

Ana Cristina Miñana Segura

Nuevos ligandos politópicos  
quirales basados en unidades bis  
(oxazolina): síntesis,  
caracterización y aplicaciones en  
catálisis

Departamento  
Química Orgánica

Director/es  
Herreras Larripa, Clara Isabel  
García Laureiro, José Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Tesis Doctoral

**NUEVOS LIGANDOS POLITÓPICOS QUIRALES  
BASADOS EN UNIDADES BIS(OXAZOLINA):  
SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES  
EN CATÁLISIS**

Autor

Ana Cristina Miñana Segura

Director/es

Herreras Laripa, Clara Isabel  
García Laureiro, José Ignacio

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Química Orgánica





CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea



Universidad  
Zaragoza

**NUEVOS LIGANDOS POLITÓPICOS  
QUIRALES BASADOS EN UNIDADES  
BIS(OXAZOLINA): SÍNTESIS,  
CARACTERIZACIÓN Y  
APLICACIONES EN CATÁLISIS**

**ANA CRISTINA MIÑANA SEGURA  
TESIS DOCTORAL  
JUNIO 2014**



**JOSÉ IGNACIO GARCÍA LAUREIRO**, Profesor de Investigación del CSIC en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQUC), centro mixto CSIC-Universidad de Zaragoza,

y

**CLARA ISABEL HERRERÍAS LARRIPA**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza,

**CERTIFICAN**

Que la memoria **“Nuevos ligandos politópicos quirales basados en unidades bis(oxazolina): síntesis, caracterización y aplicaciones en catálisis”** ha sido realizada en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza bajo su inmediata dirección y que, hallándose concluida, reúne las condiciones necesarias para su defensa, por lo que autorizamos su presentación.

Zaragoza, 20 de Junio de 2014

Fdo. Prof. José Ignacio García Laureiro

Dra. Clara I. Herrerías Larripa



# **ÍNDICE**



---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
---------------------	---

---

<b>OBJETIVOS</b>	7
------------------	---

---

## **CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES GENERALES**

<b>1.1.-Inmovilización covalente del catalizador</b>	13
1.1.1.- <i>Inmovilización en polímeros orgánicos</i>	13
1.1.1.1.- Anclaje en polímeros	14
1.1.1.2- Copolimerización	15
1.1.2.- <i>Inmovilización en sólidos inorgánicos</i>	16
<b>1.2.- Inmovilización no covalente del catalizador</b>	18
1.2.1.- <i>Sistemas sólido-líquido</i>	18
1.2.1.1.- Interacciones de débiles	18
1.2.1.2.- Interacciones electrostáticas	21
1.2.1.3.- Atrapado	23
1.2.1.3.1.- Atrapado en polímeros flexibles	23
1.2.1.3.2.- Atrapado en sólidos rígidos	24
1.2.2.- <i>Sistemas líquido-líquido</i>	26
1.2.2.1.- Disolventes fluorosos	26
1.2.2.2.- Líquidos Iónicos	27
<b>1.3.- Catálisis autosoportada, estrategis de “liberación y captura”</b>	29
1.3.1.- <i>Utilización de polímeros solubles</i>	29
1.3.2.- <i>Moléculas autoensambladas mediante la formación de puentes de hidrógeno</i>	31
1.3.3.- <i>Polímeros de coordinación</i>	34
1.3.3.1.- MOPs como catalizadores heterogéneos	34
1.3.3.2.- MOPs en la estrategia de “liberación y captura”	37

## **CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE LIGANDOS**

<b>2.1.- Antecedentes</b>	43
2.1.1.- <i>Métodos de síntesis de bis(oxazolinas) y azabis(oxazolinas)</i>	44
2.1.1.1.- Síntesis de bis(oxazolinas)	44
2.1.1.1.1.- A partir del dicloruro de malonilo disustituido	44
2.1.1.1.2.- A partir de malononitrilo disustituido.	45
2.1.1.1.3.- A partir del malonimidato	47
2.1.1.1.4.- Síntesis de bis(oxazolina) benciladas en el puente espaciador.	48
2.1.1.1.4.1.- Bis(oxazolinas)-dibenciladas (box-diBn)	48
2.1.1.1.4.2.- Bis(oxazolinas)-monobenciladas (Box-Bn)	49
2.1.1.2.- Síntesis de azabis(oxazolinas)	49

2.1.1.3.- Síntesis de ligandos multitópicos con unidades bis(oxazolina) y azabis(oxazolina)	52
2.1.1.3.1.- Síntesis de ligandos multitópicos con unidades bis(oxazolina)	52
2.1.1.3.2.- Síntesis de ligandos multitópicos con unidades azabis(oxazolina)	54
<b>2.3.- Resultados y discusión</b>	56
2.3.1.- <i>Síntesis de Box(In)-Bn</i>	56
2.3.2.- <i>Síntesis de ligandos ditópicos de tipo bis(oxazolina)</i>	56
2.3.3.- <i>Síntesis de ligandos politópicos de tipo azabis(oxazolina)</i>	61
2.3.3.1.- Síntesis de ligandos de tipo DAX (DiAzabisoXazolina)	61
2.3.3.2.- Síntesis de ligandos de tipo TAX (TriAzabisoXazolina)	62
2.3.3.3.- Síntesis de ligandos de tipo click-DAX (click-DiAzabisoXazolina)	64
2.3.3.4.- Síntesis de ligandos de tipo propargil-DAX (propargil-DiAzabisoXazolina)	65
2.3.3.5.- Síntesis de ligandos de tipo click-QAX (click-QuatroAzabisoXazolina)	66
<b>2.4.- Conclusiones</b>	67

## CAPÍTULO 3: REACCIÓN DE CICLOPROPANACIÓN

---

<b>3.1.- Antecedentes</b>	71
3.1.1.- <i>Catálisis homogénea</i>	71
3.1.2.- <i>Catálisis heterogénea</i>	73
3.1.2.1.-Inmovilización covalente del catalizador	73
3.1.2.1.1.- Anclaje en polímeros	73
3.1.2.1.2.- Copolimerización	74
3.1.2.1.3.- Anclaje en sílice	74
3.1.2.2.- Inmovilización no covalente del catalizador	75
3.1.2.2.1.-Sistemas sólido-líquido	75
3.1.2.2.1.1.- Interacciones electrostáticas	75
3.1.2.2.1.2.- Atrapado	76
3.1.2.2.2.-Sistemas líquido-líquido	77
3.1.2.2.2.1.- Disolventes fluorosos	77
3.1.2.2.2.2.- Líquidos iónicos	78
3.1.3.- <i>Catálisis autosoportada, estrategis de “liberación y captura”</i>	79
3.1.3.1.- Utilización de polímeros solubles	79
3.1.3.2.- Polímeros de coordinación	80
3.1.3.1.- Caracterización de los polímeros de coordinación	82
3.1.3.1.1.- Microscopía electrónica	82
3.1.3.1.2.- Espectrometría de masas	83
3.1.3.2.3- Resonancia magnética nuclear	87
3.1.4.- <i>Mecanismo de la reacción</i>	89
<b>3.2.- Resultados y discusión</b>	95

<b>3.2.1.- Preparación de catalizadores</b>	95
3.2.1.1.- Preparación de los polímeros de coordinación	95
3.2.1.2.- Preparación de los líquidos iónicos	98
<b>3.2.2.- Condiciones de reacción</b>	99
3.2.2.1.- Con polímeros de coordinación	99
3.2.2.2.- Con líquidos iónicos	100
<b>3.2.3.- Resultados catalíticos</b>	101
3.2.3.1.- Resultados catalíticos con los polímeros de coordinación	101
3.2.3.2.- Resultados catalíticos con los líquidos iónicos	111
3.2.3.2.1.- Reacción de ciclopropanación con el líquido iónico [emim][OTf]	111
3.2.3.3.2.- Resultados de la reacción de ciclopropanación con [bmim][PF <sub>6</sub> ]	118
3.2.3.3.2.1.- <i>Resultados de la reacción de ciclopropanación con [bmim][PF<sub>6</sub>] y complejos con ligandos de tipo DAX</i>	119
3.2.3.3.2.2.- <i>Resultados de la reacción de ciclopropanación con [bmim][PF<sub>6</sub>] y complejos con ligandos de tipo DiBox</i>	121
<b>3.3.- Conclusiones</b>	125

## CAPÍTULO 4: REACCIÓN DE HENRY

---

<b>4.1.- Antecedentes</b>	129
4.1.1.- <i>Catálisis homogénea</i>	129
4.1.2.- <i>Catálisis heterogénea</i>	132
4.1.2.1.- Inmovilización covalente del catalizador	132
4.1.2.1.1.- Anclado en polímeros	132
4.1.2.1.2.- Anclado en sólidos inorgánicos	133
4.1.2.2.- Inmovilización no covalente del catalizador	134
4.1.2.2.1.- Sistemas líquido/líquido	134
4.1.2.2.1.1.- Líquidos fluorosos	134
4.1.2.2.1.2.- Líquidos iónicos	135
4.1.2.2.2.- Sistemas sólido/líquido	136
4.1.3.- <i>Precipitación selectiva del catalizador</i>	138
4.1.3.1.- Polímeros solubles	139
4.1.4.- <i>Mecanismo de la reacción</i>	140
<b>4.2.- Resultados y discusión</b>	142
4.2.1.- <i>Preparación de los polímeros de coordinación</i>	142
4.2.2.- <i>Condiciones de reacción</i>	143
4.2.3.- <i>Resultados catalíticos</i>	146
4.2.3.1.- Estudio del disolvente de reacción	146
4.2.3.2.- Evaluación de los aldehídos de partida	147
4.2.3.3.- Estudio del volumen de disolvente de reacción	149
4.2.3.4.- Resultados con otros ligandos politópicos	156
4.2.3.5.- Resultados con otros nitroderivados	167

<b>4.3.- Conclusiones</b>	177
---------------------------	-----

## CAPÍTULO 5: OTRAS REACCIONES

---

<b>5.1.- Reacción de Diels – Alder</b>	181
5.1.2.- <i>Antecedentes</i>	181
5.1.2.- <i>Resultados y discusión</i>	183
5.1.2.1- Condiciones de reacción y determinación de resultados	184
5.1.2.2.- Resultados catalíticos	185
<b>5.2.- Reacción aldólica de Mukaiyama</b>	189
5.2.1.- <i>Antecedentes</i>	189
5.2.2.- <i>Resultados y discusión</i>	191
5.2.2.1.- Condiciones de reacción y determinación de resultados	191
5.2.2.2.- Resultados catalíticos	192
<b>5.3.- Reacción de inserción C-H de carbenos</b>	196
5.3.1.- <i>Antecedentes</i>	196
5.3.2.- <i>Resualtados y discusión</i>	200
5.3.2.1.- Condiciones de reacción y determinación de resultados	200
5.3.2.2.- Resultados catalíticos	201
<b>5.4.- Reacción de oxidación alílica de Kharash – Sosnovsky</b>	203
5.4.1.- <i>Antecedentes</i>	203
5.4.2.- <i>Resultados y discusión</i>	206
5.4.2.1.- Condiciones de reacción y determinación de resultados	206
5.4.2.2.- Resultados catalíticos	206
<b>5.5.- Conclusiones</b>	208

## PARTE EXPERIMENTAL

---

<b>6.1.- Síntesis de ligandos de tipo azabis(oxazolina)</b>	211
6.1.1.- <i>Síntesis de (S)-valinol y de (S)-terc-leucinol</i>	211
6.1.2.- <i>Síntesis de aminodihidroxazol(iPr) y de aminodihidroxazol(tBu)</i>	215
6.1.3.- <i>Síntesis de Azabox(iPr) y de Azabox(tBu)</i>	219
6.1.4.- <i>Síntesis de Azabox(iPr)-Me y de Azabox(tBu) -Me</i>	223
6.1.5.- <i>Síntesis de Azabox(iPr)-Bn y de Azabox(tBu)-Bn</i>	227
6.1.6.- <i>Síntesis de DAX(iPr) y de DAX(tBu)</i>	231
6.1.7.- <i>Síntesis de TAX(iPr)</i>	235
6.1.8.- <i>Síntesis de Click-DAX(iPr)</i>	237
6.1.9.- <i>Síntesis de click-QAX(iPr) y de click-QAX(tBu)</i>	245
<b>6.2.- Síntesis de ligandos de tipo bis(oxazolina)</b>	251
6.2.1.- <i>Síntesis de Box(iPr) y de Box(tBu)</i>	251
6.2.2.- <i>Síntesis de Box(in)-Bn</i>	255
6.2.3.- <i>Síntesis de DiBox(iPr), DiBox(tBu), DiBox(Ph) y DiBox(ln)</i>	257

<b>6.3.- Preparación de los catalizadores</b>	264
6.3.1.- <i>Preparación de los complejos catalíticos con los ligandos monotópicos</i>	264
6.3.2.- <i>Preparación de los polímeros de coordinación</i>	264
6.3.4.- <i>Inmovilización del catalizador en líquidos iónicos</i>	265
<b>6.4.- Recuperación de los polímeros de coordinación</b>	265
<b>6.5.- Reacciones catalíticas</b>	266
6.5.1.- <i>Reacción de ciclopropanación</i>	266
6.5.1.1.- Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación catalizadas por los complejos Cu-Azabox y Cu-Box	266
6.5.1.2.- Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación catalizadas por los complejos Cu-DAX, Cu-DiBox, Cu-click-DAX y Cu-click-QAX	266
6.5.1.3- Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación con líquidos iónicos (LI)	267
6.5.1.4.- Determinación de resultados	268
6.5.2.- <i>Reacción de Henry</i>	271
6.5.2.1.- Procedimiento general para las reacciones de Henry catalizadas por los complejos Cu-Azabox y Cu-Box.	271
6.5.2.2.- Procedimiento general para las reacciones de Henry catalizadas por los complejos Cu-DAX, Cu-TAX y Cu-DiBox, Cu-click-DAX y Cu-click-QAX.	271
6.5.2.3.- Determinación de resultados	272
6.5.3.- <i>Reacción de Diels–Alder</i>	278
6.5.3.1.- Síntesis de N-[(E)-2-butenoil]-2-oxazolidinona (crotonato de oxazolidinona)	278
6.5.3.2- Procedimiento general para las reacciones de Diels–Alder catalizadas por los complejos Cu-Box y Cu-Azabox.	278
6.5.3.3- Procedimiento general para las reacciones de Diels–Alder catalizadas por los complejos Cu-DiBox y Cu-DAX.	279
6.5.3.4.- Determinación de resultados	280
6.5.4.- <i>Reacción aldólica de Mukaiyama</i>	282
6.5.4.1.- Procedimiento general para las reacciones de Mukaiyama catalizadas por el complejo Cu-Box(Ph).	282
6.5.4.2.- Procedimiento general para las reacciones de Mukaiyama catalizadas por el complejo Cu-DiBox(Ph).	282
6.5.4.3.- Determinación de resultados	283
6.5.5.- <i>Reacción de inserción en enlaces C-H</i>	290
6.5.5.1.- Síntesis de fenildiazoacetato de metilo	290
6.5.5.2.- Procedimiento general para las reacciones de inserción C-H catalizadas por el complejo Cu-Azabox(iPr).	290
6.5.5.3.- Procedimiento general para las reacciones de inserción C-H catalizadas por el complejo Cu-DAX(iPr).	291
6.5.5.4.- Determinación de resultados	292
6.5.6.- <i>Reacción de Kharasch–Sosnovsky</i>	295
6.5.6.1.- Procedimiento general para las reacciones de Kharasch–	295

Sosnovsky catalizadas por el complejo Cu-Azabox(iPr).	
6.5.6.2.- Procedimiento general para las reacciones de Kharasch– Sosnovsky catalizadas por el complejo Cu-TAX(iPr).	295
6.5.6.3.- Determinación de resultados	296
<b>REFERENCIAS</b>	<b>301</b>

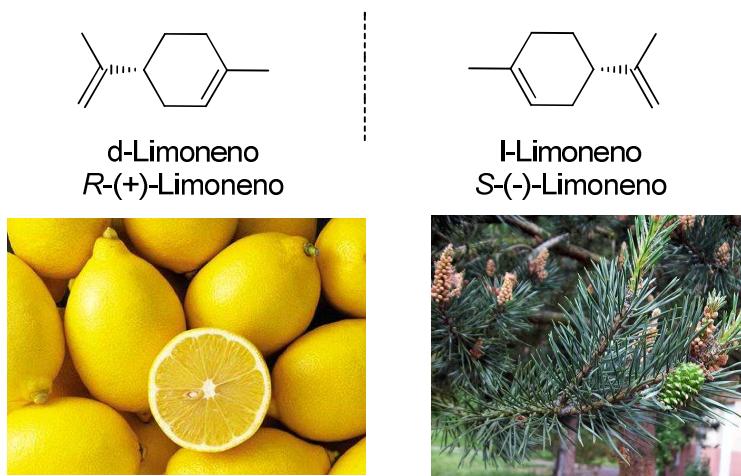
---

# **INTRODUCCIÓN**



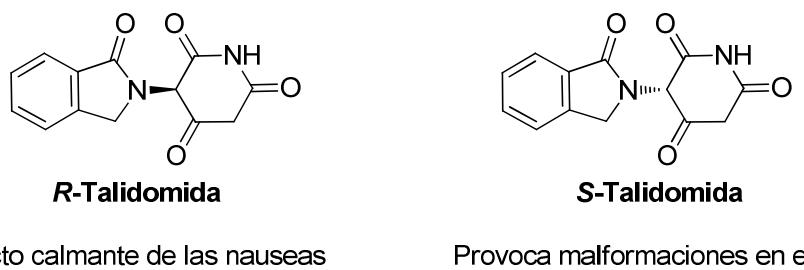
Los enantiómeros o los isómeros ópticos, son parejas de compuestos en los que uno es la imagen especular del otro pero no son superponibles entre sí, lo mismo que ocurre con una mano respecto de la otra. Esta propiedad se conoce como quiralidad (del griego *kiros*, mano) y por eso hablamos de moléculas quirales. A nivel molecular, encontramos quiralidad siempre que una molécula no es superponible con su imagen especular, en muchas ocasiones esto ocurre cuando tenemos un carbono con los cuatro sustituyentes distintos.

Muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son de naturaleza quiral, y en la mayoría de éstas, la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica para la función encomendada. Por ejemplo, todos los aminoácidos quirales que constituyen las proteínas de los organismos vivos son únicamente de la clase L, mientras que todos los azúcares que forman los hidratos de carbono son exclusivamente de la forma enantiomérica D. Pero la quiralidad no sólo está presente en la estructura de las moléculas que componen los organismos vivos, sino que también se manifiesta en su función. Por ejemplo, las enzimas, que están formadas por componentes quirales, al actuar sobre el sustrato son capaces de distinguir entre las formas enantioméricas de éste. Lo mismo ocurre con las proteínas que actúan como receptores químicos, como es el caso de los receptores sensoriales. Un ejemplo de esto lo constituye el limoneno, molécula que se da en la naturaleza en sus dos formas enantioméricas. Los receptores son capaces de distinguir entre ambas formas: el d-limoneno que huele a limón y el l-limoneno que huele a pino.



**Figura i.1:** Representación de los dos enantiómeros del limoneno.

A parte de los receptores sensoriales también ocurre lo mismo con los receptores de las señales hormonales en que se basa la regulación del metabolismo y crecimiento de los organismos, que son en muchos casos dianas de fármacos. Un ejemplo que pone de manifiesto la importancia de las formas enantioméricamente puras es el caso de la *talidomida*. Este fármaco, destinado a aliviar las náuseas de las embarazadas se comercializaba en los años 60 en su forma racémica. Como se demostró después, trágicamente, sólo uno de los dos enantiómeros producía la acción farmacológica, mientras que el otro causaba malformaciones en las extremidades del feto.



**Figura i.2:** Representación de los dos enantiómeros de la talidomida.

Desde el conocimiento de este hecho las empresas farmacéuticas están obligadas siempre que obtengan una molécula quirala, a separar y comprobar el efecto de cada uno de sus enantiómeros. Solamente cuando el efecto de los dos isómeros sea el mismo puede comercializarse el racemato.

Además de en el campo de los aromas y de la farmacología hay otras muchas áreas de trabajo en las que es muy importante la síntesis de los productos enantioméricamente puros: obtención de pesticidas reguladores del crecimiento de plantas, aditivos alimentarios, materiales con propiedades especiales, etc. Debido a esto podemos darnos cuenta de la enorme importancia que tiene el contar con métodos que permitan obtener sustancias en sus formas enantioméricamente puras, bien para poder evaluar la actividad y propiedades de cada uno de los enantiómeros por separado o bien para proceder a la síntesis enantioselectiva a nivel industrial.

Cuando la actividad de una de esas sustancias viene asociada a uno solo de los enantiómeros (eutómero), siendo el otro una sustancia inactiva o incluso perjudicial (distómero), hay numerosas ventajas en utilizar el enantiómero beneficioso puro: en primer lugar se puede reducir la dosis, reduciéndose al mismo tiempo los efectos secundarios. Y relacionado con la producción, obtener el enantiómero puro en lugar del racemato supone un importante aumento de la eficacia del proceso, ya que se dobla la producción.

Para obtener un enantiómero puro existen diferentes métodos. Ya que la mayoría de las reacciones clásicas de síntesis químicas no son capaces de distinguir entre las dos formas enantioméricas de un compuesto, el primer método desarrollado para la obtención de enantiómeros puros se basa en la resolución de mezclas racémicas. Dentro de esta metodología se encuentra la resolución cinética, la cual se da principalmente mediante el uso de enzimas o de reactivos quirales enantiopuros. El principal inconveniente de estos procesos es que como mucho se puede alcanzar un 50% de rendimiento. Para solucionar esto se puede recurrir a la resolución cinética dinámica, metodología en la que sí se puede alcanzar el 100% de rendimiento y que de hecho es muy utilizada industrialmente.

Una alternativa es usar materiales de partida naturales que posean ya la quiralidad deseada, y mantenerla a lo largo del proceso de síntesis, sin embargo, no siempre es posible o rentable utilizar dichas fuentes.

Otra estrategia ha sido desarrollar reacciones de síntesis asimétrica, métodos que permiten obtener como resultado de una reacción un exceso de una de las dos formas enantioméricas. El uso de auxiliares quirales para diferentes tipos de reacciones permite introducir la quiralidad deseada en el producto obtenido, consiguéndose al final del proceso excesos enantioméricos más o menos altos. Un caso especial de reacciones asimétricas lo constituyen las síntesis asimétricas catalíticas. En éstas, la quiralidad no está en uno de los productos de partida o en un auxiliar quiral, sino en un catalizador. Este tipo de reacciones aprovechan el fenómeno de la multiplicación de la quiralidad, ya que una molécula de catalizador es capaz de producir un gran número de moléculas de producto quiral.<sup>1,2</sup> Estos procesos son de una enorme eficacia, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, y por ello han constituido un auténtico hito en la historia moderna de la química orgánica sintética.

Los catalizadores más utilizados en este tipo de síntesis se emplean en fase homogénea, es decir se encuentran en la misma fase que los reactivos, por lo que estaríamos hablando de catálisis homogénea. Los catalizadores de este tipo son habitualmente compuestos de coordinación de metales de transición, en los que alguno de los ligandos coordinados al metal es de naturaleza quiral. El desarrollo de los primeros catalizadores de este tipo para reacciones de hidrogenación, epoxidación y dihidroxilación en 2001 la distinción de premio Nobel de Química a Knowles, Sharpless y Noyori.

También es posible llevar a cabo las reacciones catalíticas enantioselectivas sin necesidad de utilizar un metal de transición, este tipo de catálisis es conocido como organocatálisis y se basa en la utilización de moléculas orgánicas quirales como catalizadores. Entre los organocatalizadores más habituales se encuentran las aminas, tioureas y los derivados de prolina.

Aunque la catálisis homogénea ha dado lugar a excelentes resultados de actividad y de enantioselectividad en un buen número de reacciones orgánicas, presenta un principal inconveniente: la difícil separación del catalizador del medio de reacción. Esto puede ocasionar problemas de contaminación medioambiental por vertidos de restos de catalizador, o problemas relacionados con la presencia de trazas de metales en los productos obtenidos en dicha reacción catalizada. La separación del catalizador no siempre es fácil, y muchas veces es costosa también desde el punto de vista económico, lo que en algunas ocasiones constituye el factor limitante para aplicar la catálisis quiral en el desarrollo de procesos industriales.

Para facilitar la separación del catalizador existe la posibilidad de colocarlo en una fase distinta a la de la reacción, empleando sistemas multifásicos (normalmente bifásicos) en los que reactivos y productos se encuentran en una fase distinta a la del catalizador. Además, existe la ventaja adicional de la posibilidad de reutilizar el catalizador, no solo aumentando la eficacia del proceso y haciéndolo más favorable económicamente, sino también medioambientalmente menos dañino.

Dentro de esta última estrategia, una opción es la utilización de sistemas bifásicos líquido-líquido, en los que el catalizador es soluble en un disolvente que es inmiscible con el empleado

<sup>1</sup> Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer-Verlag, Berlin, 1999.

<sup>2</sup> Ojima, I. Eds. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, 2000.

para disolver reactivos y/o productos. Otra opción es utilizar un catalizador sólido insoluble en el disolvente utilizado en la reacción. En este caso la separación del catalizador se lleva a cabo por simple filtración.

Sin embargo, aunque la utilización de los catalizadores heterogéneos parece ser la solución definitiva también presenta importantes inconvenientes. El uso de un “soporte” ya sea de naturaleza sólida o líquida, puede ocasionar una mala accesibilidad de los sustratos a los centros activos del catalizador y por lo tanto, dar lugar a una actividad catalítica moderada. El soporte, además, puede causar modificaciones en la geometría del complejo catalítico haciendo que la enantioselectividad obtenida sea diferente a la obtenida con el complejo en fase homogénea, empeorándose en muchas ocasiones los resultados. No obstante, hay que destacar que se conocen ejemplos en los que los catalizadores soportados han resultado ser más activos y/o selectivos que sus análogos homogéneos.

Una solución a esto sería juntar las ventajas de ambos tipos de catálisis: si la reacción se lleva a cabo en fase homogénea y posteriormente se precipita el catalizador de forma selectiva, la perturbación producida sería mucho menor y permitiría la separación y el reciclaje del catalizador sin afectar a su actividad y selectividad.

Con esta idea en mente se ha desarrollado el trabajo descrito en esta memoria, consistente en la preparación de catalizadores autoensamblados metal-ligando quiral, los cuales son capaces de formar polímeros de coordinación en determinadas condiciones.

# **OBJETIVOS**



- 1.- Ampliación de la familia de ligandos politópicos basados en unidades azabis(oxazolina) previamente desarrollados por nuestro grupo de investigación.
- 2.- Síntesis de una nueva familia de ligandos politópicos basados en unidades bis(oxazolina).
- 3.- Complejación de los ligandos politópicos sintetizados con cobre para la formación de polímeros de coordinación.
- 3.- Aplicación de los polímeros de coordinación como catalizadores enantioselectivos recuperables, utilizando la estrategia de “*liberación y captura*”, en la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo (DAE)y en la reacción de Henry.
- 4.- Estudio de la reacción de Henry enantioselectiva entre nitrometano o nitroetano con diferentes aldehídos catalizada por polímeros de coordinación, utilizando la estrategia de “*liberación y captura*”, y estudio de la recuperabilidad de los mismos.
- 5.- Ampliación de la aplicabilidad de los polímeros de coordinación a otras reacciones enantioselectivas de interés.
- 6.- Utilización de líquidos iónicos como soportes de complejos ligando ditópico-cobre y aplicación de estos sistemas catalíticos en la reacción de ciclopropanación.



# **CAPÍTULO 1:**

## **ANTECEDENTES GENERALES**



Como ya se ha mencionado en la introducción, al utilizar un catalizador heterogéneo se evitan parte de los problemas que tienen los homogéneos, entre ellos la difícil separación de los productos y el propio catalizador y la eliminación de los metales en disolución. Los catalizadores heterogéneos pueden ser fácilmente separados del medio de reacción en muchos casos por simple filtración, ya que catalizador y reactivos/productos se encuentran en distinta fase.<sup>3</sup> Además, pueden ser recuperados y reutilizados en diferentes ciclos de reacción disminuyendo así su coste relativo.

En este capítulo se describirán algunos de los ejemplos encontrados en la bibliografía para cada tipo de inmovilización de catalizadores homogéneos, en los casos que sea posible se utilizarán ejemplos en los que el catalizador sea quiral.

Los distintos ejemplos serán clasificados según la técnica de inmovilización del catalizador, ya sea mediante formación de enlaces covalentes o no covalentes entre el complejo catalítico y el soporte o mediante catálisis autosoportada, en la que no se requiere de un soporte adicional.

## 1.1.- INMOVILIZACIÓN COVALENTE DEL CATALIZADOR

Dentro de las numerosas estrategias para inmovilizar un catalizador homogéneo, la inmovilización mediante enlace covalente de un complejo quiral en un soporte sólido es la más ampliamente utilizada. Es importante el control tanto de la naturaleza del sólido como del método de anclado, ya que pequeñas variaciones en estos aspectos pueden suponer importantes variaciones en los resultados.

### 1.1.1.- INMOVILIZACIÓN EN POLÍMEROS ORGÁNICOS

Hay numerosos artículos en los que se describe la inmovilización de complejos metálicos en polímeros, bien por anclaje a éstos o bien por copolimerización.<sup>4</sup> Los polímeros utilizados como soportes son polímeros altamente entrecruzados ya que deben mantenerse insolubles en la mayoría de los disolventes convencionales. Estos catalizadores han sido aplicados a numerosas reacciones orgánicas enantioselectivas.<sup>5</sup>

En cuanto al procedimiento de inmovilización mediante enlace covalente en polímeros orgánicos existen dos estrategias generales. En primer lugar el anclaje del ligando (o complejo) sobre un polímero ya formado. La segunda estrategia consiste en preparar el soporte polimérico a partir de un monómero funcionalizado con el ligando quiral. A continuación se presentarán algunos ejemplos significativos encontrados en la bibliografía siguiendo ambas estrategias.

---

<sup>3</sup> De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*; Wiley-VCH: Weinheim 2000.

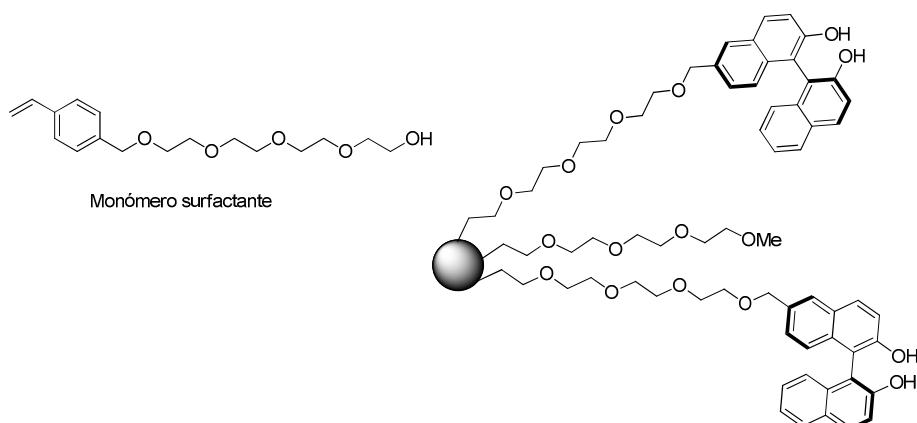
<sup>4</sup> Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217.

<sup>5</sup> Ding, K.; Uozomi, Y. *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2008.

### 1.1.1.1.- Anclaje en polímeros

Este método de inmovilización presenta la ventaja de partir de un sólido bien caracterizado, muchas veces de origen comercial y por tanto reproducible. Todo ello redunda en un mayor conocimiento de las propiedades del catalizador preparado, al menos desde un punto de vista textural.

Sasai y colaboradores desarrollaron un catalizador polimérico micelar y describieron su aplicación en varias reacciones enantioselectivas, incluyendo la adición de dietilzinc a aldehídos.<sup>6</sup> El monómero surfactante, que contenía cadenas de etilenglicol, era capaz de formar micelas en fase acuosa y, tras copolimerización con estireno, dio lugar a un polímero esférico que hace de soporte (Figura 1.1). Mediante una reacción de acoplamiento del polímero con un derivado de BINOL y tras complejación de éste con Ti, se obtuvo el catalizador que promovió la etilación asimétrica de benzaldehído con un 96% de rendimiento y un 84 % ee.

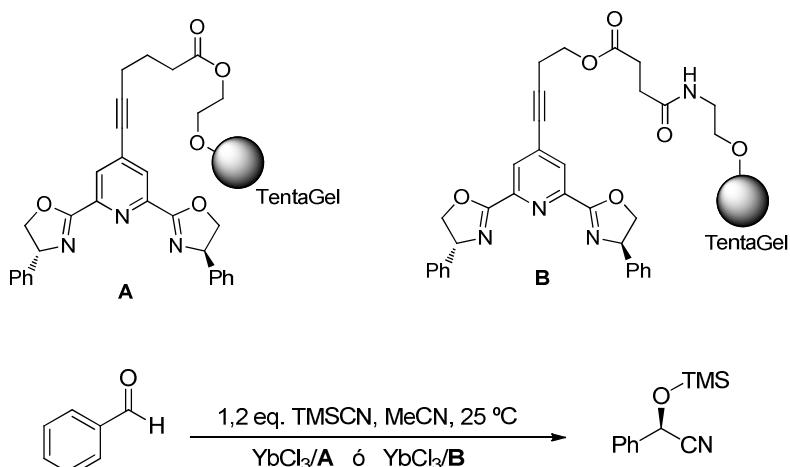


**Figura 1.1:** Representación del monómero y del polímero con el BINOL anclado utilizados por Sasai y colaboradores.

Por otro lado, Moberg y colaboradores describieron un soporte polimérico en el que inmovilizaron unidades de bis(oxazolina),<sup>7</sup> las cuales, complejadas con  $\text{YbCl}_3$ , promovieron la reacción de adición asimétrica de cianuro de trimetilsililo a aldehídos (Esquema 1.1). Los catalizadores poliméricos utilizados dieron lugar a reactividades tan altas como sus análogos homogéneos; sin embargo, las enantioselectividades obtenidas fueron más bajas (89% ee con el homogéneo, 81% ee con el heterogéneo).

<sup>6</sup> Takizawa, S.; Patil, M. L.; Yonezawa, F.; Mayubayashi, K.; Tanaka, H.; Kawai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1193.

<sup>7</sup> Lundgren, S.; Lutsenko, S.; Joensson, C.; Moberg, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3663.



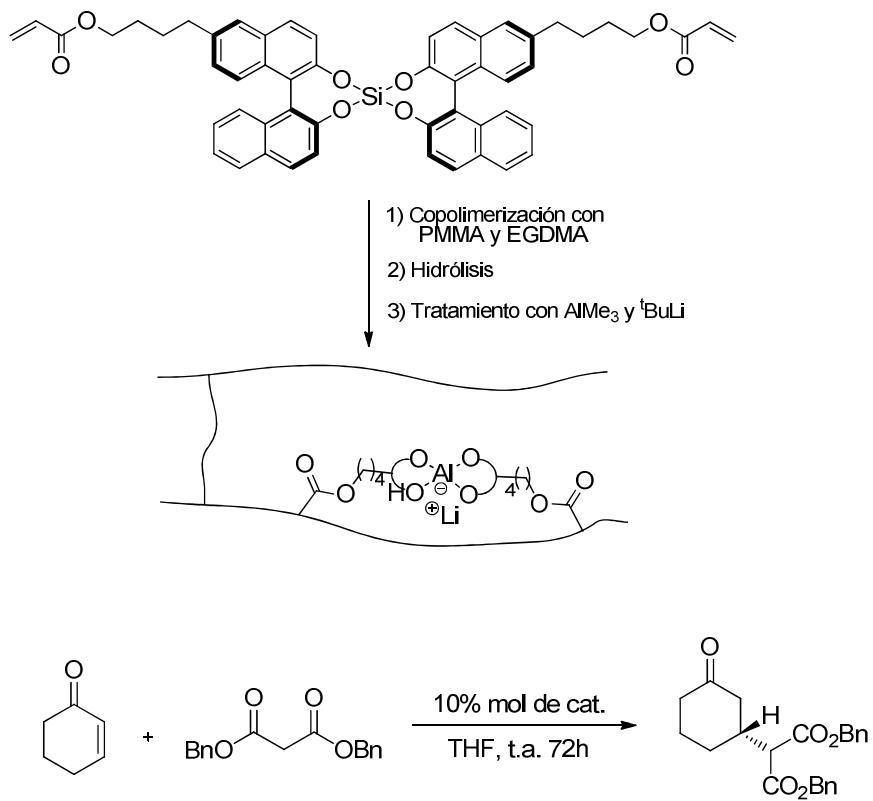
**Esquema 1.1:** Representación de los catalizadores y la reacción descritos por Moberg y colaboradores.

### 1.1.1.2- Copolimerización

La polimerización directa del propio ligando quiral ha proporcionado también buenos resultados. Por ejemplo la reacción de Michael asimétrica es catalizada por los complejos homogéneos AlLi-Bis(binaftóxido) de forma muy eficaz,<sup>8</sup> y basándose en este tipo de catalizadores, Sasai y colaboradores desarrollaron unos sistemas catalíticos análogos.<sup>9</sup> Un dímero de un derivado del BINOL complejado con Si fue copolimerizado con metacrilato de metilo (MMA) y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como agente de entrecruzamiento. Tras eliminación del Si por hidrólisis y tratamiento del polímero con AlMe<sub>3</sub> y tBuLi (Esquema 1.2), se generó el catalizador polimérico AlLi-bis(binaftóxido). Este método permitió tener ligandos quirales dispuestos en posiciones adecuadas a lo largo de las cadenas poliméricas. Los autores llevaron a cabo la reacción de Michael de 2-ciclohexen-1-ona con dibencilmalonato con este catalizador, obteniendo el aducto con un 73% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 91% ee.

<sup>8</sup> a) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *35*, 104. b) Arai, T.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441.

<sup>9</sup> Arai, T.; Sekiguti, T.; Otsuki, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2194.



**Esquema 1.2:** Representación del catalizador y la reacción descritas por Sasai et al.

### 1.1.2.- INMOVILIZACIÓN EN SÓLIDOS INORGÁNICOS

El anclaje de ligandos quirales sobre sólidos inorgánicos es mucho menos utilizado que el anclaje a polímeros orgánicos o la copolimerización, aun así, ha sido aplicado a la preparación de gran cantidad de catalizadores quirales heterogéneos.<sup>10</sup> Los sólidos inorgánicos que se utilizan habitualmente como soporte son la sílice, la alúmina, los silicatos mesoporosos (MCM-41, MCM-48) o los carbones. Todos ellos se caracterizan por ser estructuras inertes, porosas y con una superficie específica alta.

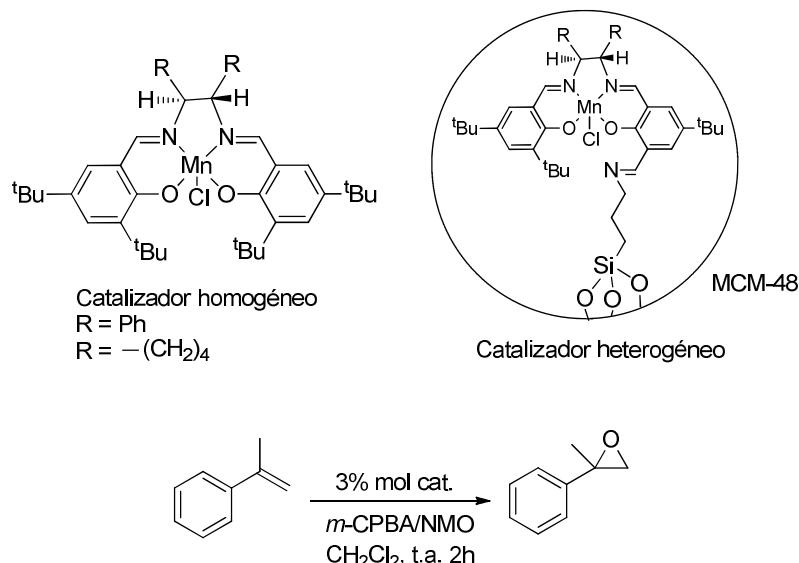
La ventaja de estos materiales frente a los orgánicos es que suelen ser más robustos, es decir, poseen mejores propiedades mecánicas, lo que los hace especialmente atractivos a la hora de pensar en aplicaciones industriales. A continuación mostraremos algunos ejemplos del uso de este tipo de sistemas.

Liu y colaboradores han inmovilizado, mediante formación de enlaces covalentes, complejos quirales de Mn(III)-salen modificados en MCM-48 con estructura cúbica tridimensional (Esquema 1.3).<sup>11</sup> Con este catalizador llevaron a cabo la reacción de epoxidación de  $\alpha$ -metilestireno en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con la mezcla *m*-CPBA/NMO (ácido meta-cloroperbenzoico/N-óxido de N-metilmorfolina) como oxidante, mejorando considerablemente la enantioselectividad con respecto al catalizador homogéneo (50% ee  $\rightarrow$  99% ee). Los autores propusieron que debido a la

<sup>10</sup> Song, C. E.; Lee, S. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495.

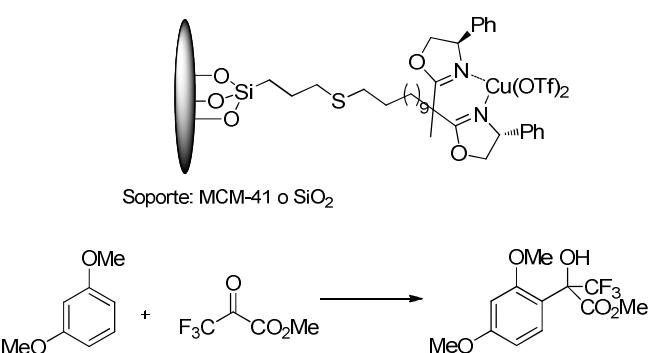
<sup>11</sup> Yu, K.; Lou, L. -L.; Lai, C.; Wang, S.; Ding, F.; Liu, S. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 1057.

estructura tridimensional del soporte, la difusión de los reactivos preferida fue la que favorecía la geometría del estado de transición deseada, mejorando así la enantioselectividad. El catalizador pudo ser reutilizado durante tres ciclos sucesivos manteniendo esos buenos resultados.



**Esquema 1.3:** Representación del catalizador y la reacción descritas por Liu y col.

Por otro lado, Redouane y colaboradores inmovilizaron covalentemente ligandos bis(oxazolina) modificados en el puente con un espaciador flexible sobre MCM-41 y sobre sílice. El uso del espaciador minimizó las restricciones espaciales ocasionadas por el soporte.<sup>12</sup> Al complejear estos ligandos con Cu(OTf)<sub>2</sub> obtuvieron un catalizador eficaz para la reacción de alquilación de 1,3-dimetoxibenceno con 3,3,3-trifluoropiruvato de metilo (Esquema 1.4). Los mejores resultados los obtuvieron con el catalizador de sílice, obteniendo conversiones del 72% y excesos enantioméricos del 92%, mejorando en gran medida los resultados obtenidos con el catalizador homólogo en fase homogénea.



**Esquema 1.4:** Esquema del catalizador y de la reacción descrita por Redouane y col.

<sup>12</sup> Corma, A.; García, H.; Moussaif, A.; Sabater, M. J.; Zniber, R.; Redouane, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1058.

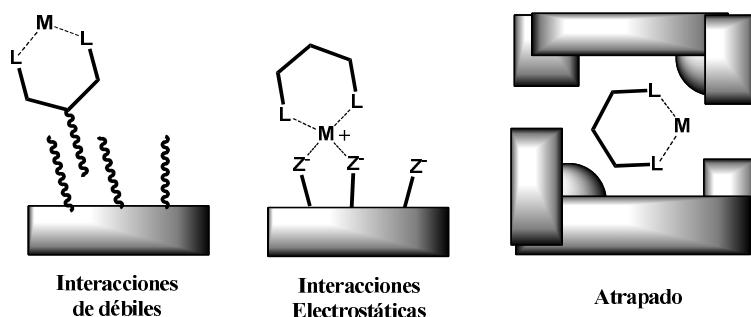
## 1.2.- INMOVILIZACIÓN NO COVALENTE DEL CATALIZADOR

La modificación de los ligandos quirales para anclarlos covalentemente en un soporte sólido supone un importante esfuerzo sintético y además, en muchas ocasiones, pueden suponer inesperadas consecuencias en la selectividad y actividad del catalizador. Para facilitar la preparación y evitar las transformaciones químicas en la estructura del complejo con efectos no deseados, la inmovilización no covalente del complejo ha supuesto una alternativa interesante.<sup>13</sup>

Vamos a comentar a continuación una serie de ejemplos de catalizadores inmovilizados no covalentemente y su aplicación a diferentes reacciones orgánicas de interés. Clasificaremos los catalizadores según en qué fase se encuentren catalizador y reactivos y según las técnicas utilizadas para llevar a cabo la inmovilización.

### 1.2.1.- SISTEMAS SÓLIDO-LÍQUIDO

La mayoría de los catalizadores quirales inmovilizados no covalentemente lo hacen a través de un sistema sólido-líquido. Se han utilizado muchos materiales diferentes como soporte, entre ellos se encuentran zeolitas, arcillas, polímeros, etc. A continuación presentaremos algunos de los ejemplos aparecidos en la bibliografía para este tipo de sistemas. Los clasificaremos según la interacción existente entre el soporte y el complejo, así según observamos en la Figura 1.2 podemos tener catalizadores formados por interacciones débiles (de van der Waals o puentes de hidrógeno), por interacciones electrostáticas o por procesos de confinamiento o atrapado.



**Figura 1.2:** Clasificación de los métodos de inmovilización no covalentes.

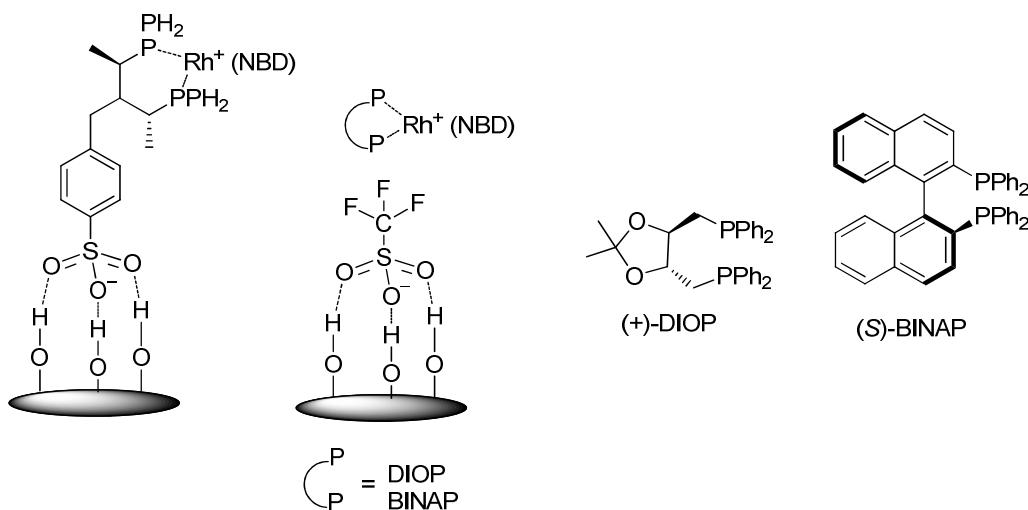
#### 1.2.1.1.- *Interacciones de débiles*

La inmovilización de catalizadores quirales mediante interacciones débiles, bien interacciones de van der Waals o puentes de hidrógeno, a un soporte adecuado ha proporcionado algunos resultados interesantes en catálisis enantioselectiva.

<sup>13</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 360.

En 1983, Enamoto y colaboradores describieron la inmovilización de complejos neutros de rodio sobre carbón y su aplicación en la reacción de hidrogenación.<sup>14</sup> Esta fue la primera inmovilización de un catalizado mediante fisisorción o interacciones de van der Waals. En los mejores resultados descritos con este catalizador se mejoraron las enantioselectividades obtenidas en la hidrogenación homogénea del ácido (Z)-2-acetamidocinámico. Además, el catalizador pudo ser recuperado durante cuatro ciclos y, a pesar de que se detectó lixiviado de rodio, en el último ciclo aún estaba presente el 85% de la cantidad inicial.

Otra estrategia de inmovilización es la formación de puentes de hidrógeno entre el contraión del complejo, el triflato por ejemplo, y los grupos silanol de la sílice. Una variante de esto consiste en el anclaje de un ligando con un grupo triflato a la sílice y posterior complejación del mismo con el metal. Esta técnica fue aplicada por primera vez también con complejos de rodio. Por ejemplo, Bianchini y colaboradores describieron la inmovilización de tres complejos quirales Rh-difosfina en sílice mediante la estrategia antes comentada (Figura 1.3).<sup>15</sup> Desafortunadamente, las enantioselectividades obtenidas en la reacción de hidrogenación de olefinas fueron bastante bajas (3-53% ee).



**Figura 1.3:** Representación de los catalizadores utilizados por Bianchini y col.

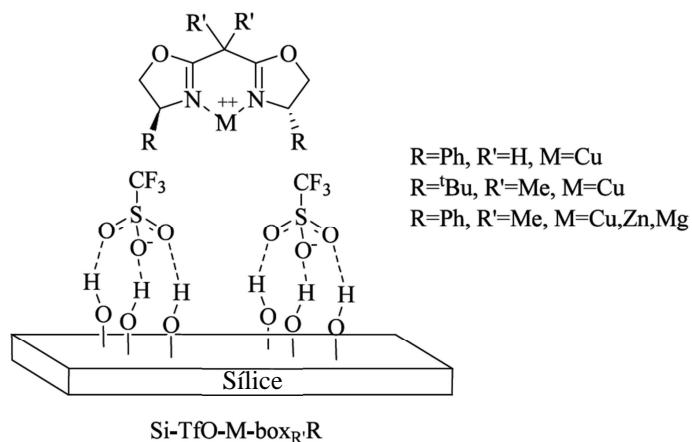
Otro ejemplo muy interesante es el que describieron primero Robertus y colaboradores y más tarde Li y colaboradores. Ambos autores describieron el catalizador box-Cu(OTf)<sub>2</sub> inmovilizado sobre sílice por formación de puentes de hidrógeno (Figura 1.4),<sup>16</sup> lo aplicaron a la reacción de Diels-Alder entre 3-acriloil-oxazolidin-2-ona y ciclopentadieno, obteniendo resultados

<sup>14</sup> Inoue, M.; Ohta, K.; Ishizuka, N.; Enamoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 3371.

<sup>15</sup> a) Bianchini, C.; Burnaby, D.G.; Evans, J., Frediani, P.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Psaro, R.; Sordelli, L.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5961. b) Bianchini, C.; Barbaro, P.; Scapacci, G.; Zanobini, F. *Organometallics*, **2000**, 19, 2450. c) Bianchini, C.; Barbaro, P.; Dal Santo, V.; Gobetto, R.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Psaro, R.; Vizza, F. *Adv. Synth. Catal.* **2000**, 343, 41.

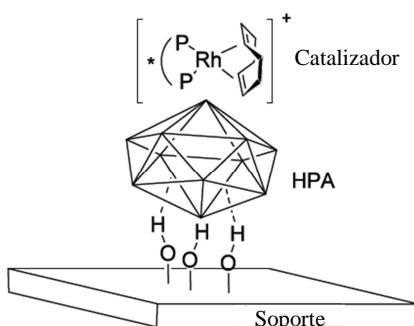
<sup>16</sup> O'Leary, P.; Krosveld, N. P.; De Jong, K. P.; Van Koten, G.; Klein, G.; Robertus, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3177.

similares a los obtenidos con el catalizador homogéneo homólogo. Sin embargo Li y colaboradores consiguieron mejorar los resultados utilizando tolueno como disolvente de la reacción.<sup>17</sup>



**Figura 1.4:** Representación del complejo [box-M]OTf inmovilizado sobre sílice por formación de puentes de hidrógeno.

Una estrategia muy relacionada con la inmovilización por interacciones por puente de hidrógeno es el uso de heteropoliácidos (HPA). Los heteropoliácidos constituyen una familia de ácidos fuertes, por lo tanto sus aniones correspondientes son débilmente básicos y pueden ser usados como contraiones de coordinación débil de catalizadores catiónicos. El heteropoliácido no inmovilizado normalmente da lugar a catalizadores solubles y por lo tanto la inmovilización es debido a la interacción entre un soporte y el contraion.



**Figura 1.5:** Representación esquemática del complejo soportado HPA-Rh(difosfina).

Los primeros trabajos en este campo fueron desarrollados por Augustine et al.,<sup>18</sup> los cuales inmovilizaron un ácido fosfotungsténico (PTA) sobre diferentes soportes. Con el sistema

<sup>17</sup> Wang, H.; Liu, X.; Xia, H.; Liu, P.; Gao, J.; Ying, P.; Xiao, J.; Li, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1025.

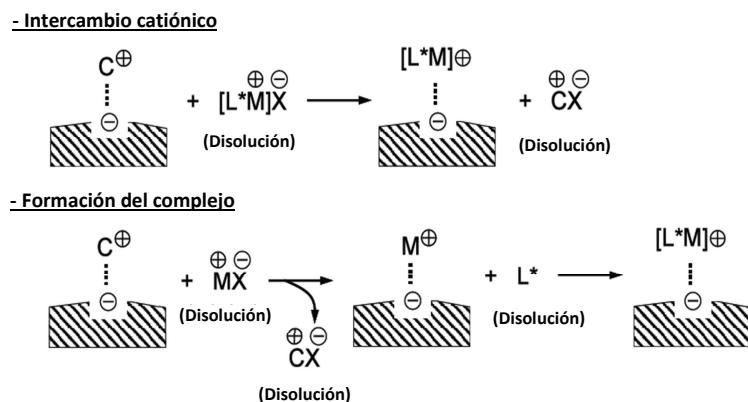
<sup>18</sup> Augustine, R. L.; Tanielyan, S. K.; Mahata, N.; Gao, Y.; Zsigmond, A.; Yang, H. *Appl. Catal.* **2003**, 256, 69.

catalítico  $[(\text{DiPAMP})\text{Rh}(\text{cod})]/\text{PTA}/\text{montmonillonita K10}$  (Figura 1.5) describieron buenos resultados en la reacción de hidrogenación asimétrica de 2-acetamidoacrilato de metilo. La recuperación del catalizador fue posible durante 15 ciclos catalíticos manteniendo en todos ellos los buenos resultados.

### 1.2.1.2.- Interacciones electrostáticas

Este tipo de métodos consiste en la compensación de cargas de un complejo iónico por parte del soporte cargado de manera opuesta. Debido a que las interacciones electrostáticas son unas interacciones bastante fuertes, estos métodos de inmovilización son los que dan lugar a los catalizadores más estables, dentro de los inmovilizados por interacciones no covalentes.

Principalmente existen dos métodos generales para llevar a cabo este tipo de inmovilización (Figura 1.6): el intercambio directo del complejo pre-formado en disolución, y la formación del complejo en un centro metálico pre-intercambiado. En el primer caso, la sal formada por la compensación del anión del sólido y el contranión del complejo, se eliminará en la disolución o se mantendrá sobre el sólido, dependiendo del disolvente utilizado en el proceso de intercambio. Aunque ambos métodos tienen ventajas y desventajas, el primero es mucho más utilizado. Este método permite la formación de complejos bien caracterizados en disolución, los cuales serán intercambiados sin alterarse si son suficientemente estables. En el segundo método, podría haber cobre intercambiado que fuera inaccesible por el ligando y por tanto, podría ocurrir que parte de los centros catalíticos sobre el soporte fueran no quirales.

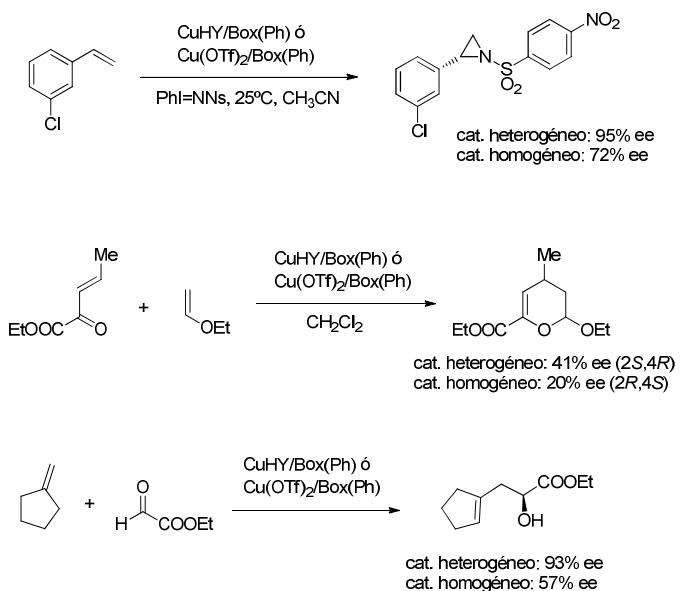


**Figura 1.6:** Metodologías usadas en la inmovilización mediante interacciones electrostáticas.

En ambos métodos, tanto el contraión del complejo catiónico y el disolvente de intercambio tienen un importante efecto, por lo que la elección correcta de todos los factores ayudará a obtener el mejor catalizador.

Hutchings y colaboradores llevaron a cabo la inmovilización de bis(oxazolinas) quirales sobre zeolita Y intercambiada con cobre,<sup>19</sup> utilizando, por tanto, el segundo procedimiento de inmovilización antes mencionado. Los autores emplearon el catalizador quiral sólido resultante para llevar a cabo la aziridinación asimétrica de alquenos a partir de dos fuentes de nitrógeno: [N-(*p*-tolilsulfonil)imino]fenilyodinano ( $\text{PhI=NTs}$ ) y [N-(*p*-nitrofenilsulfonil)imino]fenilyodinano ( $\text{Ph=NNs}$ ). La inmovilización del catalizador está basada en la formación de interacciones electrostáticas entre los cationes cobre y el soporte aniónico. A pesar de los posibles inconvenientes que se han comentado de este tipo de inmovilización, con este catalizador se describieron enantioselectividades más altas en comparación con el catalizador homogéneo. Esto se consideró que era debido al efecto de confinamiento en los microporos de la zeolita, donde están localizados los complejos Cu-Bis(oxazolina).

Este mismo catalizador también fue utilizado en las reacciones enantioselectivas de Diels-Alder<sup>20</sup> y en reacciones eno carbonil e imino (Esquema 1.5),<sup>21</sup> en ambos casos la utilización del catalizador heterogéneo mejoró las enantioselectividades obtenidas en comparación con el homólogo homogéneo.



**Esquema 1.5:** Reacciones de aziridinación, Diels-Alder y eno descritas por Hutchings y colaboradores.

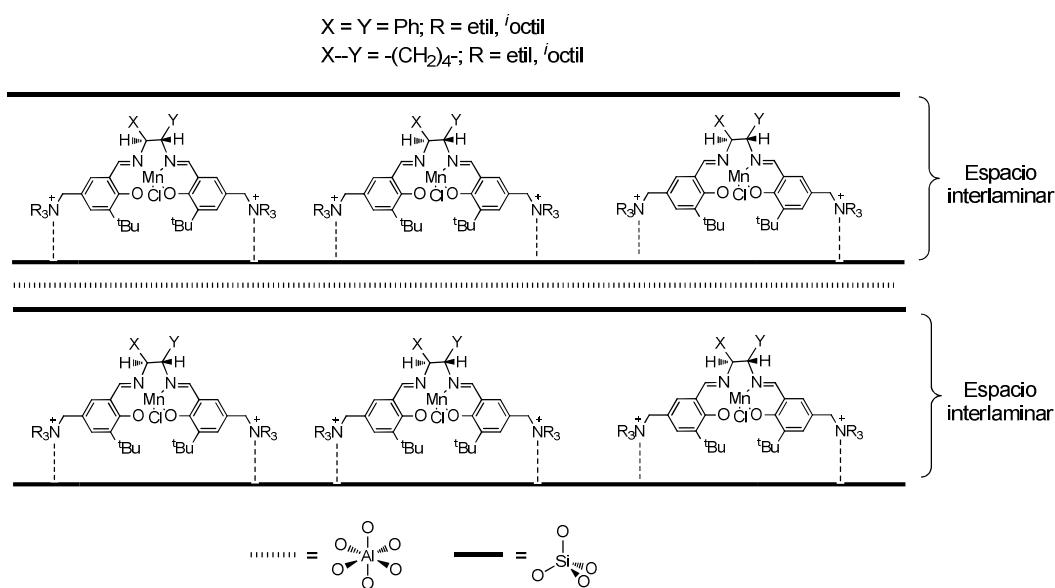
Como ejemplo del primer método general comentado, Kureshy et al. llevaron a cabo la inmovilización del complejo catiónico Mn(III)- Salen por intercambio catiónico entre las capas de

<sup>19</sup> a) Taylor, S.; Gullick, J.; McMorn, P.; Bethell, D.; Page, P. C. B.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. J. J. *Chem. Soc. – Perkin Trans. 2*, **2001**, 1714. b) Taylor, S.; Gullick, J.; McMorn, P.; Bethell, D.; Page, P. C. B.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. J. J. *Chem. Soc. – Perkin Trans. 2*, **2001**, 1724. c) Ryan, D.; McMorn, P.; Bethell, D.; Hutchings, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3566.

<sup>20</sup> Wan, Y.; McMorn, P.; Hancock, F. E.; Hutchings, G. J. *Catalysis Lett.* **2003**, 91, 145.

<sup>21</sup> Caplan, N. A.; Hancock, F. E.; Bulman, P. P. C.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1685.

la montmorillonita (Figura 1.7).<sup>22</sup> Este catalizador fue utilizado en la reacción de epoxidación asimétrica de olefinas en presencia de N-óxido de piridona e hipoclorito de sodio. La utilización del catalizador heterogéneo supuso una importante mejora en la enantioselectividad.



**Figura 1.7:** Representación esquemática de la inmovilización del complejo Mn-Salen en montmorillonita.

### 1.2.1.3.- Atrapado

El objetivo de este tipo de inmovilización es encerrar el complejo catalítico en la estructura del soporte: el complejo permanece en los poros del soporte sin necesidad de formar ningún enlace con él.

#### 1.2.1.3.1.- Atrapado en polímeros flexibles

Los primeros catalizadores descritos siguiendo esta técnica fueron desarrollados por Jacobsen y colaboradores,<sup>23</sup> los complejos Ru-BINAP y Mn-Salen fueron incluidos en una membrana elastomérica de tipo polidimetilsiloxano (PDMS). Cada uno de los complejos fue capturado en la red elastomérica simplemente por interacciones estéricas.

Los catalizadores heterogéneos con el complejo Ru-BINAP fueron aplicados a la reacción de hidrogenación enantioselectiva de cetonas y los catalizadores con el complejo Mn-Salen se emplearon en la reacción de epoxidación de olefinas con hipoclorito de sodio. En ambos casos los resultados obtenidos fueron comparables a los obtenidos con los catalizadores equivalentes en

<sup>22</sup> Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Ahmad, I.; Singh, S.; Jasra, R. V. *J. Catal.* **2004**, 221, 234.

<sup>23</sup> Vankelecom, I. F. J.; Tas, D.; Parton, R. F.; Van de Vyver, V.; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1346.

fase homogénea, sin embargo no se llevaron a cabo experimentos de recuperación del catalizador.

#### 1.2.1.3.2.- Atrapado en sólidos rígidos

Otra estrategia para encapsular el catalizador es el uso de soportes rígidos cuya apertura de poro sea menor que el tamaño del complejo catalítico. De esta manera el catalizador permanece dentro de las cavidades del soporte mientras que los reactivos y productos, moléculas más pequeñas, pueden moverse libremente a través de los poros y canales del sólido. Estos tipos de estructuras evitan el lixiviado del complejo, problema que ocurre frecuentemente en el caso de los polímeros flexibles.

Un aspecto importante a tener en cuenta en este tipo de inmovilización es la elección del soporte. A pesar de que hay algunos ejemplos en la bibliografía en los que se utilizan sólidos amorfos,<sup>24</sup> las zeolitas, con un sistema poroso controlado y regular, han sido los sólidos más útiles para este tipo de inmovilización.<sup>25</sup>

Llevar a cabo el encapsulado del complejo en una zeolita no es un procedimiento directo, hay dos aproximaciones para llevarlo a cabo. La primera de ellas es la formación del sólido alrededor del complejo catalítico preformado, el principal inconveniente de esta metodología es que sólo es válida para los complejos suficientemente estables que permanezcan inalterados en las condiciones de preparación del sólido. La otra estrategia es la del “barco en la botella” en la que el complejo catalítico es formado dentro de los poros a partir de constituyentes del complejo más pequeños que sí son capaces de pasar a través de los poros.<sup>26</sup> Una aplicación extendida de esta metodología consiste en la encapsulación de los catalizadores de Jacobsen (complejos Mn-Salen) en la zeolita MCM-22 (Esquema 1.6) y su utilización para la reacción de epoxidación. Gbery y colaboradores obtuvieron con este catalizador un significante aumento de la enantioselectividad con respecto al catalizador homogéneo para la epoxidación de  $\alpha$ -metilestireno con hipoclorito de sodio (91% ee versus 51% ee). Propusieron que este incremento era debido al efecto de confinamiento.<sup>27</sup>

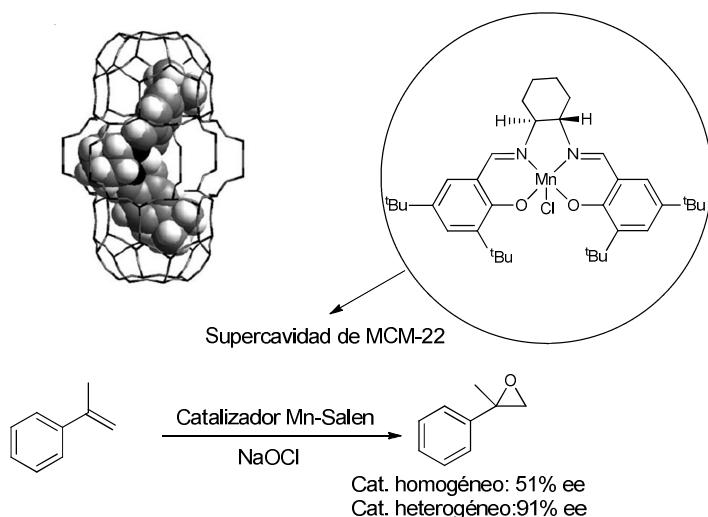
---

<sup>24</sup> Mac Leod, T. C. O.; Guedes, D. F. C.; Lelo, M. R.; Rocha, R. A.; Caetano, B. L.; Ciuffi, K. J.; Assis, M. D. *J. Mol. Catal. A* **2006**, 259, 319.

<sup>25</sup> Sabater, M. J.; García, S.; Alvaro, M.; García, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8521.

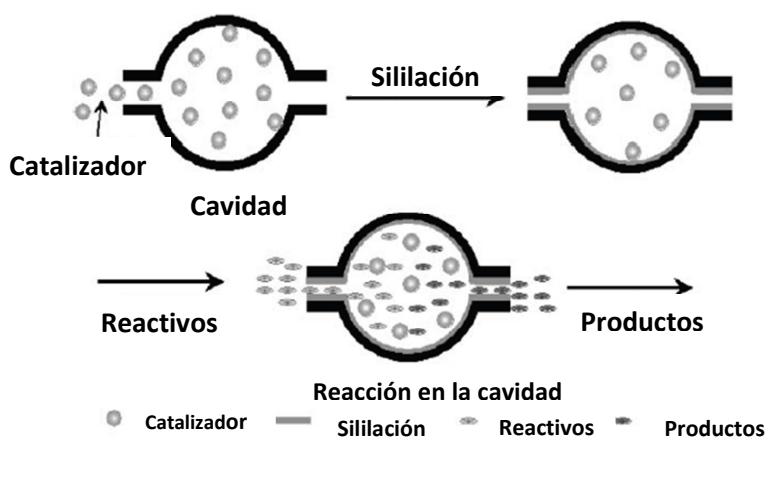
<sup>26</sup> Ogunwumi, S. B.; Bein, T. *Chem. Commun.* **1997**, 901.

<sup>27</sup> Gbery, G.; Zsigmond, A.; Balkus, K. J. *J. Catal. Lett.* **2001**, 74, 77.



**Esquema 1.6:** Esquema del catalizador y la reacción descritos por Gbery y col.

Más recientemente, ha emergido otra estrategia descrita por Li y colaboradores: la llamada “cierre del cuello de botella”. Como soporte es preciso utilizar una sílice mesoporosa cristalina con grandes poros los cuales permitan la entrada del complejo catalítico durante el proceso de adsorción. A continuación se procede al estrechamiento de la entrada de los poros por sililación, de este modo el complejo queda confinado en las cavidades del soporte (Esquema 1.7). La inmovilización de complejos Salen-Co mediante esta metodología ha permitido llevar a cabo la reacción de apertura de epóxidos durante 13 ciclos de reacción, con buenos resultados tanto de actividad como de enantioselectividad.<sup>28</sup>



**Esquema 1.7:** Atrapado de catalizadores homogéneos en las cavidades de sílices mesoporosas.

<sup>28</sup> Yang, H.; Li, J.; Yang, J.; Liu, Z.; Yang, Q.; Li, C. *Chem. Commun.* **2007**, 1086.

## 1.2.2.- SISTEMAS LÍQUIDO-LÍQUIDO

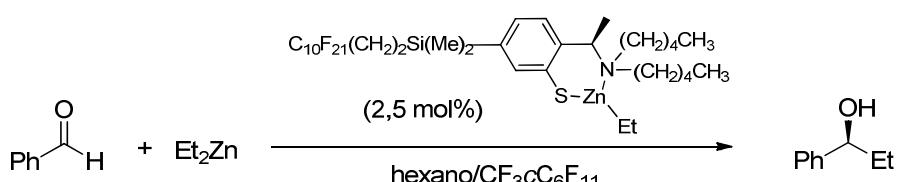
Los sistemas bifásicos líquido-líquido normalmente son sistemas en los que se combina una fase orgánica (en la que se da la reacción) con otro tipo de disolvente, como agua, un disolvente fluoroso o un líquido iónico inmiscible con la fase de reacción (la orgánica). Por tanto, esos disolventes pueden ser considerados como el soporte del catalizador, ya que la solubilidad de éste es más alta en esa fase que en la de la reacción. El proceso catalítico se dará en la interfase, en la que entran en contacto catalizador y reactivos. La separación de ambas fases líquidas es fácil, normalmente por decantación, por lo que el catalizador soportado en una de ellas será recuperado completamente.

### 1.2.2.1.- Disolventes fluorosos

Un disolvente fluoroso es cualquier derivado de compuestos orgánicos (alcanos, éteres o aminas), en los que se han sustituido algunos enlaces carbono-hidrógeno por enlaces carbono-flúor y que, además, en condiciones normales, se encuentra en estado líquido. El término fluoroso fue introducido por primera vez por Horvath y Rabai en 1994 por analogía al término acuoso.<sup>29</sup> Se trata de compuestos que se mezclan muy bien con otros compuestos fluorados, pero son completamente inmiscibles con compuestos orgánicos no fluorados.

El mayor problema existente con este tipo de disolventes es la baja solubilidad del complejo catalítico en la “fase fluorosa”.<sup>29</sup> Una manera de solucionar este problema es funcionalizar el ligando con cadenas fluoradas. Pozzi y colaboradores describieron la síntesis de varios ligandos salen modificados con este tipo de cadenas, y observaron que la inclusión de éstas era imprescindible para incrementar la solubilidad del complejo catalítico.<sup>30,31</sup>

Konten y colaboradores llevaron a cabo la reacción de adición asimétrica de un alquilzinc a benzaldehído, catalizada por el complejo fluoroso de un arenotiolato de etilzinc en el medio bifásico hexano/perfluorometilciclohexano (Esquema 1.8).<sup>32</sup> La fase fluorosa, donde estaba el catalizador, la separaron y reutilizaron durante cuatro ciclos catalíticos. Los autores describieron un 92% ee con el catalizador nuevo y un 76% ee en el tercer ciclo.



**Esquema 1.8:** Esquema de la reacción catalítica descrita por Konten y col.

<sup>29</sup> Horvath, T.; Rabai, J. *Science* **1994**, 266, 72.

<sup>30</sup> Pozzi, G.; Cinato, F.; Montarani, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1998**, 877.

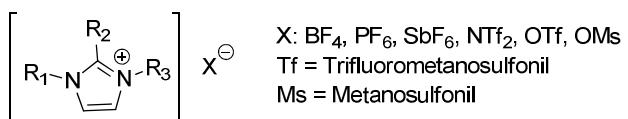
<sup>31</sup> Pozzi, G.; Cavazzini, M.; Cinato, F.; Montarani, F.; Quici, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1947.

<sup>32</sup> Kleijn, H.; Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. *Org. Lett.* **1999**, 1, 853.

### 1.2.2.2.- Líquidos Iónicos

Los líquidos iónicos no presentan el inconveniente de la baja solubilidad de los complejos en ellos, por lo que constituyen la alternativa más interesante como soporte líquido de complejos catalíticos.<sup>33</sup>

Durante la década pasada, los líquidos iónicos han atraído la atención de muchos grupos de investigación como un nuevo medio de reacción.<sup>34</sup> Los líquidos iónicos son sales inorgánicas compuestas por un catión orgánico y un anión inorgánico (Figura 1.8), con un punto de fusión bastante bajo (generalmente por debajo de los 100 °C), una presión de vapor prácticamente inexistente y una naturaleza no inflamable. Debido a estas características, son considerados como alternativas medioambientalmente más benignas que los disolventes orgánicos volátiles convencionales, si bien la toxicidad de muchos de ellos y su baja biodegradabilidad ha hecho que se revise recientemente su calificación de “disolventes verdes”.<sup>35</sup> Además, su punto de fusión y si capacidad de hidrofilia/hidrofobia son fácilmente adaptables mediante un cambio en la estructura del anión y/o catión. Por esto los hay inmiscibles con agua o con determinados disolventes orgánicos, haciendo que la recuperación del catalizador de la mezcla de reacción sea más fácil.



[bmim]: R<sub>1</sub>= Butil, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Me  
 [emim]: R<sub>1</sub>= Etíl, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Me  
 [dmpim]: R<sub>1</sub>= Propil, R<sub>2</sub>= Me, R<sub>3</sub>= Me  
 [bdmim]: R<sub>1</sub>= Butil, R<sub>2</sub>= Me, R<sub>3</sub>= Me

[dbmim]: R<sub>1</sub>= Butil, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Butil  
 [hmim]: R<sub>1</sub>= Hexil, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Me  
 [moemim]: R<sub>1</sub>= Metoxietil, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Me  
 [omim]: R<sub>1</sub>= Octil, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Me

**Figura 1.8:** Líquidos iónicos basados en imidazolio y abreviaturas empleadas.

En 1995, Chauvin y colaboradores describieron por primera vez el uso de un líquido iónico como soporte en la reacción de hidrogenación asimétrica.<sup>36</sup> Desde entonces, un gran número de reacciones catalíticas enantioselectivas se han llevado a cabo en líquidos iónicos y, en muchos casos el uso de ese líquido iónico ha supuesto una ventaja importante sobre las reacciones llevadas a cabo en disolventes orgánicos convencionales, en términos de actividad, enantioselectividad, estabilidad, así como en la reutilización del sistema catalítico líquido iónico-catalizador.<sup>37</sup>

<sup>33</sup> Gujar, A. C.; White, M. G. *Ionic Liquids as Catalysts, Solvents and Conversion Agents*. In “Catalysis” (Eds.: J. J. Spivey and K. M. Dooley), Royal Society of Chemistry, Cambridge **2009**, 21, 154.

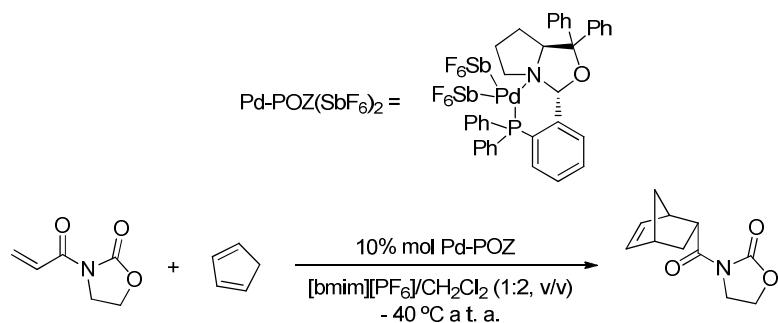
<sup>34</sup> a) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667. b) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley -VCH Verlag GmbH , Weinheim, **2003**. c) Dyson, P. J.; Gelbach, T. J. *Metal - Catalysed Reactions in IonicLiquids*, Springer, **2005**.

<sup>35</sup>

<sup>36</sup> Chauvin, Y.; Mussmann, L.; Oliver, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2698.

<sup>37</sup> a) Le , S. - G. *Chem. Commun.* **2006**, 1049. b) Song, C. E. *Chem. Commun.* **2004**, 1033. c) Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J. -C.; Gaumont, A. -C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16,

Más recientemente, Fujita y colaboradores utilizaron un catalizador de paladio-fosfinooxazolidina ( $\text{Pd-POZ}$ ) inmovilizado en el líquido iónico  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  para promover la reacción de Diels-Alder (Esquema 1.9).<sup>38</sup> Con el mejor de los catalizadores probados, el que tiene  $\text{SbF}_6$  como contraión del complejo de paladio, pudieron llevar a cabo la reacción durante ocho ciclos catalíticos con rendimientos entre el 89% y el 99% y excesos enantioméricos entre 88 y 99% ee.



**Esquema 1.9:** Esquema del catalizador y la reacción descritos por Fujita y col.

3921. d) Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A.- C.; Plaquevent, J.- C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3081. e) Fan, Q. -H.; Li, Y. -M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385.

<sup>38</sup> Takahashi, K.; Nakano, H.; Fujita, R. *Chem. Commun.* **2007**, 263.

### 1.3.- CATÁLISIS AUTOSOPORTADA, ESTRATEGIA DE “LIBERACIÓN Y CAPTURA”

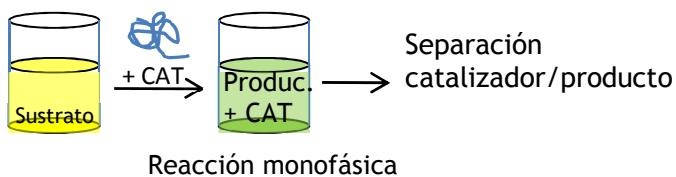
Como hemos comentado en la introducción, la utilización de un soporte siempre puede ocasionar problemas en la accesibilidad de los sustratos a los centros catalíticos, empeorándose de este modo la actividad catalítica y, además, el soporte puede producir cambios en la geometría del complejo catalítico, lo que puede redundar en muchos casos en un empeoramiento de las selectividades obtenidas.

Si la reacción se lleva a cabo en fase homogénea y posteriormente se precipita el catalizador de forma selectiva, la perturbación producida sería mucho menor y permitiría el reciclaje del catalizador. Al conjunto de estrategias que siguen este procedimiento las conocemos como de “liberación y captura”.

Existen diferentes técnicas mediante las que se puede lograr este fin. En este apartado se comentarán los ejemplos más significativos encontrados en la bibliografía.

#### 1.3.1.- UTILIZACIÓN DE POLÍMEROS SOLUBLES

Como se ha comentado anteriormente, los polímeros altamente entrecruzados han sido muy utilizados como soportes para la preparación de catalizadores heterogéneos debido a su baja solubilidad. Alternativamente a éstos, los polímeros lineales, o con un entrecruzamiento menor, se han utilizado como soportes solubles. Este tipo de polímeros permanecen en fase homogénea durante la reacción catalítica, evitando así los inconvenientes antes comentados, y tras la reacción pueden ser recuperados por precipitación (Figura 1.9).<sup>39</sup>

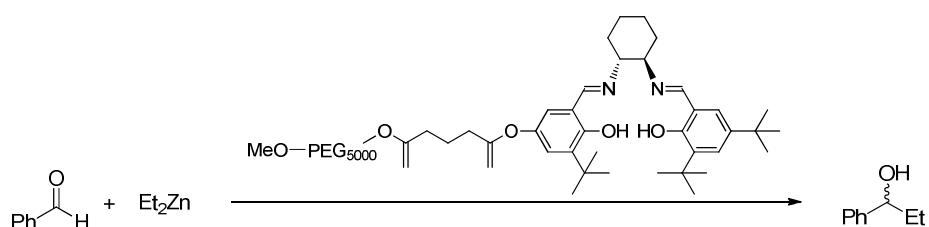


**Figura 1.9:** Representación esquemática del proceso catalítico con los polímeros solubles.

Para llevar a cabo esa separación y por tanto la recuperación del catalizador, pueden emplearse diferentes técnicas: es posible usar una membrana de permeabilidad selectiva, llevar a cabo una separación sólido/líquido tras una precipitación selectiva del polímero, o una separación líquido/líquido de dos fases líquidas de diferente densidad, en una de las cuales estarán los productos y en la otra el catalizador unido al polímero. Los dos últimos procesos son los más habituales; todos los ejemplos que se presentan a continuación utilizan una u otra de esas estrategias de recuperación del catalizador.

<sup>39</sup> Bergbreiter, D. E.; Tian, J.; Hongfa, C. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 530.

Por ejemplo, Venkataraman y colaboradores<sup>40</sup> describieron la síntesis de diferentes tipos de ligandos salen soportados sobre PEG (polietilenglicol). Los complejos quirales PEG-salen se utilizaron como catalizadores en la reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos (Esquema 1.10). En el mejor de los casos se obtuvieron buenos rendimientos con enantioselectividades del 82%, resultados comparables a los obtenidos con el complejo quiral homogéneo. El catalizador se pudo recuperar dos veces, manteniendo los resultados del primer ciclo. La recuperación se llevó a cabo mediante precipitación del catalizador con dietil éter.



**Esquema 1.10:** Reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos, catalizada por el complejo quiral PEG-salen.

Estos mismos autores complejaron titanio (IV) con el ligando salen anteriormente comentado anclado en PEG.<sup>41</sup> Con este catalizador se llevó a cabo la reacción de cianosililación de benzaldehído, utilizando cantidades equimoleculares de cianuro de trimetilsililo y solo un 0,1% mol de catalizador. Los rendimientos obtenidos fueron superiores al 95%, con enantioselectividades en torno al 85% ee durante cuatro ciclos de reacción. La recuperación se realizó mediante un sistema soxhlet-diálisis, utilizando diclorometano como disolvente de extracción.

Además del polietilenglicol (PEG), hay otros soportes posibles para llevar a cabo esta estrategia. Una opción sería anclar los catalizadores en poliestireno no entrecruzado (NCPS), el cual también es soluble en determinadas condiciones, o en polímeros preparados mediante polimerización por reacción de metátesis de apertura de anillo (ROMP).

Una opción no menos interesante sería la utilización de dendrímeros como soporte soluble del catalizador. Este tipo de soportes son excelentes para la recuperación y reutilización del catalizador, y tienen las ventajas de admitir grandes cantidades del mismo, la posibilidad de un control exhaustivo de la solubilidad mediante la funcionalización periférica, y la flexibilidad en el diseño.

La recuperación de los catalizadores dendríticos puede ser llevada a cabo de varias maneras. Por su forma, son particularmente buenos candidatos para la separación por filtración

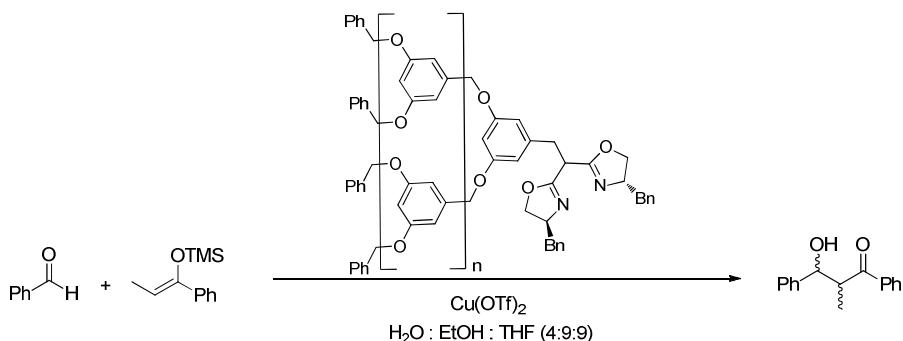
<sup>40</sup> Anyanwu, U. K.; Venkataraman, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6445.

<sup>41</sup> Anyanwu, U. K.; Venkataraman, D. *Green Chem.* **2005**, 7, 424.

por membrana,<sup>42</sup> pero con ellos también puede llevarse a cabo la recuperación mediante separación sólido/líquido tras precipitación del catalizador por adición de un codisolvente.

Los ligandos bis(oxazolina) han sido anclados a los dendrones poliéter de tipo Fréchet. Estos ligandos anclados pueden complejarse con cobre (II), y el catalizador resultante ha sido utilizado en la reacción aldólica enantioselectiva entre benzaldehído y un trimetilsilileno éter en una mezcla compleja de disolventes (Esquema 1.11).<sup>43</sup>

Los productos de esta reacción se obtienen en la primera recuperación con buen rendimiento (78%), una selectividad *sin/anti* 69/31 y un exceso enantiomérico del diastereómero *sin* del 65%. Lamentablemente, los resultados empeoran drásticamente a lo largo de las recuperaciones sucesivas del catalizador, obteniéndose en el tercer ciclo un 40% de rendimiento, un 64/36 de diastereoselectividad y 25% ee en el producto *sin*. En este caso la recuperación del catalizador se llevó a cabo mediante precipitación por adición de metanol frío. Posteriormente, el catalizador se filtraba, se lavaba con más metanol, y de esta forma estaba listo para utilizarse en un nuevo ciclo catalítico.



**Esquema 1.11:** Reacción aldólica enantioselectiva catalizada por bis(oxazolinas) ancladas a dendrímeros.

### 3.2.- MOLÉCULAS AUTOENSAMBLADAS MEDIANTE LA FORMACIÓN DE ENLACES DE HIDRÓGENO

Otro ejemplo de la estrategia de “liberación y captura” sería el uso de catalizadores capaces de formar puentes de hidrógeno en determinadas condiciones (dando así catalizadores sólidos), que pudieran romperse durante la reacción catalítica haciendo soluble el catalizador en el medio de reacción. De este modo se conseguiría el objetivo marcado: llevar a cabo la reacción en fase homogénea y, tras esto, recuperar y reutilizar el catalizador, en este caso por formación de puentes de hidrógeno que conducen a estructuras sólidas insolubles. No hemos encontrado ningún ejemplo en la bibliografía en el que los autores lleven a cabo esta estrategia con

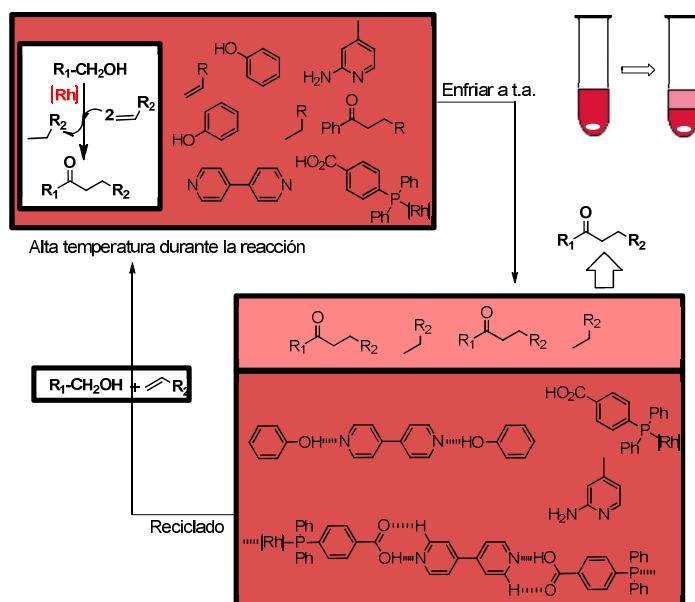
<sup>42</sup> Andres, R.; de Jesus, E.; Flores, J. C. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1161.

<sup>43</sup> Yang, B. Y.; Chen, X. M.; Deng, G. J.; Zhang, Y. L.; Fan, Q. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3535.

catalizadores enantioselectivos, presentamos a continuación algunos ejemplos con catalizadores aquirales.

Jun y colaboradores han descrito varios ejemplos utilizando esta estrategia, desarrollando sistemas catalíticos eficientes para la hidroacilación de alcoholes primarios (Esquema 1.12). En el primer ejemplo, estos sistemas consisten en complejos de rodio-barbiturato y triaminopirimidina, los cuales se autoensamblan mediante puentes de hidrógeno.<sup>44,45</sup>

En el segundo ejemplo utilizan un complejo de rodio-fosfano con 4-bipiridina y 2-amino-picolina que, del mismo modo, forman una estructura auntoensamblada por formación de puentes de hidrógeno (Esquema 1.12).<sup>46</sup>



**Esquema 1.12:** Recuperación del sistema catalítico propuesto por Jun y colaboradores para la reacción de hidroacilación de alcoholes primarios.

La reacción en ambos casos se lleva a cabo a 150°C en fase homogénea, ya que a esa temperatura los puentes de hidrógeno están rotos. Cuando la reacción concluye, se enfriá a temperatura ambiente, formándose de nuevo los puentes de hidrógeno, y haciendo que el sistema catalítico pase a ser sólido, y por tanto recuperable.

Con los dos sistemas catalíticos obtienen buenos rendimientos durante diez ciclos de reacción. En el primer caso descrito, por ejemplo, en la reacción entre benzaldehído y 1-hexeno durante las diez recuperaciones el rendimiento es superior al 85%.

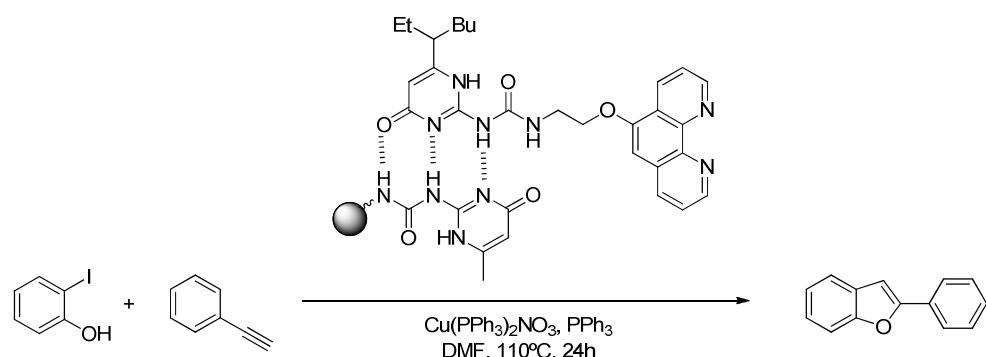
<sup>44</sup> D.-W. Kim, S.-G. Lim, C.-H Jun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2937

<sup>45</sup> Park, J.-W.; Park, J.-H.; Jun, C.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5598.

<sup>46</sup> Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 222.

Casi al mismo tiempo, Rutjes y colaboradores desarrollaron otro sistema catalítico recuperable basado en la formación de puentes de hidrógeno.<sup>47</sup> La estrategia que utilizaron consistía en anclar a la 1,10-fenantrolina un fragmento capaz de formar puentes de hidrógeno de una manera muy eficaz, el ureido[1*H*]pirimidinona. Este ligando se complejó con el Cu(I) conformando el catalizador. Tras la reacción catalítica, la formación de puentes de hidrógeno entre el ligando y una resina Merrifield modificada con otro fragmento capaz de formar puentes de hidrógeno complementario al anterior, hace que los productos puedan separarse del catalizador unido a la resina, por simple filtración. El lavado del polímero con un disolvente prótico provoca la rotura de los puentes de hidrógeno entre la resina y el complejo catalítico, así que mediante una segunda filtración se obtiene únicamente el catalizador en disolución, el cual puede ser utilizado directamente en otro ciclo catalítico.

Este sistema ha sido utilizado por los autores como catalizador en la reacción homogénea de síntesis de 2-arylbenzo[*b*]furanos mediante las reacciones tandem de acoplamiento de Sonogashira/ciclación 5-endo-*dig* (Esquema 1.13) y en la reacción “click” entre azidas y alquinos.



**Esquema 1.13:** Reacción tandem utilizada por Rutjes y colaboradores, se incluye la resina utilizada para recuperar el catalizador.

En las dos reacciones en las que los autores han probado la eficacia de los catalizadores y de la recuperabilidad de los mismos se han obtenido buenos resultados. En la reacción “click” se alcanzan rendimientos del 99% que se mantienen estables a lo largo de tres recuperaciones. En la reacción tandem acoplamiento de Sonogashira/ciclación 5-endo-*dig* obtienen un 99% de rendimiento en el primer ciclo catalítico pero este valor decrece a lo largo de las recuperaciones del catalizador, siendo el rendimiento de tan solo un 68% en el tercer ciclo.

<sup>47</sup> Gruijters, B. W. T.; Broeren, M. A. C.; van Delft, F. L.; Sijbesma, R. P.; Hermkens, P. H. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3163.

### 1.3.3.- POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

Podemos definir un polímero de coordinación (MOP en sus siglas en inglés: Metal Organic Polymer) como cadenas extendidas obtenidas por el autoensamblaje de iones metálicos y ligandos orgánicos ditópicos o multitópicos, unidos por un enlace de coordinación. Así, los polímeros de coordinación son estructuras sólidas, autoensambladas y autoorganizadas en las que no existe ningún soporte adicional, por lo que se evitan los problemas que, como antes se ha comentado, esto puede ocasionar.

Hay numerosos ejemplos en la bibliografía en los que se describen estructuras cristalinas de polímeros de coordinación,<sup>48</sup> pero sólo un puñado en los que se utilizan estos polímeros de coordinación como catalizadores en reacciones orgánicas.<sup>49</sup> Esto se debe a que en muchas ocasiones los sitios de coordinación del ion metálico están saturados por los ligandos que forman la estructura, haciendo inviable que los reactivos se unan al metal y se dé la reacción catalítica.

Para que los MOPs puedan actuar como catalizadores deben cumplirse una de estas dos condiciones. Una, que el metal formando la estructura tenga libre alguna vacante de coordinación; en este caso serán catalizadores heterogéneos. La otra, que el polímero pueda desensamblarse durante la catálisis, liberándose así los sitios catalíticos activos; en este caso se tratará de un catalizador homogéneo. A continuación se realizará una pequeña revisión de las dos posibilidades.

#### 1.3.3.1.- *MOPs como catalizadores heterogéneos*

En comparación con los catalizadores heterogéneos convencionales, los complejos metal-orgánicos autosoportados evitan el uso de un soporte externo, ya sea un sólido inorgánico o un polímero orgánico. En algunos casos, la estructura microporosa de los MOPs puede conducir a una mejora de la selectividad del catalizador y, además, el número de sitios catalíticos por gramo de catalizador puede ser mucho más alto que en el caso de los catalizadores clásicos soportados, mejorando la productividad del sistema. Por supuesto estos catalizadores son recuperables, igual que lo son los tradicionales heterogéneos, por simple filtración.

Cuando las estructuras que forman los polímeros de coordinación son tridimensionales, cristalinas y porosas se conocen como MOFs (*Metal-organic frameworks*).

En la década de los 80 se llevaron a cabo por parte de Efraty y colaboradores los primeros intentos para utilizar este tipo de estructuras como catalizadores.<sup>50,51</sup> Estos autores probaron algunos polímeros de coordinación de metales nobles (Rh, Pd, Pt) con diisocianatos en la catálisis heterogénea de deshidrogenación de olefinas pero obtuvieron muy bajas selectividades. A partir de los años 90 hubo un aumento del interés en la síntesis y caracterización de este tipo de

<sup>48</sup> Batten, S. R. *Curr. Opin. Solid. State Mater. Sci.* **2009**, 5, 107.

<sup>49</sup> Wang Z.; Chen, G.; Ding, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 322.

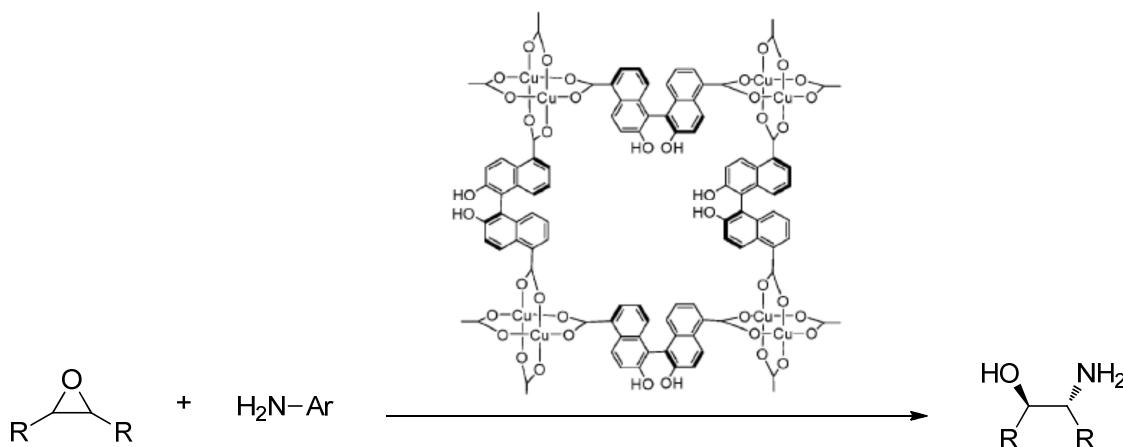
<sup>50</sup> Efraty, A.; Feinstein, I. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 3115.

<sup>51</sup> Feinstein-Jaffe, I.; Efraty, A. J. *Mol. Catal.* **1987**, 40, 1.

estructuras, por lo que el aumento de publicaciones de aplicación de MOFs en catálisis también aumentó.

Sin embargo, no fue hasta principios de la década pasada cuando se desarrollaron polímeros de coordinación homoquirales. Kim y colaboradores fueron los que desarrollaron el primer MOP poroso homoquiral con aplicación catalítica enantioselectiva.<sup>52</sup> Este catalizador fue utilizado en la transesterificación de 1-fenil-2-propanol, obteniéndose resultados modestos, aunque sirvieron para probar la posibilidad de utilizar este tipo de estructuras como catalizadores quirales. Desde ese momento, el interés en el tema ha aumentado.

Los ligandos quirales BINAP y BINOL han sido muy utilizados como unidades ditópicas para la formación de catalizadores autoportados.<sup>53</sup> Recientemente, se ha descrito un nuevo MOF quiral que contiene un derivado de BINOL y el ion Cu(II) (Esquema 1.14). Este catalizador se ha utilizado para llevar a cabo la reacción de apertura asimétrica del anillo de un epóxido con una amina de manera eficiente y con selectividades moderadas bajo condiciones de ausencia de disolvente. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de reciclado del catalizador.<sup>54</sup>



**Esquema 1.14:** Reacción de apertura de epóxidos con aminas catalizada por un MOF quiral.

Todas las estructuras metal-orgánicas autoensambladas no tienen por qué ser cristalinas y perfectamente ordenadas. Por ejemplo los grupos de Sasai<sup>55</sup> y Ding<sup>56</sup> desarrollaron independientemente otro tipo de complejos autoportados con ligandos puente de tipo bis-BINOL y Ti sin estructura cristalina y, por tanto, sin poder conseguir esclarecer la estructura del polímero por difracción de rayos-X (Esquema 1.15). Estos catalizadores se han probado en la reacción eno-carbonil enantioselectiva, con buenos rendimientos y enantioselectividades. En este caso sí que se ha probado la reciclabilidad de catalizador, observándose que la actividad baja

<sup>52</sup> Seo, J. S.; Whang, D.; Lee, H.; Jun, S. I.; Oh, J.; Jeon, Y. J.; Kim, K. *Nature* **2000**, 404, 982.

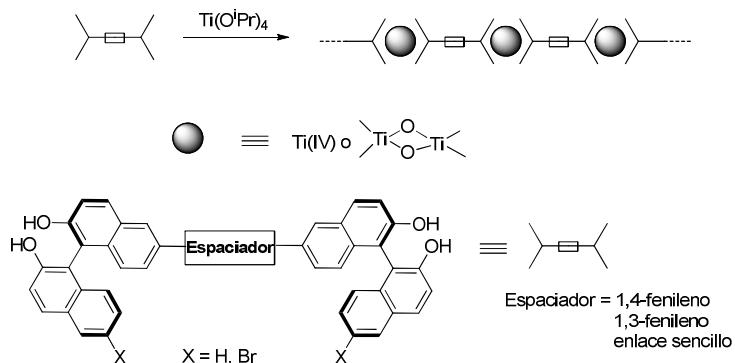
<sup>53</sup> Wu, C.-D.; Lin, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1075.

<sup>54</sup> Tanaka, K.; Oda, S.; Shiro, M. *Chem. Commun.* **2008**, 7, 820

<sup>55</sup> Takizawa, S.; Somei, H.; Jayaprakash, D.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5711.

<sup>56</sup> Guo, H.; Wang, X.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2009.

significativamente a partir del tercer ciclo catalítico, en el mejor de los casos. Estos mismos catalizadores también se han probado en la reacción enantioselectiva de oxidación del tioanisol obteniéndose resultados de enantioselectividad del 99% ee.<sup>57</sup>



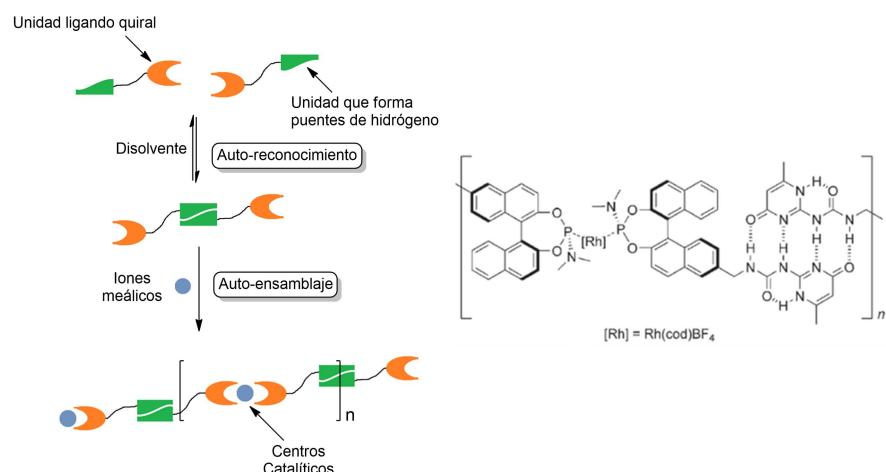
**Esquema 1.15:** Polímeros de coordinación utilizados por Ding y Sasai.

Ding y colaboradores publicaron en 2006 otro ejemplo de polímero de coordinación autoensamblado homoquiral.<sup>58</sup> Lo interesante de este ejemplo es que en lugar de emplear ligandos ditópicos (o multitópicos) se utilizan ligandos monotópicos modificados. La mitad de los ligandos empleados cuenta con un fragmento de su estructura con posibilidad de actuar como dador de puentes de hidrógeno, y la otra mitad con posibilidad de actuar como acceptor. Gracias a esta modificación en los ligandos, pueden unirse dos unidades formando un ligando ditópico, que será el que dará lugar al polímero de coordinación (Esquema 1.16).

Estos catalizadores heterogéneos se han utilizado en la reacción de hidrogenación asimétrica de deshidro- $\alpha$ -aminoácidos con excelentes resultados. Con el mejor de los catalizadores probados se obtiene más de un 90% ee durante 10 recuperaciones del catalizador.

<sup>57</sup> Wang, X.; Wang, X.; Guo, H.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4078.

<sup>58</sup> Shi, L.; Wang, X.; Sandoval, C. A.; Li, M.; Qi, Q.; Li, Z. Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4108.



**Esquema 1.16:** Proceso de autoensamblado del catalizador de Ding y colaboradores.

### 1.3.3.2.- MOPs en la estrategia de “liberación y captura”

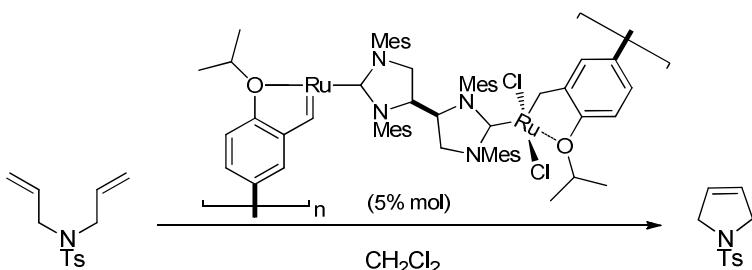
Como se ha comentado anteriormente no todos los MOPs sintetizados y caracterizados son útiles como catalizadores debido a la saturación de los sitios de coordinación del metal. En los casos en los que ocurre esto, en algunas ocasiones, puede seguirse la estrategia de “liberación y captura”. Es decir, durante la reacción uno de los ligandos unidos al metal se libera, dejando accesibles los sitios catalíticos y tras terminar la reacción el polímero se vuelve a ensamblar haciendo posible su recuperación y reutilización.

Lee y colaboradores han preparado un polímero de coordinación autosostenido con ligandos de tipo Grubbs/Hoveyda y rutenio.<sup>59</sup> Este polímero se ha utilizado como catalizador en la reacción de metátesis de cierre de anillo (Esquema 1.17). Los complejos preparados en presencia del sustrato olefínico en disolventes como el diclorometano o el cloroformo se disocian de la matriz oligomérica, homogeneizando de esta manera el catalizador. Éste puede ser reasociado tras la catálisis mediante la adición de disolventes como acetato de etilo o tolueno. En estas condiciones, el catalizador precipita en forma sólida y puede ser recuperado y reutilizado.

Con todos los catalizadores de este tipo probados se obtienen conversiones totales. Fue posible, además, recuperar uno de los catalizadores durante cuatro ciclos sin observar pérdida de actividad. En un artículo posterior, los mismos autores prepararon una segunda generación de este tipo de polímeros de coordinación, ensayándolos de nuevo en la reacción de metátesis de cierre de anillo, obteniendo excelentes rendimientos y recuperando el catalizador durante cinco ciclos sin pérdida de propiedades.<sup>60</sup>

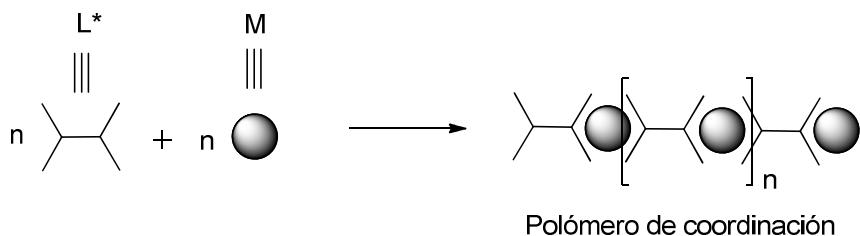
<sup>59</sup> Chen, S.-W.; Kim, J. H.; Song, C. E.; Lee, S.-G. *Organic Lett.* **2007**, 9, 3845.

<sup>60</sup> Chen, S.-W.; Kim, J. H.; Shin, H.; Lee, S.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2676.



**Esquema 1.17:** Reacción de metátesis de cierre de anillo catalizada por el polímero de coordinación preparado por Lee y colaboradores.

En la bibliografía, hasta la publicación por nuestro grupo de los polímeros de coordinación homoquirales con ligandos DAX,<sup>61</sup> no había ningún ejemplo de la aplicación de los MOPs quirales siguiendo la estrategia de “*liberación y captura*”. Se describió la capacidad de los ligandos de tipo bis(oxazolina) de formar complejos de coordinación con una estequiometría ligando/metal 2:1. Esta capacidad ha sido estudiada a lo largo de trabajos previos realizados por nuestro grupo de investigación mediante la formación de polímeros de coordinación. Los polímeros se producen por complejación de ligandos bis(oxazolina) multitópicos quirales ( $L^*$ ) con cobre (M) en una proporción adecuada (Esquema 1.18).

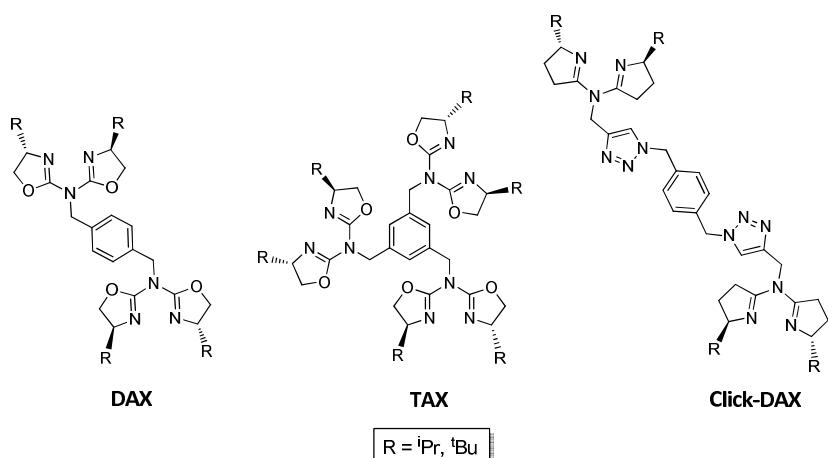


**Esquema 1.18:** Representación de la formación de un polímero de coordinación.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado varios ligandos multitópicos con unidades azabis(oxazolina) (Figura 1.10) y se ha explorado su capacidad de formación de polímeros de coordinación y se han estudiado aspectos como el metal de coordinación, disolvente, etc., además de su aplicabilidad en catálisis.<sup>62</sup>

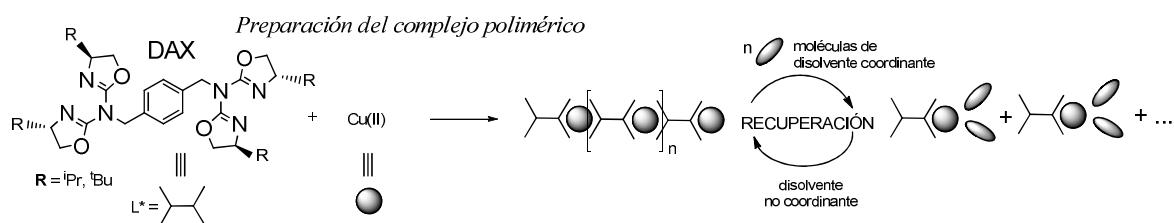
<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691.



**Figura 1.10:** Ligandos multitópicos con unidades azabis(oxazolina) previamente sintetizados en el grupo de investigación.

Los polímeros de coordinación con ligandos azabis(oxazolina) y cobre como metal conector se han utilizado en varias reacciones orgánicas enantioselectivas siguiendo la estrategia de “liberación y captura”. Estos polímeros se descomplejarán en un medio coordinante, dejando los sitios catalíticamente activos accesibles para que la reacción tenga lugar. Tras la reacción, mediante la adición de un disolvente no coordinante (hexano), el polímero de coordinación se formará de nuevo y precipitará como un sólido en el fondo del tubo de reacción. De este modo, se facilita la separación de los productos obtenidos por simple decantación. El catalizador puede ser recuperado y reutilizado (Esquema 1.19).



**Esquema 1.19:** Preparación del complejo catalítico DAX-Cu y recuperación del mismo.

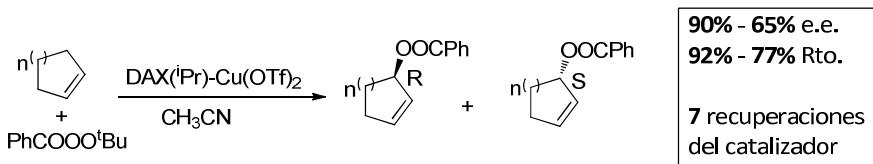
Este tipo de sistemas ha sido utilizado en la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo,<sup>61,62</sup> reacción que será ampliamente revisada en el siguiente capítulo y, más recientemente, en la oxidación alílica de cicloalquenos con peroxoésteres (reacción de Kharash–Sosnovsky) (Esquema 1.20).<sup>63</sup> Para ello se utiliza el complejo catalítico DAX(iPr)-Cu el cual

<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691.

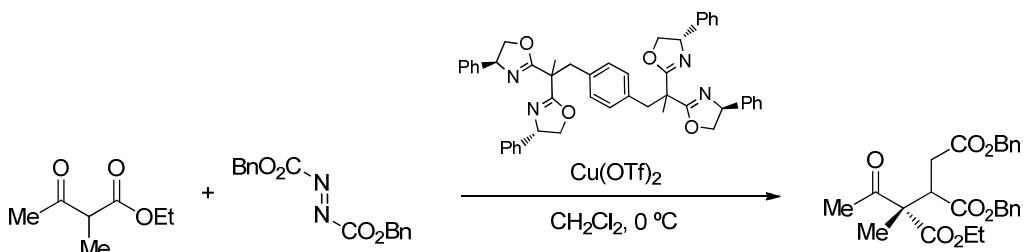
<sup>63</sup> Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3417.

se puede recuperar tras la reacción, siguiendo la estrategia de “*liberación y captura*”. En este caso tras evaporación a presión reducida del acetonitrilo, disolvente de la reacción, se adiciona hexano, de esta forma el polímero de coordinación precipita y puede ser recuperado y reutilizado durante siete ciclos de reacción, obteniéndose valores de enantioselectividad por encima del 85% durante los cuatro primeros ciclos y disminuyendo ligeramente en los siguientes.



**Esquema 1.20:** Reacción de oxidación alílica de cicloalquenos (Kharash-Sosnovsky) catalizada por el complejo DAX-Cu.

Simultáneamente a la realización de esta tesis doctoral, el grupo de Bellemin-Laponaz han desarrollado ligandos DiBox,<sup>64</sup> TriBox y TetraBox quirales, los cuales complejados con cobre se han utilizado como catalizadores de la reacción enantioselectiva de  $\alpha$ -hidrazinación de  $\beta$ -cetoésteres con excelentes resultados tanto de rendimiento como de exceso enantiomérico (Esquema 1.21).<sup>65</sup> Además, el catalizador es recuperable en el mejor de los casos durante 10 ciclos catalíticos mediante un cambio de disolvente sin observarse pérdida de propiedades en ninguno de ellos.



**Esquema 1.21:** Reacción de  $\alpha$ -hidrazinación de  $\beta$ -cetoésteres descrita por Bellemin-Laponnaz y col.

<sup>64</sup> Torres, M.; Heinrich, B.; Miqueu, K.; Bellemin-Laponnaz, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3384.

<sup>65</sup> Torres, M.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, 5, 3078.

# CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS QUIRALES POLITÓPICOS

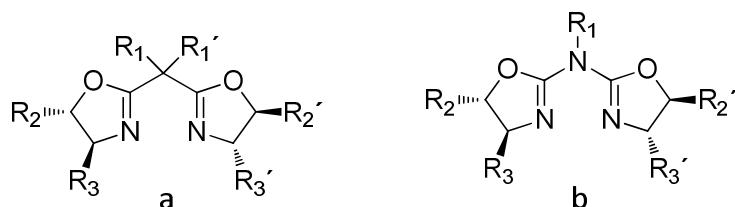


## 2.1.-ANTECEDENTES

La catálisis asimétrica utilizando complejos metálicos con ligandos quirales ha cobrado sustancial importancia en los últimos años, siendo una contribución esencial a la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos.<sup>66</sup> Dentro del amplio campo de estudio que suponen los complejos metálicos quirales nos centraremos en los que el metal actúa como ácido de Lewis y se utilizan bis(oxazolinas) como ligandos quirales, ya que este tipo de complejos será el utilizado a lo largo de este trabajo.

Los catalizadores quirales con ácidos de Lewis consisten, en general, en la unión de un catión metálico a un ligando ópticamente activo, formándose un complejo quiral con al menos un sitio vacante en el ácido de Lewis, accesible para la coordinación y activación de los reactivos. Para que se induzca un buen nivel de enantio discriminación el reactivo coordinado debe estar convenientemente orientado para favorecer el ataque selectivo por una cara proquiral específica. Una estrategia fácil y poco costosa para conseguir este objetivo y conseguir una buena selectividad consiste en el uso de ligandos quirales  $C_2$ -simétricos.

Las bis(oxazolinas) y azabis(oxazolinas), ligandos quirales  $C_2$ -simétricos (Figura 2.1), son una de las opciones más populares que satisfacen los anteriores requerimientos. Estos ligandos quirales han recibido sustancial atención tanto en la química de la coordinación<sup>67</sup> como en catálisis asimétrica.<sup>68</sup>



**Figura 2.1:** Estructuras generales para las bis(oxazolinas) (a) y azabis(oxazolinas) (b).

<sup>66</sup> a) Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Eds. Springer: New York, 1999. b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ed. Wiley: New York, 2000. c) Mikami, K., Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007.

<sup>67</sup> a) Gómez, M., Muller, G., Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 769, 193. b) Rasappan, R., Laventine, D., Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 702.

<sup>68</sup> a) Ghosh, A. K., Mathivanan, P., Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1. b) Jørgensen, K. A., Johannsen, M., Yao, S., Audrain, H., Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605. c) Johnson, J. S., Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325. d) McManus, H. A., Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151. e) Hargaden, G. C., Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2505. f) Desimoni, G., Faita, G., Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR284.

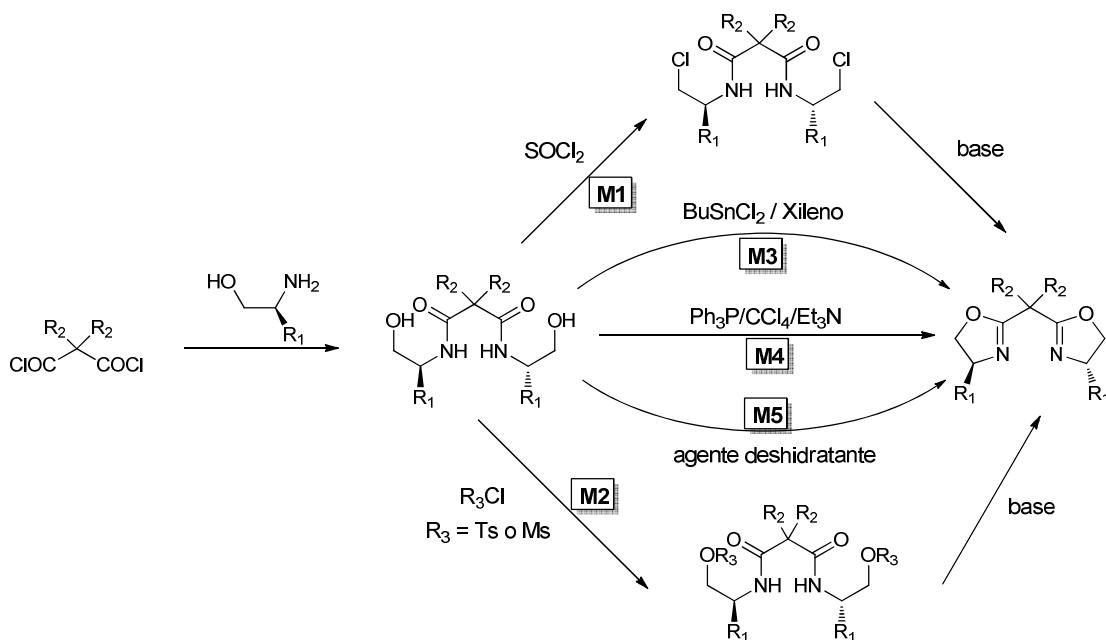
### 2.1.1.- MÉTODOS DE SÍNTESIS DE BIS(OXAZOLINAS) Y AZABIS(OXAZOLINAS)

#### 2.1.1.1.- SÍNTESIS DE BIS(OXAZOLINAS) (BOX)

La mayoría de los métodos sintéticos de bis(oxazolinas) siguen alguna de las rutas generales descrita por Evans<sup>69</sup> y Corey<sup>70</sup> en sus primeros trabajos. Todas ellas se basan en la construcción de los anillos de oxazolina a partir de derivados del ácido malónico simétricamente disustituidos y dos equivalentes del  $\beta$ -aminoalcohol (el mensajero quiral). A continuación se repasarán algunas de estas rutas.

##### 2.1.1.1.1.- A partir del dicloruro de malonilo disustituido.

Las rutas sintéticas que se llevan a cabo siguiendo esta metodología empiezan por la reacción del dicloruro de malonilo disustituido con 2 equivalentes de un  $\beta$ -aminoalcohol quiral, los cuales se obtienen en muchas ocasiones por reducción del  $\alpha$ -aminoácido correspondiente,<sup>71</sup> para formar el derivado bishidroxiamida. Este es el intermedio clave para la síntesis de las bis(oxazolinas). El siguiente paso consiste en la activación de los grupos hidroxilo de la bishidroxiamida para su posterior ciclación en condiciones básicas. En este punto hay numerosas variantes (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1:** Diferentes rutas sintéticas de box a partir de dicloruro de malonilo.

<sup>69</sup> Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.

<sup>70</sup> Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.

<sup>71</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *52*, 3568.

**M1** consiste en la transformación de la bishidroxiamida en biscloroamida con cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ). Posteriormente tiene lugar la ciclación bajo diferentes condiciones básicas ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,<sup>72</sup>  $\text{NaOH}$ ,<sup>73</sup>  $\text{NaH}$ <sup>74</sup> o  $\text{Et}_3\text{N}/\text{tolueno}$ <sup>75</sup>). Este es un método general siempre que en la molécula no haya grupos sensibles a ácidos fuertes.

El grupo hidroxilo de la bishidroxiamida también puede ser transformado en un buen grupo saliente usando cloruro de tosilo<sup>76</sup> o de mesilo<sup>77</sup> (**M2**), de este modo, bajo condiciones básicas puede darse la ciclación y obtenerse la bis(oxazolina). Éste suele ser un método alternativo al anterior cuando hay grupos sensibles a ácidos en la molécula.

**M3** es conocido como protocolo de Masamune,<sup>78,79</sup> consiste en la ciclación de la bishidroxiamina activada con  $\text{SnBu}_2\text{Cl}_2$  en reflujo de xileno. Aunque este método no es muy utilizado y es bien conocida la toxicidad de los compuestos organometálicos de Sn(IV), suele ser una alternativa de síntesis para la bis(oxazolina) con sustituyentes en la posición 5 y que deba transcurrir con retención de la configuración.<sup>80</sup>

La ciclación también puede llevarse a cabo con el reactivo de Appel,  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$  (**M4**). Estas condiciones fueron utilizadas por Evans en sus primeras síntesis.<sup>81,82</sup> Sin embargo, los bajos rendimientos obtenidos y la presencia en ocasiones de otros subproductos, hacen que sea una síntesis muy poco usada.

El método más directo consiste en el uso de agentes de deshidratación (**M5**). Se han descrito bastantes reactivos para este fin. El más clásico y más usado es el ácido metanosulfónico ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) en diclorometano, con  $\text{CaH}_2$  como agente deshidratante.<sup>75,83</sup> Este método se utiliza principalmente cuando hay dos sustituyentes iguales en posición 5, como por ejemplo dos grupos fenilo; en este caso se obtienen muy buenos rendimientos.

#### 2.1.1.1.2.- A partir de malononitrilo disustituido.

El segundo derivado de ácido más utilizado en la síntesis de las bis(oxazolinas) es un dinitrilo el cual puede reaccionar con dioles o, como en los métodos anteriores, con  $\beta$ -

<sup>72</sup> Clariana, J.; Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1551.

<sup>73</sup> Crosignani, S.; Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. P. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15721.

<sup>74</sup> Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 54, 15721.

<sup>75</sup> Aït-Haddou, H.; Hoarau, O.; Cramailére, D.; Pezet, F.; Daran, J. -C.; Balavoine, G. G. A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 699.

<sup>76</sup> a) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 8, 3755. b) Barros, M. T.; Maydock, C. D.; Faisca, A. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2946.

<sup>77</sup> a) Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6702. b) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicasie, O. J. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797.

<sup>78</sup> Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005.

<sup>79</sup> Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7373.

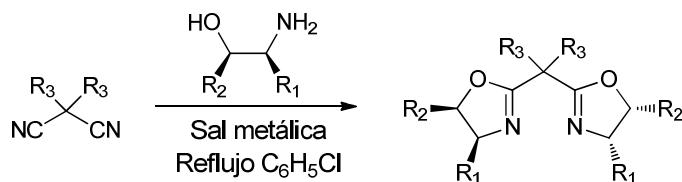
<sup>80</sup> Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13649.

<sup>81</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726.

<sup>82</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 430.

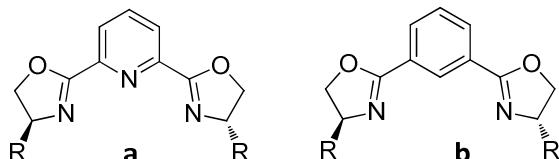
<sup>83</sup> Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807.

aminoalcoholes quirales (Esquema 2.2), siendo esta última la opción más común y la que será comentada a continuación.



**Esquema 2.2:** Esquema de la síntesis de box a partir de un dinitrilo con un  $\beta$ -aminoalcohol quiral.

Hasta hace relativamente poco tiempo esta metodología no estaba muy extendida para la síntesis de bis(oxazolinas) con espaciador alquílico, solamente hay unos pocos ejemplos en los que a partir de estos compuestos se sintetiza la isopropiliden-box (con espaciador dimetilmetileno). Por ejemplo Reiser y colaboradores,<sup>84</sup> siguiendo las condiciones de Bolm<sup>85</sup> ( $ZnCl_2$  en condiciones catalíticas (5%) como sal metálica), han llevado a cabo la síntesis de una familia de bis(oxazolinas) con espaciador dimetilmetileno con rendimientos moderados. Sin embargo, los mejores resultados se han descrito para bis(oxazolinas) con espaciadores aromáticos en los que el aminoalcohol ha de adicionarse siempre en exceso. Esta metodología se ha utilizado por ejemplo en la síntesis de pybox<sup>86</sup> o más recientemente en la síntesis de varias phebox (Figura 2.2).<sup>87</sup>



**Figura 2.2:** Representación de los ligandos pybox (a) y phebox (b).

Nuestro grupo de investigación describió un método general para la síntesis en un solo paso de bis(oxazolinas) y piridinbis(oxazolinas).<sup>88</sup> Para ello se basaron en el método sintético descrito por Bolm.<sup>85</sup> Mediante la utilización de cantidades estequiométricas de  $Zn(OTf)_2$  obtuvieron las bis(oxazolinas) puras con muy buenos rendimientos sin necesidad de purificación. En el caso de las piridinbis(oxazolinas), una proporción catalítica de entre el 5% y el 10% de la misma sal metálica fue suficiente para obtener excelentes rendimientos del producto pybox. Este

<sup>84</sup> Schinnerl, M.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 765.

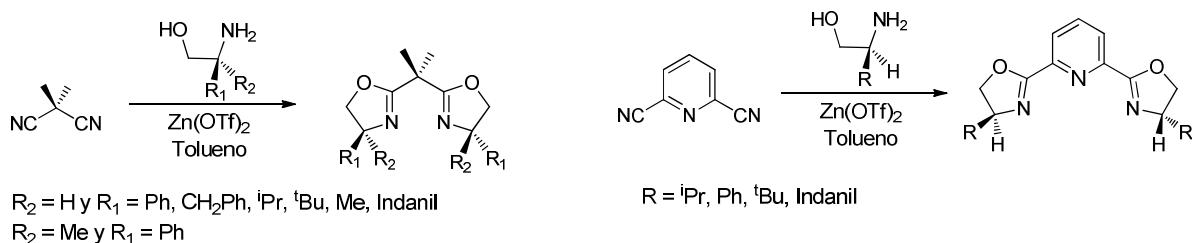
<sup>85</sup> Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehner, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173.

<sup>86</sup> Chelucci, G.; Deriu, S. Pinna, G. A.; Saba, A.; Valenti, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3803.

<sup>87</sup> Mohammadpoor, I.; Khosropour, A. R.; Hotaji, S. F.; *Synlett* **2005**, 2747.

<sup>88</sup> Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *Synlett* **2005**, 2321.

método es general para gran variedad de aminoalcoholes quirales (Esquema 2.3). Además, los autores hicieron un importante esfuerzo en desarrollar un método respetuoso medioambientalmente, cambiando el disolvente de reacción por tolueno (en lugar de diclorometano) y evitando el paso de la purificación cromatográfica.

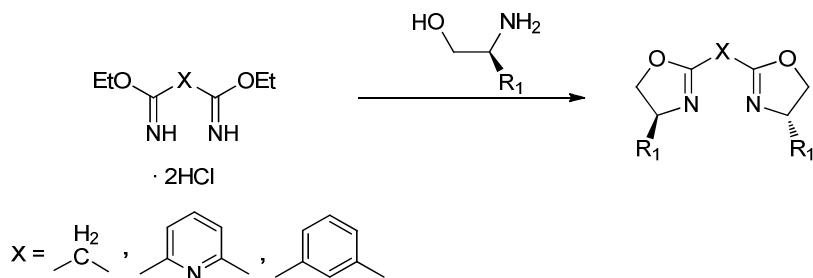


**Esquema 2.3:** Síntesis de box y pybox descrito por Mayoral y colaboradores.

#### 2.1.1.1.3.- A partir del malonimidato.

Este método ha sido descrito por Lehn<sup>89</sup> y Pfalz,<sup>90</sup> está basado en la condensación de una sal de imidato con un  $\beta$ -aminoalcohol. Su principal aplicación es para la síntesis de las bis(oxazolinas) con puente metíleno<sup>91</sup> debido a que el dietil malonimidato·2HCl es accesible comercialmente. La condensación del aminoalcohol, normalmente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o DMF, conduce a la bis(oxazolina) en un solo paso y a temperatura ambiente con rendimientos bastante buenos.

Este procedimiento también ha sido usado para la síntesis de pybox y phebox (Esquema 2.4). Sin embargo no funciona cuando el espaciador metíleno está alquilsubstituido.



**Esquema 2.4:** Síntesis de box a partir de un imidato.

<sup>89</sup> Hall, J.; Lehn, J. M.; DeCian, A.; Fischer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 1.

<sup>90</sup> Mülle, D.; Humbrecht, G.; Weber, B.; Pfalz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 232.

<sup>91</sup> Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3800.

### 2.1.1.1.4.- Síntesis de bis(oxazolinas) benciladas en el puente espaciador.

Se han sintetizado numerosas bis(oxazolinas) con distintas variantes en los sustituyentes del espaciador. Se puede tener desde un puente metíleno o isopropilideno, que son los más comunes, hasta puentes con ciclos de varios átomos, cadenas alquiladas, aromáticos, etc. que además pueden ser diferentes en cada una de las posiciones.

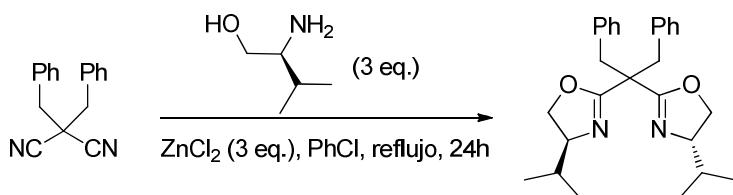
Debido a la importancia que representa para nosotros en el trabajo presentado en esta memoria, mostraremos a continuación una revisión de las diferentes estrategias de síntesis para los ligandos bis(oxazolina) con bencilos en el puente, dos bencilos (box-dibencilada) o uno (box-monobencilada).

#### 2.1.1.1.4.1.- Bis(oxazolinas)-dibenciladas (box-Bn<sub>2</sub>).

Para llevar a cabo la introducción de dos bencilos en el espaciador de la bis(oxazolina) hay dos estrategias posibles a seguir: bien la desprotonación y posterior alquilación de una box con puente metíleno, o bien la síntesis con los bencilos presentes desde el principio utilizando dibencil malononitrilo como precursor.

Mayoral y colaboradores desarrollaron la síntesis de varias bis(oxazolinas) dibenciladas en el puente utilizando la primera estrategia comentada.<sup>92,93</sup> Procedieron a la doble alquilación con bromuro de bencilo del puente metíleno, previamente desprotonado con dos equivalentes de metillitio. La reacción se llevó a cabo en THF obteniendo en todos los casos buenos rendimientos.

Posteriormente, Nakada y colaboradores describieron la síntesis de la misma molécula,<sup>94</sup> pero en este caso no se procedió a la alquilación del puente sino que se llevó a cabo la síntesis a partir de dibencil malononitrilo y *L*-valinol, utilizando PhCl como disolvente y ZnCl<sub>2</sub> como sal metálica en exceso (Esquema 2.5). Tras purificación por cromatografía en columna obtuvieron la box-Bn<sub>2</sub> con muy buen rendimiento.



**Esquema 2.5:** Síntesis de box-Bn<sub>2</sub> a partir de dibencil malononitrilo.

<sup>92</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Mayoral J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3905.

<sup>93</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8893.

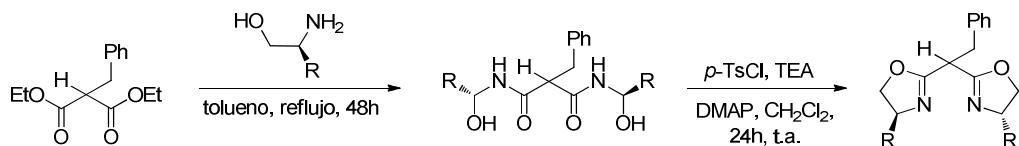
<sup>94</sup> Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2860.

### 2.1.1.1.4.2.- Bis(oxazolinas)-monobenciladas (box-Bn)

En el caso de las bis(oxazolinas) con un único bencilo en el puente también hay dos posibles estrategias de síntesis, como ocurría en el caso anterior.

La primera estrategia fue de nuevo desarrollada por Mayoral y colaboradores,<sup>95</sup> y consiste en la monoalquilación de una box previamente sintetizada. El primer paso es la desprotonación del puente metíleno de la bis(oxazolina) con un solo equivalente de *terc*-butóxido de potasio, para a continuación proceder a la bencilación con un equivalente de bromuro de bencilo. Tras la purificación por columna cromatográfica en alúmina neutra se obtiene el producto con buen rendimiento.

La segunda estrategia es la síntesis de la bis(oxazolina) utilizando un precursor en el que esté presente el bencilo deseado. Bergbreiter y Tian describen esta síntesis partiendo de bencilmalonato de dietilo (Esquema 2.6).<sup>96</sup> La síntesis consta de dos pasos: la preparación de las dihidroximalonodiamidas con excelentes rendimientos, y la posterior ciclación siguiendo las condiciones de Evans y colaboradores.<sup>69</sup>



**Esquema 2.6:** Síntesis de box-Bn a partir de bencilmalonato de dietilo.

### 2.1.1.2.- SÍNTESIS DE AZABIS(OXAZOLINAS) (AZABOX)

Las azabis(oxazolinas) son ligandos quirales ampliamente utilizados en los últimos años. Complejadas con una amplia cantidad de metales de transición son catalizadores de numerosas reacciones enantioselectivas. Fueron introducidas por primera vez en el año 2000 por Reiser y Glos.<sup>97</sup>

La diferencia entre las azabis(oxazolinas) y las bis(oxazolinas) es la presencia en las primeras de un espaciador nitrogenado (Figura 2.3). Estructuralmente, además de a las bis(oxazolinas) se parecen a las azasemicorinas descritas por Pfaltz en 1988,<sup>98</sup> presentando las ventajas de ambas (Figura 2.3): la facilidad de síntesis de las primeras y la facilidad de

<sup>95</sup> Castillo M. R.; Castillón, S.; Claver, C.; Fraile, J. M.; Gual, A.; Martín, M.; Mayoral, J. A.; Sola, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5402.

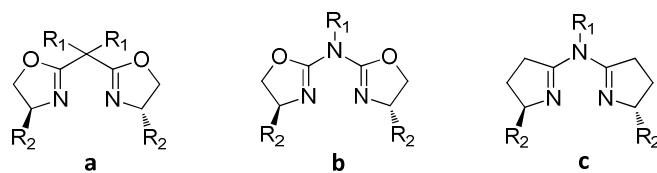
<sup>96</sup> Bergbreiter, D. E.; Tian, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4499.

<sup>69</sup> Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.

<sup>97</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045.

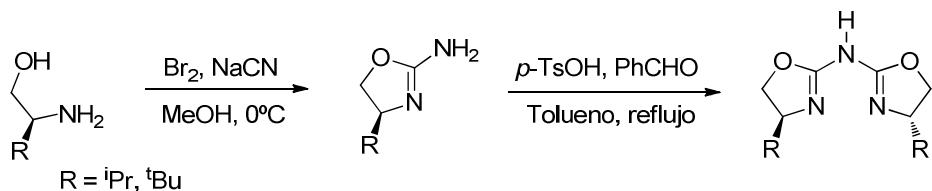
<sup>98</sup> a) Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541. b) Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553.

funcionalización en el espaciador nitrogenado de las segundas. Además, se ha demostrado que debido al grupo dador presente en el puente de las azabox (el nitrógeno), tienen una capacidad coordinativa mayor que las box, lo que hace que los complejos catalíticos formados sean más estables.<sup>99</sup>



**Figura 2.3:** Estructura general de las bis(oxazolinas) (**a**), azabis(oxazolinas) (**b**) y azasemicorrinas (**c**).

La primera síntesis propuesta por Reiser y colaboradores consta de dos pasos.<sup>97</sup> En el primero de ellos se forman las aminooxazolinas a partir del aminoalcohol deseado siguiendo la metodología descrita por Poos en 1961.<sup>100</sup> A continuación se produce la condensación de dos aminooxazolinas en presencia de ácido *p*-toluensulfónico y benzaldehído (Esquema 2.7) en refluxo de tolueno. En ausencia de benzaldehído el rendimiento obtenido disminuye drásticamente y se obtiene una mezcla compleja de productos.



**Esquema 2.7:** Primera síntesis de azabis(oxazolinas) propuesta por Reiser y colaboradores.

Los rendimientos obtenidos con esta metodología son buenos, pero la aplicabilidad es limitada, ya que sólo funciona satisfactoriamente cuando los sustituyentes en posición 5 de la oxazolina son isopropilo o *terc*-butilo. Por ello, en 2003, los mismos autores desarrollaron otra ruta sintética para este tipo de ligandos (Esquema 2.8).<sup>101</sup> Se basaron en el trabajo de Gawley y otros,<sup>102</sup> los cuales publicaron que las etoxioxazolinas son compuestos reactivos en reacciones de

<sup>99</sup> a) Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Socuéllamos, A.; Werner, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2997. b) Zocher, E.; Dietiker, R.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2476.

<sup>97</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.

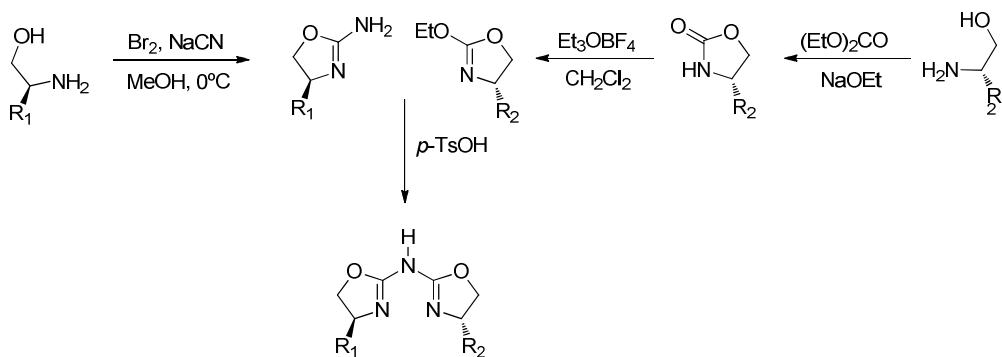
<sup>100</sup> Wittekind, R. R.; Rosenau, J. D.; Poos, G. I. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 444.

<sup>101</sup> Werner, H.; Vicha, R.; Gissibl, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10166.

<sup>102</sup> Gawley, R. E.; Hart, G.; Goicochea-Pappas, M.; Smith, A. L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3076.

sustitución con aminas secundarias. Por lo tanto, las etoxioxazolinas son posibles compuestos que reaccionarían con las aminooxazolinas en el paso de acoplamiento de la síntesis de las azabis(oxazolinas). Sabiendo esto, sintetizaron las etoxioxazolinas siguiendo el procedimiento de Gawley<sup>103</sup> y, agitándolas en refluo de tolueno con las aminooxazolinas en presencia de ácido *p*-toluensulfónico obtuvieron las mismas azabis(oxazolinas) que habían obtenido utilizando la anterior ruta pero con mucho mejor rendimiento. Además, fue posible sintetizar la azabis(oxazolina) con sustituyentes fenilo introduciendo unas ligeras modificaciones en la ruta sintética.<sup>101</sup>

Como ventaja adicional, este nuevo procedimiento permitió llevar a cabo la síntesis de azabis(oxazolinas) no simétricas, es decir, con dos sustituyentes diferentes en cada uno de los anillos de oxazolina.



**Esquema 2.8:** Segunda ruta sintética propuesta por Reiser y colaboradores.

<sup>103</sup> Rein, K.; Goicochea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, A. L.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211.

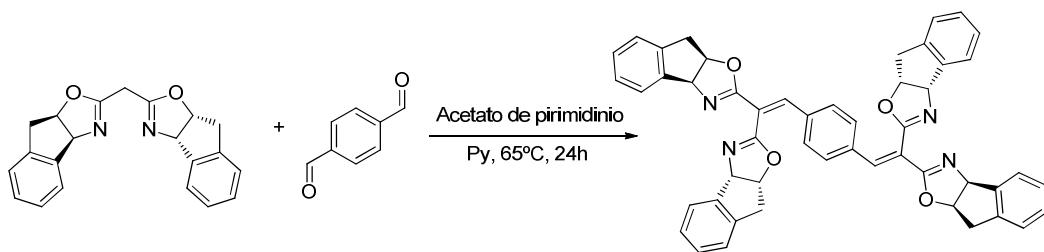
<sup>101</sup> Werner, H.; Vicha, R.; Gissibl, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10166.

### 2.1.1.3.- SÍNTESIS DE LIGANDOS POLITÓPICOS CON UNIDADES BIS(OXAZOLINA) Y AZABIS(OXAZOLINA)

En este último apartado nos centraremos en la descripción de los antecedentes existentes en la bibliografía para la síntesis de los ligandos politópicos de la familia que utilizaremos a lo largo de esta memoria. Haremos dos apartados: ligandos con unidades bis(oxazolina) y ligandos con unidades azabis(oxazolina).

#### 2.1.1.3.1.- Síntesis de ligandos politópicos con unidades bis(oxazolina).

Yuryev y colaboradores describieron la síntesis de un ligando ditópico ariliden-box(In) en un solo paso mediante la condensación de Knoevenagel de la box(In) con puente metíleno y benceno-1,4-dicarboxaldehído en presencia de acetato de pirimidinio (Esquema 2.9).<sup>104</sup> El rendimiento obtenido, tras purificación en columna cromatográfica, fue del 30%.

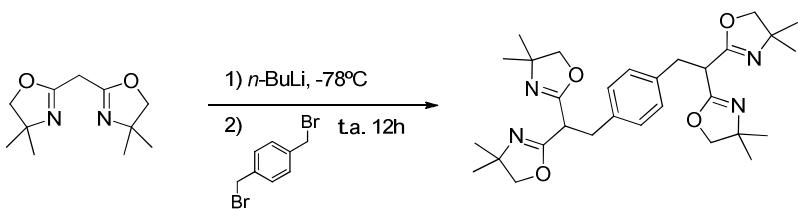


**Esquema 2.9:** Síntesis de ariliden-DiBox(In) de Yuryev y colaboradores.

Por otro lado, durante la realización de esta tesis, Bellemin-Laponnaz y colaboradores han descrito la síntesis de un ligando ditópico no quiral con dos unidades bis(oxazolina) (DiBox).<sup>105</sup> En esta síntesis se partió de la bis(oxazolina) con puente metíleno, se llevó a cabo la desprotonación de sólo uno de los protones metilénicos del puente con *n*-BuLi, y a continuación se procedió a la condensación de dos unidades bis(oxazolina) con una molécula de 1,4-bis(bromometil)benceno (Esquema 2.10). Los rendimientos descritos son moderados (53%), tras purificación por columna cromatográfica. Estos mismos autores también describieron los complejos obtenidos con este ligando y los metales Zn(II), Ni(II) y Cu(II) con estequiometría metal:ligando 2:1.

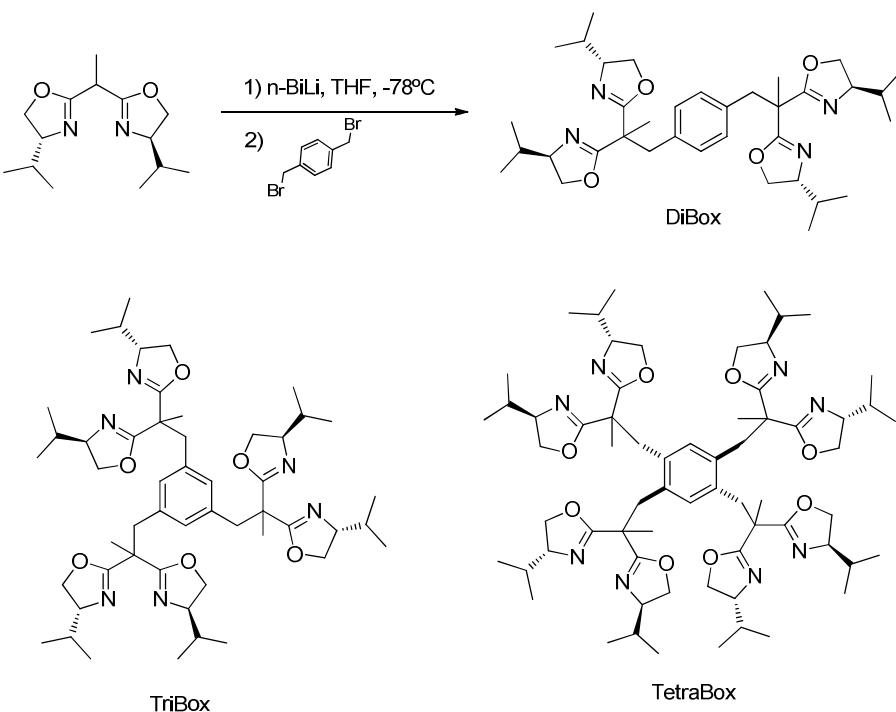
<sup>104</sup> Yuryev, R.; Liese, A. *Synlett* **2009**, 2589.

<sup>105</sup> Nano, A.; Brelot, L.; Rogez, G.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 376, 285.



**Esquema 2.10:** Síntesis de la DiBox llevada a cabo por Bellemin-Laponnaz y colaboradores.

Más recientemente, los mismos autores que en el ejemplo anterior han descrito la síntesis de un ligando quiral DiBox con sustituyentes isopropilo a partir de la bis(oxazolina) con puente etileno.<sup>106</sup> La síntesis fue descrita mediante la desprotonación de esa bis(oxazolina) con *n*-BuLi y posterior alquilación con 1,4-bis(bromometil)benceno (Esquema 2.11). Tras purificación del ligando por columna cromatográfica el rendimiento descrito fue del 80%. Los autores han llevado a cabo la síntesis de los dos enantiómeros de la DiBox, y posteriormente siguiendo esta misma metodología también llevaron a cabo la síntesis de ligandos TriBox y TetraBox con tres o cuatro unidades de bis(oxazolina) respectivamente.<sup>107</sup>



**Esquema 2.11:** Síntesis de la DiBox llevada a cabo por Bellemin-Laponnaz y colaboradores y representación de los ligandos TriBox y TetraBox.

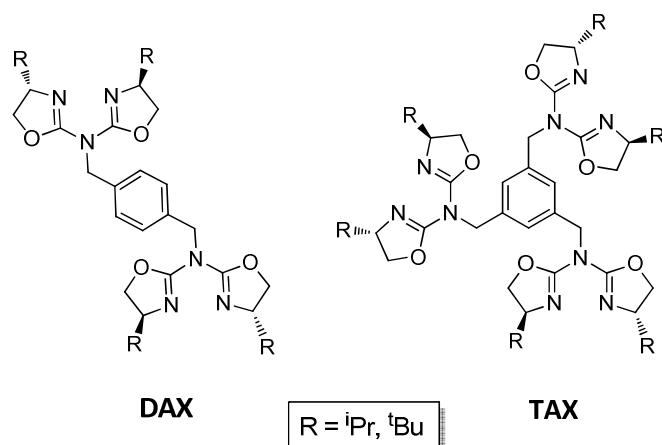
<sup>106</sup> Torres, M.; Heinrich, B.; Miqueu, K.; Bellemin-Laponnaz, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3384.

<sup>107</sup> Torres, M.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *ChemCatChem*. **2013**, 5, 3078.

### 2.1.1.3.2.- Síntesis de ligandos politópicos con unidades azabis(oxazolina).

Los ligandos politópicos basados en azabis(oxazolinas) son sintetizados siguiendo la metodología descrita por primera vez por Reiser y colaboradores para alquilar azabis(oxazolinas).<sup>97,101</sup> Esta metodología consiste en la desprotonación del puente amino del ligando quiral con *n*-BuLi para a continuación proceder a su alquilación con un bromuro de alquilo.

En nuestro grupo de investigación, siguiendo la metodología de Reiser, se ha descrito la síntesis de los ligandos DAX (DiAzabisoXazolina)<sup>61</sup> y TAX (TriAzabisoXazolina),<sup>62</sup> ligandos ditópicos o tritópicos con unidades azabis(oxazolina) (Figura 2.4). Como ya se ha comentado, el primer paso es la desprotonación de la azabis(oxazolina) con *n*-BuLi y a continuación la alquilación y condensación de dos unidades con una de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno en el caso de la DAX, y de tres unidades con 1,3,5-Tris(bromometil)benceno en el caso de la TAX. El rendimiento obtenido en ambos casos es muy bueno sin necesidad de purificación de los productos por columna cromatográfica.



**Figura 2.4:** Representación de los ligandos politópicos descritos por García y colaboradores.

En 2010 Hong y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de un ligando dimérico con unidades azabox, similar a los anteriores.<sup>108</sup> La síntesis sigue los mismos pasos mencionados anteriormente pero en este caso se utiliza como agente alquilante 1,3-bis(bromometil)benceno. Estos autores describen un rendimiento del 70% tras purificación por cromatografía flash.

En un trabajo anterior, Reiser y colaboradores desarrollaron la aplicación de una reacción click a la funcionalización de los ligandos azabis(oxazolina).<sup>109</sup> Esta metodología ha servido

<sup>97</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.

<sup>101</sup> Werner, H.; Vicha, R.; Gissibl, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10166.

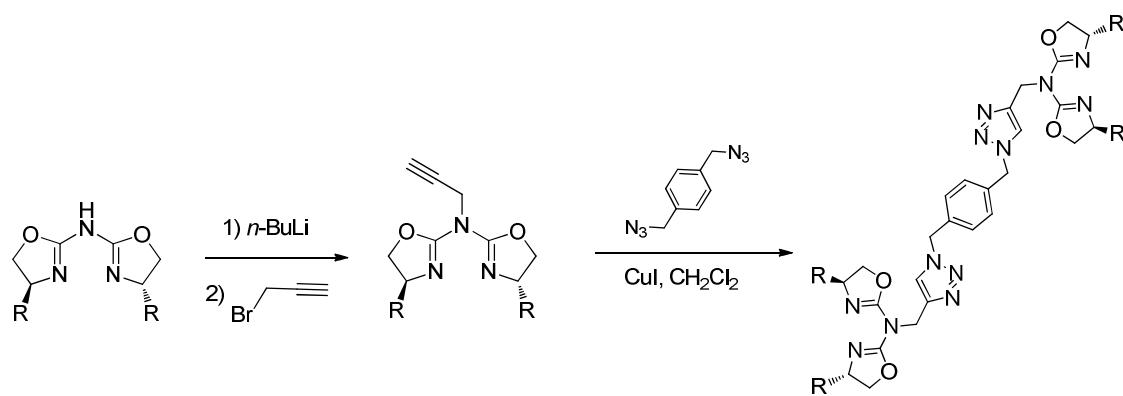
<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4995.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, 353, 2691.

<sup>108</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424.

<sup>109</sup> Gissibl, A.; Finn, M. G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2325.

también para llevar a cabo la síntesis de otra familia de ligandos ditópicos, los ligandos click-DAX, en los que el puente de unión de los dos ligandos quirales azabox contiene dos unidades triazol (Esquema 2.12).<sup>62</sup> Para la síntesis de las click-DAX, en primer lugar hay que obtener las azabis(oxazolinas) con un grupo propargilo en el puente. Esto se consigue siguiendo la metodología de alquilación anteriormente mencionada. A continuación, se lleva a cabo la reacción *click* entre estos precursores y 1,4-bis(azidometil)benceno. Los ligandos ditópicos resultantes se obtienen con buen rendimiento sin necesidad de purificación.



**Esquema 2.12:** Síntesis del ligando click-DAX desarrollado por García y colaboradores.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, 353, 2691.

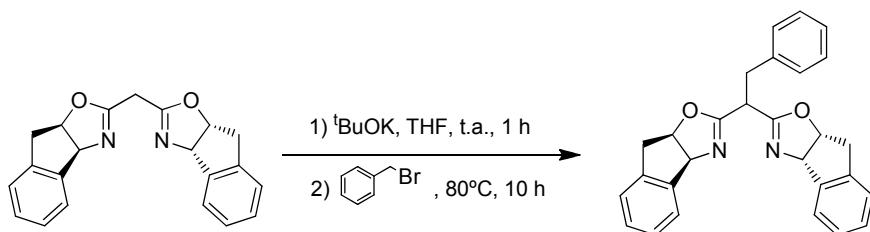
## 2.3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez revisada la bibliografía de la síntesis de ligandos de tipo bis(oxazolina) se llevó a cabo la preparación de varias familias de ligandos politópicos basándose en las estrategias encontradas. También se incluirá en este apartado la síntesis de un ligando monotópico no descrito previamente en la literatura, box(*In*)-Bn.

### 2.3.1.- SINTESIS DE Box(*In*)-Bn

Todos los ligandos monotópicos utilizados a lo largo de esta memoria, o eran comerciales, o habían sido descritos previamente en la literatura, el único que fue sintetizado por primera vez a lo largo de este trabajo fue la box(*In*) monobencilada en el puente metíleno.

Para la síntesis de este ligando nos basamos en un trabajo realizado previamente en nuestro grupo de investigación para la preparación de bis(oxazolinas) monobenciladas en el puente.<sup>95</sup> La síntesis la llevamos a cabo mediante la desprotonación del puente metíleno con un equivalente de tBuOK y posterior alquilación con bromuro de bencilo (Esquema 2.13). El producto fue necesario purificarlo por columna cromatográfica de media presión obteniéndose con un 68% de rendimiento.



**Esquema 2.13:** Síntesis de box(*In*)-Bn ((3a*S*,3a'*S*,8a*R*,8a'*R*)-2,2'-(2-feniletano-1,1-diil)bis(8,8a-dihidro-3a*H*-indano[1,2-*d*]oxazol)

### 2.3.2.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DITÓPICOS DE TIPO BIS(OXAZOLINA).

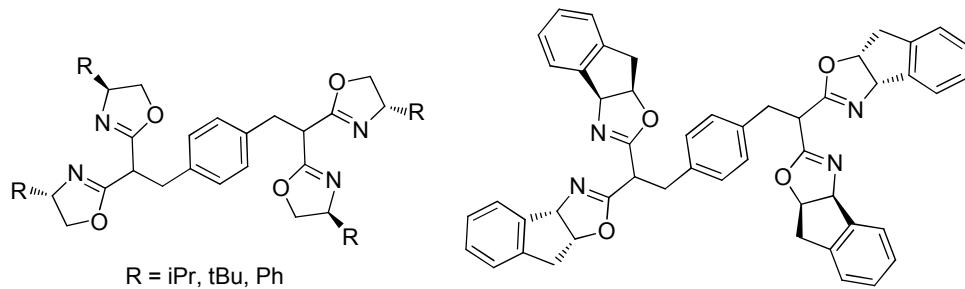
En nuestro grupo de investigación, como se ha comentado en el apartado anterior, se había optimizado la síntesis de los ligandos DAX,<sup>62</sup> los cuales están basados en unidades azabis(oxazolina), pero se ha comprobado que en determinadas reacciones los complejos con ligandos bis(oxazolina) presentan mejores resultados que los de azabis(oxazolina). Por ello, como complemento a los ligandos ditópicos DAX se llevó a cabo la síntesis de los ligandos ditópicos DiBox, con dos unidades bis(oxazolina).

<sup>95</sup> Castillo M. R.; Castillón, S.; Claver, C.; Fraile, J. M.; Gual, A.; Martín, M.; Mayoral, J. A.; Sola, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5402.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, *353*, 2691.

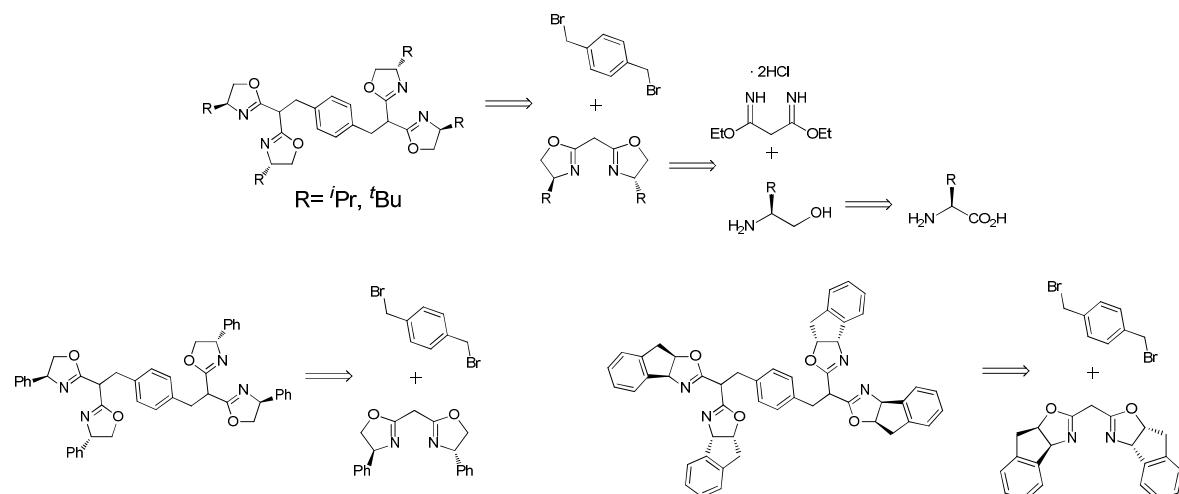
En el proceso de búsqueda de las mejores condiciones sintéticas, donde se pretendía arrancar un único protón del puente metíleno de la bis(oxazolina) y posterior alquilación con  $\alpha,\alpha$ -dibromo-*p*-xileno, en primer lugar se comenzó probando con las condiciones descritas para la síntesis de DAX, es decir, con 0,5 eq. de *n*-BuLi como base. De esta manera no se observó por  $^1\text{H}$ -RMN nada del producto deseado. Ni siquiera fue posible recuperar los reactivos, sino que se observó una mezcla compleja difícil de analizar. Quizá el uso de una base excesivamente fuerte podría conducir a dobles alquilaciones del puente de la bis(oxazolina) dando diferentes mezclas de productos. A continuación, se decidió probar con la metodología descrita previamente en nuestro grupo en la que se usaba tBuOK como base para para la síntesis de la box(Ind)-Bn. De esta forma sí se pudo obtener el producto deseado y además con buen rendimiento.

Para tener una variedad suficientemente amplia de ligandos que probar en las diferentes reacciones catalíticas, se decidió llevar a cabo la síntesis de las DiBox con tres sustituyentes diferentes en la posición 5 del anillo de oxazolina: isopropilo, *terc*-butilo y fenilo, y en las posiciones 4 y 5 en el caso de la de indano (Figura 2.5).



**Figura 2.5:** Representación de los ligandos DiBox(iPr), DiBox(tBu), DiBox(Ph) y DiBox(Ind).

Para el caso de las DiBox(iPr) y DiBox(tBu), las bis(oxazolina) con puente metíleno de partida no eran accesibles comercialmente por lo que el paso previo a la síntesis de las DiBox fue la síntesis de las unidades bis(oxazolina) (Esquema 2.14). Para el resto de DiBox la síntesis se realiza en un solo paso ya que se parte de las correspondientes bis(oxazolinas) comerciales.



**Esquema 2.14:** Retrosíntesis de **DiBox(iPr)** (1,4-bis(2,2-bis((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benceno), **DiBox(tBu)** (1,4-bis(2,2-bis((S)-4-terc-butil-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benceno), **DiBox(Ph)** (1,4-bis(2,2-bis((S)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benceno) y **DiBox(in)** (1-(2,2-bis((3a*R*)-8,8a-dihidro-3a*H*-indano[1,2-*d*]oxazol-2-il)-4-(2-((3a*S*)-8,8a-dihidro-3a*H*-indano[1,2-*d*]oxazol-2-il)etil)benceno).

El procedimiento para la síntesis de DiBox(iPr) y DiBox(tBu) se comenta a continuación. Después de la obtención de *L*-valinol, o de *L*-*terc*-leucinol siguiendo el protocolo de Meyers y colaboradores por reducción del correspondiente aminoácido con  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ ,<sup>110</sup> se procedió a la obtención de la bis(oxazolina) por reacción del aminoalcohol con el diclorhidrato de malonimidato de dietilo en THF como disolvente. Tras 15 horas de reacción a temperatura ambiente y tras purificación por columna cromatográfica se obtuvieron las bis(oxazolinas) con un rendimiento del 70% cuando el sustituyente es isopropilo y del 68% cuando es *terc*-butilo.

El siguiente paso fue la síntesis de las DiBox por acoplamiento de dos unidades de bis(oxazolina). Este paso es común para todos los ligandos DiBox empleados.

La primera etapa consistió en la obtención del carbánion de la bis(oxazolina), el cual se consigue por desprotonación con 0,5 eq. de tBuOK a temperatura ambiente. Este carbánion reacciona con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno tras mantener la reacción a refluo durante una noche. Es muy importante mantener la reacción siempre bajo atmósfera de argón y emplear THF anhidro. El tBuOK debe almacenarse en caja seca porque la ausencia de agua en el medio de reacción resulta determinante para obtener buenos rendimientos. El producto de la reacción se aisló finalmente mediante extracciones con acetato de etilo. Los ligandos se obtuvieron con rendimiento casi cuantitativo y se utilizaron sin mayor purificación.

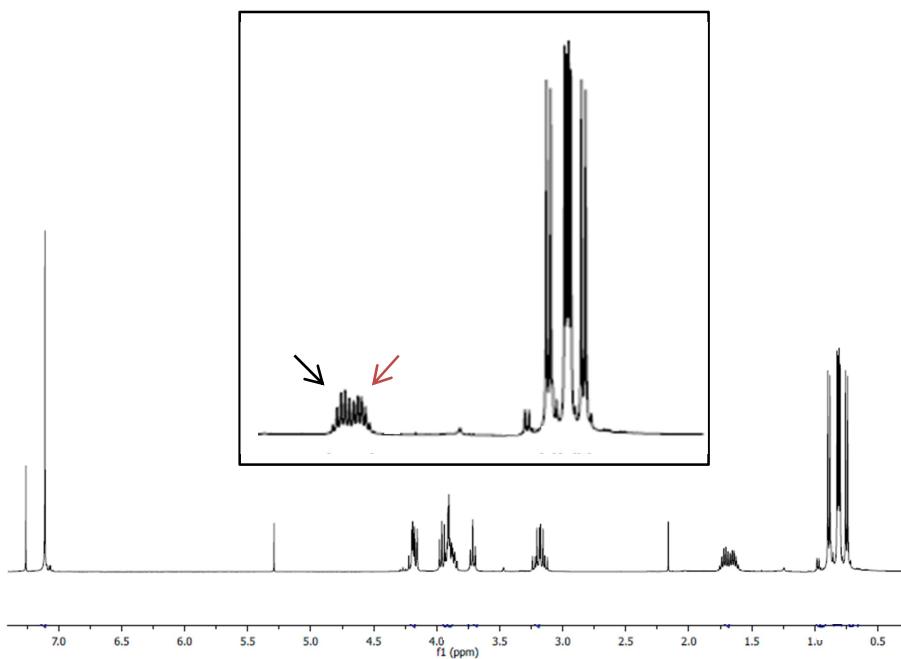
Los ligandos obtenidos contenían una pequeña proporción del ligando bis(oxazolina) que no había reaccionado. En nuestro caso la presencia de algo de ligando monotópico no tenía

<sup>110</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

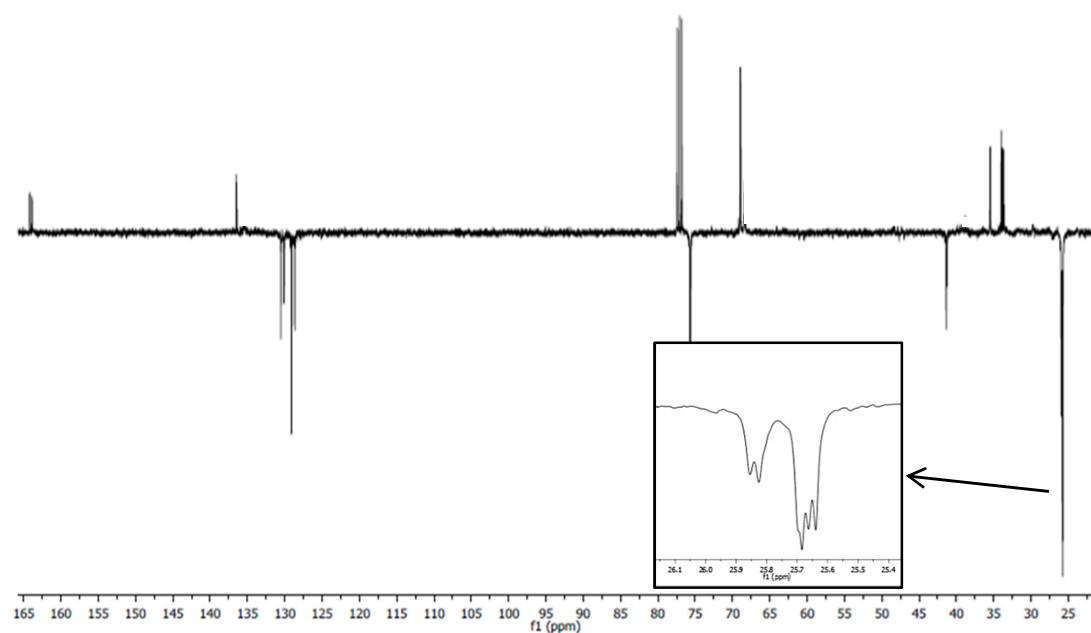
demasiada influencia, ya que al ser utilizados después para la preparación de polímeros de coordinación solamente las unidades ditópicas formarán el polímero y las monotópicas permanecerán en disolución. En el primer ciclo catalítico, tras recuperar el catalizador por formación del polímero auto-ensamblado, los complejos con las bis(oxazolinas) monotópicas son eliminados en las extracciones junto con los productos de reacción.

De todos modos, para llevar a cabo la correcta caracterización de los nuevos ligandos ditópicos se procedió a realizar su purificación por cromatografía de columna. Ante los problemas de descomposición observados al realizar columnas cromatográficas convencionales se probó con cromatografía de media presión (Combiflash®) utilizando un gradiente de hexano/iPrOH, en este caso fue posible obtener una fracción con ligando puro aunque sólo se obtuvieron unos pocos miligramos debido a las similares características que poseen los ligandos ditópicos y monotópicos que dificultan su separación cromatográfica.

En el caso de los ligandos DiBox los espectros de RMN obtenidos son más complejos que los correspondientes de los ligandos monotópicos ya que en este caso no hay grupos equivalentes, los dos anillos de oxazolina presentan señales distintas. Por ejemplo, en el caso del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la DiBox(iPr) (Figura 2.6) podemos ver la duplicidad de las señales de los isopropilos, o en el caso del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la DiBox(tBu), las múltiples señales observadas para los metilos de los *terc*-butilos (Figura 2.7). Esto mismo ocurre con todos los ligandos ditópicos de este tipo, lo que hace que la asignación de señales, en algunos casos, sea una tarea algo laboriosa.



**Figura 2.6:** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la DiBox(iPr). Ampliación de la zona de los grupos isopropilo.

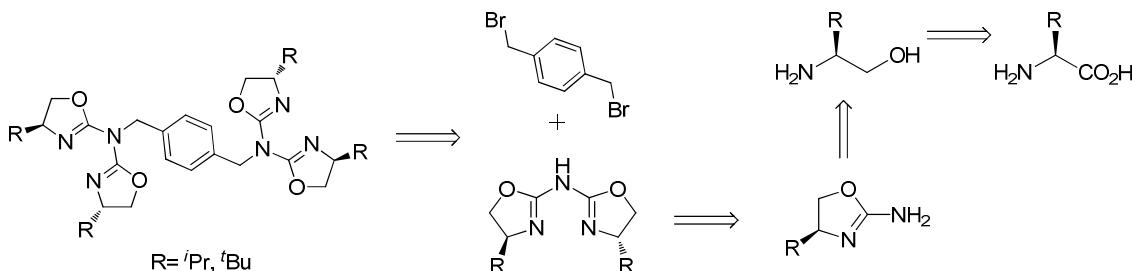


**Figura 2.7:** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de la DiBox(tBu). Ampliación de la zona de los  $-\text{CH}_3$  de los grupos *terc*-butilo.

### 2.3.3.- SÍNTESIS DE LIGANDOS POLITÓPICOS DE TIPO AZABIS(OXAZOLINA)

Algunos de los ligandos que se describen a continuación (DAX, TAX, click-DAX) habían sido previamente desarrollados en nuestro grupo de investigación y la optimización de las condiciones de reacción se ha llevado a cabo en esos trabajos previos. A pesar de ello están incluidos en este apartado ya que resulta interesante comentar las dificultades encontradas durante las diferentes síntesis a lo largo de este trabajo.

#### 2.3.3.1.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO DAX (DiAzabisoXazolina).<sup>61</sup>



**Esquema 2.15:** Análisis retrosintético para la preparación de **DAX(iPr)** 2,2',2'',2'''-(*N,N,N',N'*-(1,4-fenilenodimetanamina)tetrail((*S*)-4-isopropil-4,5-dihidroxazol) y de **DAX(tBu)** 2,2',2'',2'''-(*N,N,N',N'*-(1,4-fenilenodimetanamina)tetrail((*S*)-4-terc-butil-4,5-dihidroxazol).

Como se observa en el análisis retrosintético, el paso previo en la síntesis de las DAX es la preparación de la azabis(oxazolina) correspondiente.

El primer paso para la síntesis de la azabis(oxazolina) es la obtención del aminoalcohol correspondiente, el cual se consigue por la reducción de *L*-valina o *L*-*terc*-leucina con NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>.<sup>110</sup> Esta reacción es importante realizarla en atmósfera inerte y con disolvente seco (THF) para evitar reacciones laterales con el hidruro. Se obtuvo un rendimiento del 57% en el caso del valinol y del 65% en el caso del *terc*-leucinol. Ambos aminoalcoholes pueden utilizarse sin mayor purificación pero si se desea, el valinol puede purificarse por destilación en horno de bolas.

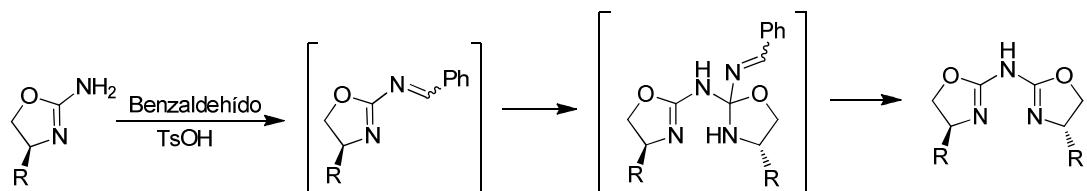
Una vez obtenido el aminoalcohol se utilizó para sintetizar el derivado de aminooxazol por reacción con NaCN y Br<sub>2</sub>. Se debe tener cuidado en la manipulación tanto del cianuro de sodio como del bromo debido a que son altamente tóxicos y/o carcinógenos. Tras realizar varias recristalizaciones en acetona se obtuvo el aminooxazol con grupos isopropilo con un 50% de rendimiento y con 48% de rendimiento el aminooxazol con grupos *terc*-butilo.

La siguiente etapa consiste en la condensación de dos moléculas de aminooxazol a través de sus grupos amino para obtener la azabis(oxazolina). Esta transformación tiene lugar mediante

<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995.

<sup>110</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.

la activación inicial del grupo amino con benzaldehído como describe Reiser (Esquema 2.16).<sup>97</sup> Tras purificación por columna cromatográfica se obtuvo un rendimiento en azabis(oxazolina) del 50%.



**Esquema 2.16:** Síntesis de la azabis(oxazolina) mediante la activación inicial del grupo amino con benzaldehído.

El último paso es la alquilación de 2 equivalentes de azabis(oxazolina) con 1 equivalente de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno utilizando como base *n*-BuLi. El producto se obtiene sin necesidad de una purificación posterior obteniéndose un rendimiento para la DAX(iPr) del 83% y del 87% para la DAX(tBu). Ambos productos pueden ser utilizados sin mayor purificación o pueden recristalizarse en acetona si es necesario mejorar la pureza.

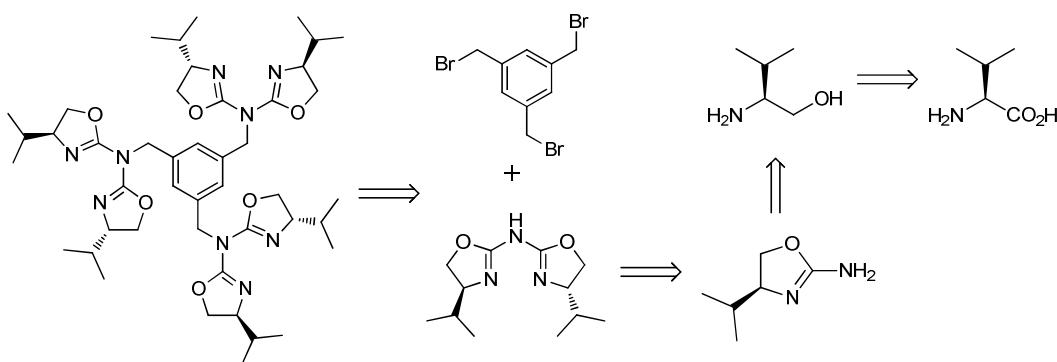
Un aspecto muy importante a destacar es que la ruta sintética para la obtención de este tipo de ligandos tiene los mismos pasos que la síntesis de la azabis(oxazolina) convencional metilada en el puente, es decir, la preparación de los ligandos DAX no requiere un esfuerzo sintético adicional para poder ser utilizado en las reacciones catalíticas.

### 2.3.3.2.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO TAX (TriAzabisoXazolina).<sup>62</sup>

Además de proceder a la preparación de ligandos ditópicos como los ligandos DAX, también se llevó a cabo la síntesis de un ligando tritópico con grupos isopropilo (TAX(iPr)), con éste se pretendía que, al tener tres puntos de coordinación con el metal de unión, el polímero de coordinación formado fuera más estable e hiciera que la recuperación del catalizador a lo largo de los sucesivos ciclos de reacción fuera más eficaz.

<sup>97</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, 353, 2691.



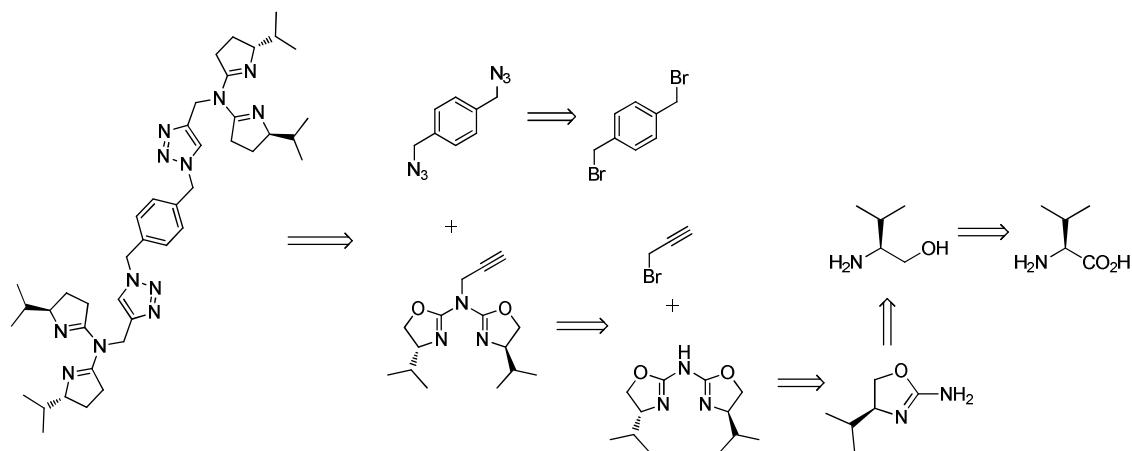
**Esquema 2.17:** Análisis retrosintético para la preparación de **TAX(iPr)** ((4*S*,4'*S*,4''*S*)-*N,N',N''-*(benceno-1,3,5-triiltris(metilen))tris(4-isopropil-*N*-(*S*)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4,5-dihidrooxazol-2-amina)).

La síntesis del ligando tritópico se realiza por un procedimiento análogo al de la DAX(iPr) pero en el último paso, en la alquilación de la azabis(oxazolina) previamente sintetizada, se han de utilizar 3 equivalentes de azabis(oxazolina) y 1 equivalente de 1,3,5-tris(bromometil)benceno (Esquema 2.17). El rendimiento obtenido en el último paso fue del 93%.

Cabe destacar, lo mismo que ocurría con los ligandos DAX, que para este tipo de ligandos la ruta sintética tiene los mismos pasos que para la síntesis de la azabis(oxazolina) convencional metilada en el puente. Es decir, a pesar de la preparación de un ligando mucho más grande el número de etapas sintéticas no se modifica.

### 2.3.3.3.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO click-DAX (click-DiAzabisoXazolina).<sup>62</sup>

En algunas ocasiones el grupo puente utilizado para unir las dos azabis(oxazolinas) en el ligando ditópico puede influir en los resultados de las reacciones catalíticas, por ello se decidió estudiar una familia de ligandos preparada aplicando la estrategia *click* que daba lugar a triazoles como grupos conectores.



**Esquea 3.18:** Análisis retrosintético para la síntesis de **Click-DAX(iPr)** (*N,N'*-(1,1'-(1,4-fenilenebis(metileno))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(metilene)bis(4-isopropil-*N*-(*S*)-4-isopropil-4,5-dihidroxazol-2-il)-4,5-dihidroxazol-2-amina)).

La síntesis del ligando click-DAX(iPr) (Esquema 3.18) comienza de forma análoga a la síntesis de la DAX(iPr) pero en este caso hay un paso adicional que es la propargilación de la azabox(iPr), ésta se realizó de forma análoga a la bencilación, desprotonando la azabis(oxazolina) con *n*-BuLi a -78 °C para a continuación proceder a su alquilación con bromuro de propargilo.<sup>97</sup> El rendimiento obtenido en este paso fue del 91%.

Una vez obtenida la propargil-azabox(iPr) se llevó a cabo la estrategia *click* para la condensación de dos de estas moléculas con una de bis(azidometil)benceno obtenidas previamente por reacción del  $\alpha,\alpha'$ -dibromo *p*-xileno con azida de sodio.<sup>62</sup> En esta reacción se utilizó Cul como catalizador y al finalizar el tiempo de reacción, el cobre se eliminó mediante lavados sucesivos de la mezcla con una disolución acuosa de EDTA-2Na. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 88%.

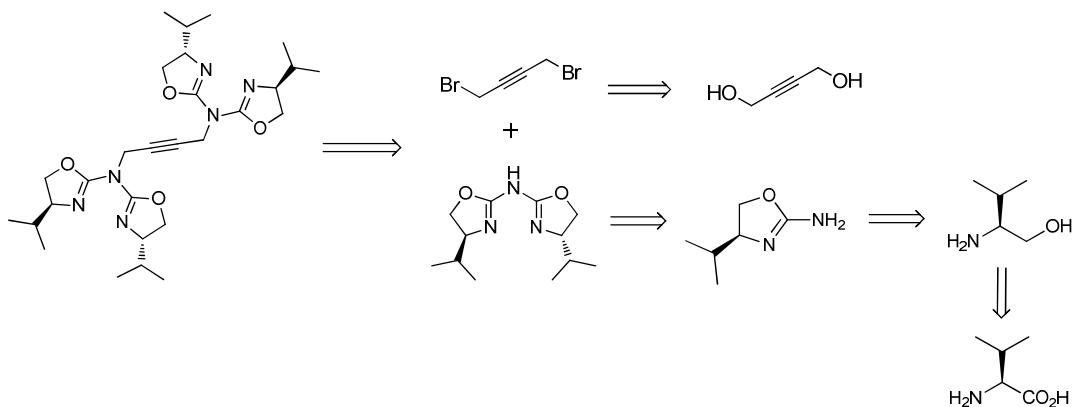
En este caso el bromuro de propargilo generaba un residuo de color marrón, y aunque la pureza del ligando, comprobada por RMN, era la óptima, el producto que se obtuvo era de color marrón y no blanco como el resto de ligandos con unidades azabis(oxazolina).

<sup>97</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, 353, 2691.

### 2.3.3.4.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO propargil-DAX (propargil-DiAzabisoXazolina).

Para seguir con el estudio del efecto del espaciador en los resultados catalíticos se decidió llevar a cabo la síntesis de un ligando ditópico DAX con un puente 2-butino siguiendo el análisis retrosintético que se presenta en el Esquema 3.19.

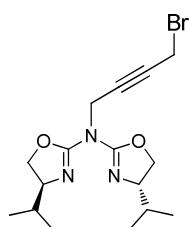


**Esquema 3.19:** Análisis retrosintético para la preparación de **propargil-DAX** ( $N^1,N^1,N^4,N^4$ -tetrakis((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)but-2-ine-1,4-diamina).

Del mismo modo que en los ejemplos descritos anteriormente, el primer paso es la síntesis de la azabis(oxazolina) para a continuación llevar a cabo la alquilación de ésta. En este caso el agente alquilante es el 1,4-dibromobut-2-ino el cual se obtiene por bromación de but-2-ino-1,4-diol.<sup>111</sup> Desafortunadamente, de esta manera, no se obtuvo el producto deseado en este caso, recuperando la azabis(oxazolina) sin reaccionar.

Para dar una explicación a este resultado podemos analizar la reacción de propargilación de la azabis(oxazolina) comentada en el apartado anterior (2.3.3.3). En esta reacción, era necesario añadir cuatro equivalentes de bromuro de propargilo ya que esta molécula es mucho menos reactiva que otras análogas como el bromuro de bencilo. Es de suponer que lo mismo ocurre entonces con el compuesto 1,4-dibromobut-2-ino, que será mucho menos reactivo que el  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-p-xileno y para conseguir una alquilación completa sería necesario añadirlo en exceso. Sin embargo, en este caso, si el agente de alquilación se añade en exceso no se obtendría la especie ditópica buscada sino que obtendríamos mezclas entre diferentes especies ditópicas y monotópicas alquiladas (Figura 2.8) y sin alquilar, difíciles de separar. El hecho de haber usado sólo un equivalente de 1,4-dibromobut-2-ino en nuestra reacción explicaría que ésta no haya tenido lugar.

<sup>111</sup> Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810.

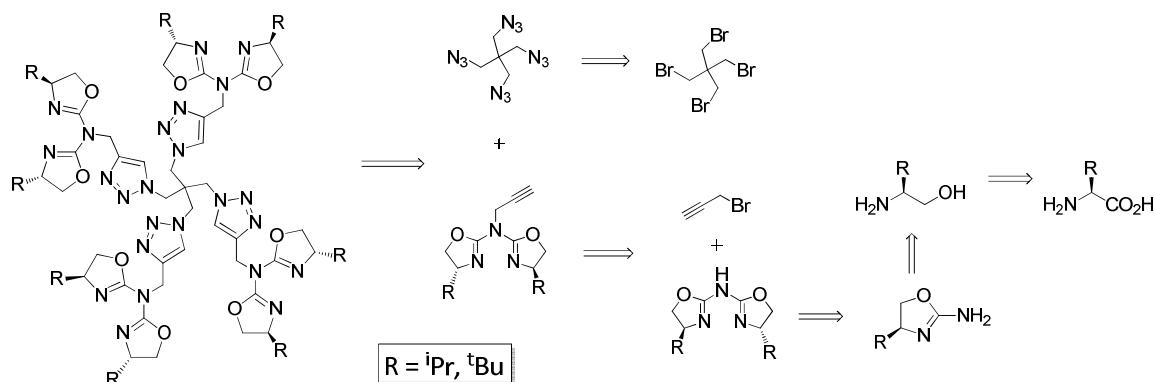


**Figura 2.8:** Azabox alquilada con 4-bromobut-2-ino.

### 2.3.5.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO click-QAX (click-QuadriAzabisOxazolina).

Para completar la familia de ligandos quirales politópicos se decidió sintetizar uno tetratópico, con cuatro unidades de azabis(oxazolina), para ello se decidió utilizar un puente pentaeritritilo. Debido a la elevada congestión de todos los grupos presentes en el ligando no fue posible la alquilación de cuatro moléculas de azabis(oxazolina) directamente con bromuro de pentaeritritilo y fue necesario utilizar la estrategia *click* para obtener triazoles que dejaban las cuatro unidades de azabis(oxazolina) más distanciadas entre sí.

Hay que destacar que así como los otros ligandos politópicos basados en azabis(oxazolinas) ya habían sido descritos previamente en nuestro grupo de investigación, la preparación de los ligandos click-QAX se llevó a cabo por primera vez en el transcurso de esta tesis doctoral (Esquema 2.20).



**Esquema 2.20:** Análisis retrosintético para la preparación de click-QAX.

Del mismo modo que en el caso de la click-DAX(*i*Pr) aquí fue necesario también la síntesis del ligando propargil-azabox. A continuación, cuatro de estas moléculas se hicieron reaccionar mediante la estrategia *click* con 1,3-diazido-2,2-bis(azidometil)propano, obtenido previamente por reacción de 1,3-dibromo-2,2-bis(bromometil)propano con azida de sodio.<sup>112</sup> Ambos ligandos QAX, tanto el que tiene grupos isopropilo como el que tiene grupos *terc*-butilo como sustituyentes, se obtuvieron con rendimientos prácticamente cuantitativos y ambos

<sup>112</sup> Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7983.

son utilizados sin necesidad de mayor purificación. A pesar de esto, de nuevo el bromuro de propargilo deja un residuo que hace que los productos finales presenten color marrón.

## 2.4.- CONCLUSIONES

- Se ha preparado el ligando monotópico box-Bn<sub>2</sub> con buen rendimiento.
- Se han sintetizado nuevos ligandos politópicos con unidades bix(oxazolina) (DiBox) y azabis(oxazolina) (click-QAX) con buen rendimiento y sin necesidad de purificación.
- No ha sido posible preparar el ligando ditópico propargil-DAX debido a las condiciones de reacción requeridas.



# CAPÍTULO 3:

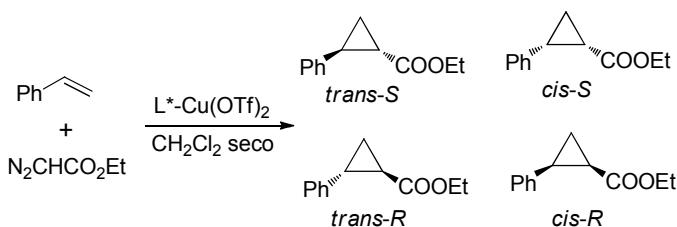
## REACCIÓN DE CICLOPROPANACIÓN



### 3.1.- ANTECEDENTES

#### 3.1.1.- CATÁLISIS HOMOGENEA

La primera reacción enantioselectiva catalizada por un complejo quiral con un metal de transición en disolución consistió precisamente en una reacción de ciclopropanación de olefinas con diazocompuestos, y fue descrita por Noyori y colaboradores en 1966.<sup>113</sup> El catalizador quiral utilizado fue un complejo salicilaldiminato-cobre. La reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo descrita por Noyori,<sup>113<sup>13</sup></sup>

<sup>13</sup> se ha convertido en la reacción test más utilizada para probar las capacidades de numerosos catalizadores quirales descritos desde entonces (Esquema 3.1).


Esquema 3.1: Reacción test para ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo.

Dentro de las sustancias ópticamente activas, los ciclopropanos son un grupo muy importante debido a su presencia en la estructura de muchas moléculas biológicamente activas.<sup>114,115,116</sup> Por ejemplo, los piretroides sintéticos constituyen una de las familias de insecticidas de más éxito debido a su gran eficacia contra pestes de insectos y a su baja toxicidad hacia el medio ambiente. Los piretroides sintéticos contienen ácido (+)-*trans*-crisantémico en su estructura (Figura 3.1). Hay cuatro posibles estereoisómeros del ácido crisantémico, pero es el éster del isómero (+)-*trans* el que presenta la mayor parte de la actividad insecticida.

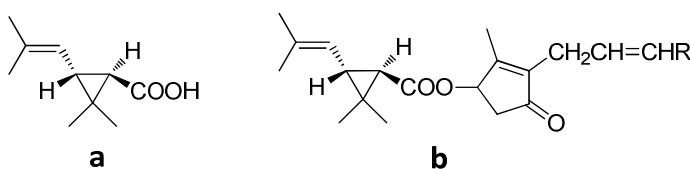


Figura 3.1: Ácido crisantémico (a) y un ejemplo de piretrina (b).

<sup>113</sup> Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239.

<sup>114</sup> Elliot, M.; Famhem, A. W.; James, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, A.; Stevenson, J. H. *Nature* **1973**, 246, 169.

<sup>115</sup> Singh, V. K.; Gupta, A. D.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**, 137.

<sup>116</sup> Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7919.

La primera aplicación industrial de un catalizador asimétrico fue descrita por Aratani y colaboradores,<sup>117,118,119</sup> quienes desarrollaron un catalizador enantioselectivo muy eficiente para preparar los ciclopropanos empleados en la síntesis del ácido crisantémico. El catalizador de Aratani, y derivados análogos, complejos de salicilaldiminias quirales con cobre, aún se siguen usando como catalizadores en este proceso industrial.<sup>120,121</sup>

Se han hecho numerosos esfuerzos para mejorar la actividad y la eficiencia del catalizador, se han probado otros metales como el Rh,<sup>122</sup> Ru,<sup>123</sup> Co,<sup>124</sup> Fe,<sup>125</sup> Os<sup>126</sup> y Pd,<sup>127</sup> aunque con todos ellos se obtienen buenos resultados en la reacción de ciclopropanación la mayoría son menos eficientes que el cobre y, sobre todo, la mayoría de ellos son mucho más caros. Por este motivo, el cobre continúa siendo el metal más ampliamente utilizado en la reacción de ciclopropanación.

Además de los ligandos quirales mencionados hasta el momento, se han probado muchos otros complejados con cobre. Por ejemplo, los basados en azaheterociclos como las bipiridinas,<sup>128</sup> imidazolinas,<sup>129</sup> semicorrinas<sup>130</sup> y azasemicorrinas<sup>131</sup> han dado resultados satisfactorios en la reacción de ciclopropanación catalizada por cobre. Pero los mejores resultados para esta reacción se han obtenido con los ligandos oxazolina,<sup>132</sup> y más concretamente con los bis(oxazolina),<sup>133</sup> de los cuales hemos hablado en el segundo capítulo de este trabajo.

---

<sup>117</sup> Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1707.

<sup>118</sup> Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2599.

<sup>119</sup> Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1839.

<sup>120</sup> Itagaki, M.; Hagiya, K.; Kamitamari, M.; Masumoto, K.; Suenobu, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7835.

<sup>121</sup> Itagaki, M.; Suenobu, K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 509.

<sup>122</sup> a) Wee, A. G. H. *Curr. Org. Synth.* **2006**, 3, 499. b) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, 2, 370.

<sup>123</sup> a) Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 183. b) Che, C. -M.; Ho, C. -M.; Huang, J. -S. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 251, 2145.

<sup>124</sup> Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 850.

<sup>125</sup> Wang, C.; Wan, B. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, 57, 2338.

<sup>126</sup> Che, C. -M.; Huang, J. -S. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 231, 151.

<sup>127</sup> Reiser, O. Cyclopropanation and other Reactions of Palladium–carbene (and Carbyne) Complexes. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: NewYork, **2002**, Vol.1, Chapter IV. 9; pp 1561–1577.

<sup>128</sup> a) Doyle, M.P.; McKervey, M. A. *Chem. Commun.* **1997**, 983. b) Lyle, M. P. A.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 855. c) Lee, W. -S.; Yeung, C. -T.; Sham, K. -C.; Wong, W. -T.; Kwong, H. -L. *Polyhedron* **2011**, 30, 178.

<sup>129</sup> Teng, P. -F.; Tsang, C. -S.; Yeung, H. -L. J. Wong, W. L.; Wong, W. T.; Kwong, H. L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5664.

<sup>130</sup> a) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143. b) Müller, P.; Fernandez, D.; Nury, P.; Rossier, J. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 935.

<sup>131</sup> Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; VonMatt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143.

<sup>132</sup> Motoyama, Y.; Nishikata, T.; Nagashima, H. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 78.

<sup>133</sup> a) Rasappan, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252, 702. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR284.

### 3.1.2.- CATÁLISIS HETEROGÉNEA

Como se ha repetido varias veces a lo largo de este trabajo la utilización de un catalizador heterogéneo presenta varias ventajas. En este apartado se describirán algunos de los numerosos ejemplos encontrados en la bibliografía sobre la reacción de ciclopropanación, ciñéndonos únicamente al caso de los catalizadores bis(oxazolina)-cobre heterogeneizados.

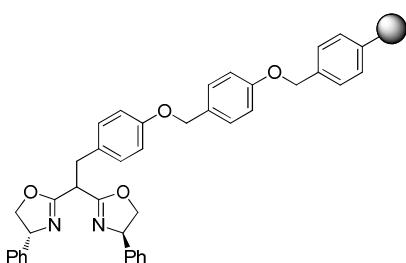
La técnica de clasificación de los diferentes ejemplos será la misma que la utilizada en los antecedentes generales de esta memoria.

#### 3.1.2.1.- INMOVILIZACIÓN COVALENTE DEL CATALIZADOR

Hay numerosos artículos en los que describen la inmovilización de complejos bis(oxazolina)-cobre en sólidos inorgánicos o en polímeros, bien por anclaje a éstos o bien por copolimerización. Estos catalizadores han sido aplicados en varias ocasiones a la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo.

##### 3.1.2.1.1.- Anclaje en polímeros

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado catalizadores en los que se anclan ligandos bis(oxazolina) quirales en una resina de poliestireno-divinilbenceno clorometilada mediante el método de alquilación en el puente metíleno del ligando.<sup>134</sup> Con estos catalizadores es posible complejear la cantidad de cobre esperada pero, sin embargo, el complejo resultante es menos activo y menos enantioselectivo que su homólogo homogéneo. Recientemente, el grupo de Burke y colaboradores ha descrito el anclaje de ligandos ariliden-box en una resina Wang (bromuro de bencilioxi bencilo) (Figura 3.2). Complejando distintas sales de Cu (I) y Cu (II),<sup>135</sup> en el mejor de los casos obtienen enantioselectividades del 61% para el diastereómero *cis* y 71% para el *trans*, resultados ligeramente superiores a los obtenidos con el complejo homogéneo. El catalizador heterogéneo puede ser recuperado durante 4 ciclos con resultados algo variables a lo largo de los mismos.



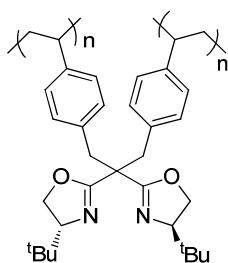
**Figura 3.2:** Esquema del ligando ariliden-box(Ph) anclado a la resina Wang.

<sup>134</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 8893.

<sup>135</sup> Carreiro, E. P.; Moura, N. M. M.; Burke A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 518.

### 3.1.2.1.2.- *Copolimerización*

La polimerización directa en el caso que estamos tratando consiste en la copolimerización de una bis(oxazolina) modificada con un derivado de estireno y diferentes agentes de entrecruzamiento. En el artículo citado en el apartado anterior, Mayoral y colaboradores<sup>134</sup> llevaron a cabo la síntesis de varios homopolímeros y copolímeros por diferentes métodos utilizando varios agentes de entrecruzamiento. Complejados con Cu(OTf)<sub>2</sub>, estos polímeros son empleados como catalizadores en la reacción de ciclopropanación, obteniéndose con el catalizador más eficaz (Figura 3.3) enantioselectividades superiores a las obtenidas con el complejo homólogo en fase homogénea.



**Figura 3.3:** Polímero más activo utilizado por Mayoral y colaboradores.

### 3.1.2.1.3.- *Anclaje en sílice*

Nuestro grupo de investigación también ha abordado esta estrategia, modificando el puente metíleno de las bis(oxazolinas) con dos sustituyentes alílicos, los cuales pueden ser utilizados para inmovilizar el ligando por reacción con una mercaptopropilsílica. Sin embargo, los resultados obtenidos con este catalizador no fueron demasiado buenos.<sup>134</sup>

### 3.1.2.1.4.- *Síntesis sol-gel*

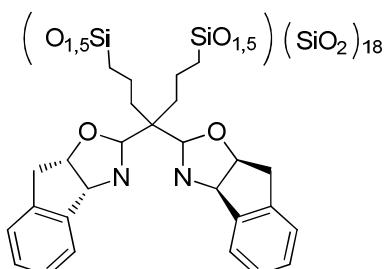
El proceso sol-gel para la preparación de sílices está basado en una hidrólisis y en una posterior policondensación de grupos alcoxisilano.<sup>136</sup> Ambos pasos pueden ser catalizados bien por ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis o bases. Mayoral y colaboradores sintetizaron sólidos siguiendo esta metodología a partir de bis(oxazolinas) con grupos indano modificadas en el puente con grupos silanizados (Figura 3.4).<sup>137</sup> Estos sólidos, tras complejación con cobre, fueron empleados como catalizadores en la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo obteniendo resultados moderados tanto de rendimiento como de enantioselectividad. La

<sup>134</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herrerías, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8893.

<sup>136</sup> Wright, J. D.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Sol-Gel Materials Chemistry and Applications*, Gordon & Breach Science publishers, Amsterdam, **2001**.

<sup>137</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Commun.* **2005**, 4669.

recuperación del catalizador fue posible durante un ciclo de reacción tras el cual se obtuvieron los mismos resultados.



**Figura 3.4:** Sólido híbrido obtenido por la técnica sol-gel empleado por Mayoral y colaboradores.

### 3.1.2.2.- INMOVILIZACIÓN NO COVALENTE DEL CATALIZADOR

Como hemos visto, la inmovilización no covalente del catalizador supone importantes ventajas, la más importante es la no necesidad de modificar sintéticamente los ligandos quirales, evitando con ello el esfuerzo sintético y las consecuencias inesperadas, en muchos casos perjudiciales, que eso conlleva.<sup>138</sup>

Vamos a comentar a continuación una serie de ejemplos de catalizadores bis(oxazolina)-cobre inmovilizados no covalentemente aplicados en la reacción de ciclopropanación enantioselectiva en fase heterogénea. Clasificaremos los catalizadores según en qué fase se encuentren catalizador y reactivos y según las técnicas utilizadas para llevar a cabo la inmovilización.

#### 3.1.2.2.1.- Sistemas Sólido-Líquido

Este tipo de inmovilización es el más utilizado en el caso de los complejos quirales, se han utilizado con numerosas estrategias y numerosos sólidos. A continuación presentaremos algunos de los ejemplos aparecidos en la bibliografía para este tipo de sistemas aplicados a la reacción de ciclopropanación.

##### 3.1.2.2.1.1.- Interacciones electrostáticas

En 1997, Mayoral y colaboradores describieron por primera vez la inmovilización de complejos bis(oxazolina)-cobre por la estrategia de intercambio iónico en diferentes arcillas.<sup>139</sup> Estos catalizadores heterogéneos se aplicaron a la reacción de ciclopropanación. En este primer trabajo se utilizaron las arcillas laponita y bentonita como soportes, ya que son arcillas con

<sup>138</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 360.

<sup>139</sup> Fraile, J.M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Tarnai, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2089.

centros aniónicos bastante fuertes y estructura laminar. La laponita normalmente tiene un mejor comportamiento que otras arcillas para este tipo de métodos de soporte, ya que se trata de una arcilla sintética con láminas muy regulares y composición química controlada y constante.

En este trabajo se observó que los catalizadores utilizados daban mejores resultados de selectividad y enantioselectividad que sus homólogos homogéneos. Los mismos autores llevaron a cabo un estudio más profundo acerca de la influencia del proceso de intercambio y otros procesos que podrían influir en la estereoquímica de la reacción.<sup>140</sup>

Mayoral y colaboradores también probaron otros soportes además de las arcillas, para llevar a cabo el intercambio iónico. Entre ellos los nanocomposites nafión/sílice, los cuales tienen una gran área superficial y además pueden ser fácilmente modificables con porcentajes variables de funcionalización y de área superficial. El SAC-13 y el SAC-40 han sido los soportes de este tipo que han conducido a los mejores resultados.<sup>141</sup> El complejo Cu-box(Ph)-Me<sub>2</sub> inmovilizado en este tipo de nanocomposites permite obtener los mismos resultados que en fase homogénea, con la ventaja adicional de la recuperabilidad de los catalizadores sin pérdida de selectividad.

A pesar de los buenos resultados obtenidos al inmovilizar el complejo Cu-box(Ph)-Me<sub>2</sub>, al inmovilizar el complejo con box(tBu) (el que mejores resultados daba en fase homogénea) se obtienen bajas enantioselectividades. Esto puede deberse a que la constante de formación de este último complejo es bastante baja, por lo que puede perderse ligando quiral dando lugar a sitios catalíticos en la superficie que no son quirales.

Las azabis(oxazolinas) poseen una mayor constante de complejación con el cobre, ya que tienen un nitrógeno donor en el puente central.<sup>142</sup> Cuando el complejo Cu-azabox(tBu)-Me se inmovilizó en los nanocomposites de nafión-sílice y se utilizó en ciclopropanación, se observó que la velocidad de la reacción era bastante más lenta. Al calentar la mezcla para favorecer la reducción de Cu(II) a Cu(I), aunque los rendimientos obtenidos son relativamente bajos (20%), la enantioselectividad obtenida fue muy alta (90% ee para el diastereómero *trans* y 85% ee para el *cis*) y totalmente comparable a lo que se obtiene en fase homogénea. Además, el catalizador mantiene las mismas propiedades tras su recuperación.

### 3.1.2.2.1.2.- Atrapado

Un ejemplo de este tipo de inmovilización es el encapsulado en polímeros flexibles. Esta estrategia ha sido aplicada a la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo.<sup>143</sup> En este trabajo, se llevó a cabo la microencapsulación del complejo RuCl<sub>2</sub>-pybox(iPr) en poliestireno (Figura 3.5). La reacción tiene lugar en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> donde el catalizador es completamente soluble, de este modo la reacción ocurre en fase homogénea. Al final de la reacción se añade un

---

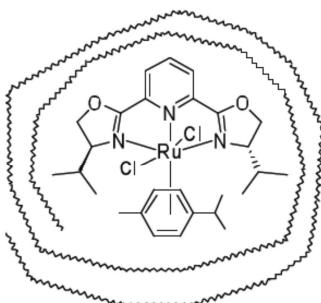
<sup>140</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Mayoral J. A.; Tarnai T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3997.

<sup>141</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Harmer M. A.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Reiser O.; Werner H. J. *Mater. Chem.* **2002**, *12*, 3290.

<sup>142</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Reiser O.; Socuéllamos A.; Werner H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997.

<sup>143</sup> Cornejo A.; Fraile J. M.; García J. I.; Gil M. J.; Martínez- Merino V.; Mayoral J. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12107.

disolvente no polar lo que hace que las cápsulas de poliestireno se vuelvan a formar, atrapando en su interior los complejos de rutenio. Tras filtrar y lavar, el catalizador está listo para ser usado de nuevo. En las mejores condiciones el catalizador puede ser utilizado a lo largo de tres ciclos de reacción manteniéndose los resultados de actividad y enantioselectividad.



**Figura 3.5:** Complejos de RuCl<sub>2</sub>-pybox(iPr) encapsulados

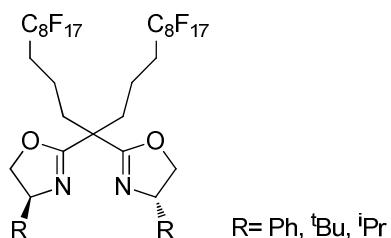
### 3.1.2.2.2.- Sistemas Líquido-Líquido

En los sistemas catalíticos líquido-líquido se ponen en contacto dos fases líquidas inmiscibles, en una de ellas se encuentra el catalizador, donde es más soluble, y en la otra los reactivos y productos.

### 3.1.2.2.2.1.- Disolventes fluorosos

Como ya hemos comentado, el principal inconveniente de los disolventes fluorosos es la baja solubilidad de los complejos en la “fase fluorosa”. La funcionalización del ligando con cadenas fluoradas es la manera habitual de solventar este problema. Pozzi y colaboradores describieron complejos de cobre (I) con bis(oxazolinas) modificadas en el puente con cadenas fluoradas (Figura 3.6). <sup>144</sup> Estos complejos han sido probados en la reacción de ciclopropanación entre estireno y diferentes diazoacetatos. Los rendimientos aislados y las diastereoselectividades son buenas y se obtienen enantioselectividades por encima del 85%. Estos complejos pueden ser recuperados mediante la adición de hexano como disolvente de extracción, el reciclado del catalizador es posible durante cinco ciclos sin pérdida de propiedades a lo largo de los mismos.

<sup>144</sup> Bayardon, J.; Holzknecht, O.; Pozzi, G.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1568.



**Figura 3.6:** Estructura de un ligando bis(oxazolina) con cadenas fluoradas.

### 3.1.2.2.2.2.- Líquidos Iónicos

En 2001 se publicó por primera vez la inmovilización de los complejos de  $\text{box}(\text{Ph})\text{-Me}_2$  y  $\text{box}(\text{tBu})\text{-Me}_2$  con cobre en líquidos iónicos, y su utilización en la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo.<sup>145</sup> Para la inmovilización de esos complejos de cobre se utilizaron tres líquidos iónicos, dos de tipo imidazolio ( $[\text{emim}]\text{[BF}_4]$  y  $[\text{emim}]\text{[NTf}_2]$ ) y uno de tipo amonio  $[\text{Oct}_3\text{NMe}]\text{[NTf}_2]$  (bis(triflilamiduro) de metiltrioctilamonio).

Una ventaja de estos sistemas es la posibilidad de usar cloruro de cobre (I) en lugar de triflato de cobre (I) como precursor para preparar los complejos catalíticos. En el trabajo de Fraile y otros se han obtenido interesantes resultados, algunos de ellos recogidos en la. Con el complejo Cu-box(Ph)-Me<sub>2</sub> la actividad y la enantioselectividad obtenidas son ligeramente inferiores a las observadas en fase homogénea (en diclorometano). Tras la reacción, se procede a la recuperación del catalizador. Para ello los productos se extraen con hexano y el catalizador se mantiene en la fase líquido iónico, quedando listo para su reutilización. En el caso del complejo Cu-box(tBu)-Me<sub>2</sub>, la enantioselectividad obtenida en la reacción con líquidos iónicos es significativamente más baja a la observada en diclorometano que fue de alrededor del 90% ee bajo las mismas condiciones. Sin embargo cuando el complejo es preparado *in situ* en el líquido iónico, en lugar de disolver el complejo preformado, los resultados de enantioselectividad mejoran considerablemente, aunque tras las recuperaciones vuelven a empeorar.

En cuanto a la influencia de la estructura del líquido iónico se ha visto que, tanto la naturaleza de catión como la del anión tienen un claro efecto en la reacción. En trabajos posteriores nuestro grupo de investigación extendió su estudio a otros líquidos iónicos, usando CuCl como precursor del catalizador.<sup>146</sup> Se prestaron especial atención a los factores que pueden afectar a la actividad catalítica: la presencia de agua, por la naturaleza higroscópica del líquido iónico, o las impurezas de halogenuros, las cuales pueden estar presentes debido al método de preparación del mismo. La optimización de estos factores condujeron a resultados muy favorables con el líquido iónico  $[\text{emim}]\text{[OTf}_2]$  y el complejo CuCl-box(tBu)-Me<sub>2</sub>, con valores de rendimiento y enantioselectividad comparables a los obtenidos con el complejo en fase homogénea.

El catalizador pudo ser recuperado, como se ha explicado anteriormente, después de la extracción de los productos con hexano. Se pudo utilizar a lo largo de sucesivos ciclos, pero se

<sup>145</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Carrié D.; Vaultier M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1891.

<sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, *6*, 93.

observó que tras el segundo los resultados de enantioselectividad empezaban a empeorar. El origen de este efecto es la extracción parcial de ligando en la fase de hexano a lo largo de las recuperaciones. Esto fue demostrado añadiendo una pequeña cantidad de ligando tras el quinto ciclo, de este modo la enantioselectividad se recuperó, obteniéndose los mismos valores que en el primer ciclo.<sup>146</sup>

Casi al mismo tiempo otro estudio llegó a las mismas conclusiones en cuanto al efecto del anión y de las impurezas del líquido iónico.<sup>147</sup> Este estudio se basó en la influencia de la presencia de halogenuros en el líquido iónico, lo cual se probó adicionando un 5% de [bmim][Cl] o [bmim][Br] al [bmim][BF<sub>4</sub>], líquido iónico utilizado en sus experimentos. En ambos casos se observaba que se obtenía una disolución catalíticamente inactiva, mostrando el efecto negativo de este tipo de aniones en la reacción.

Debido a la mayor constante de coordinación entre los ligandos azabox y el metal, la extracción de ligando a lo largo de las recuperaciones debería ser menor. De hecho, esto ha sido probado en la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo, utilizando [emim][OTf<sub>2</sub>] como líquido iónico. La recuperabilidad del sistema catalítico mejora considerablemente, pudiendo reusarse durante ocho reacciones sin pérdida de enantioselectividad.<sup>148</sup>

### 3.1.3.- CATÁLISIS AUTOSOPORTADA, ESTRATEGIA DE “LIBERACIÓN Y CAPTURA”

El uso de cualquier tipo de soporte, incluso si la inmovilización se hace mediante una interacción no covalente, puede suponer una mala accesibilidad de los sustratos al catalizador o una alteración de la geometría de los sitios activos en la matriz sólida. Este último tipo de estrategia que se va a comentar se basa en evitar el uso de ningún tipo de soporte.

#### 3.1.3.1.- UTILIZACIÓN DE POLÍMEROS SOLUBLES

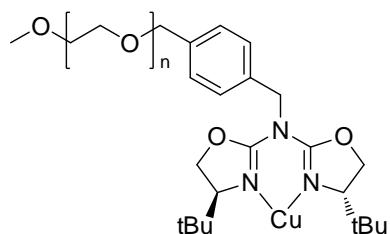
Reiser y colaboradores describieron la inmovilización de los ligandos azabis(oxazolina) en metoxi(polietilenglicol) (MeOPEG 5000) mediante un espaciador bencilideno.<sup>149</sup> La principal ventaja de este soporte polimérico es que es soluble en muchos disolventes orgánicos, y puede ser precipitado al final de la reacción mediante adición de dietiléter. Los autores describieron la aplicación de estos polímeros complejados con Cu(I) como catalizadores de la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo. Los mejores resultados descritos fueron con el sistema catalítico con el ligando con sustituyentes terc-butilo (Figura 3.7), con el cual llevaron a cabo la reacción de ciclopropanación durante trece ciclos catalíticos con resultados de enantioselectividad por encima del 90% ee en todos ellos y resultados de rendimiento variables.

<sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, 6, 93.

<sup>147</sup> Davies D. L.; Kandola S. K.; Patel, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 77.

<sup>148</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6765.

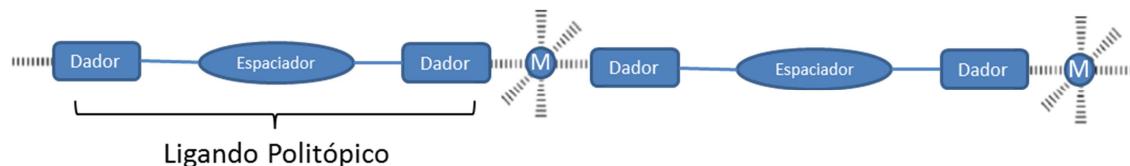
<sup>149</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.



**Figura 3.7:** Representación del catalizador utilizado por Reiser y colaboradores.

### 3.1.3.2.- POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

En el caso de los polímeros de coordinación, los catalizadores se forman por el ensamblaje de un metal con una molécula orgánica dando lugar a una estructura extendida. La unión de dos centros metálicos adyacentes mediante el uso de ligandos ditópicos (o politópicos) como conectores da lugar a polímeros de coordinación (Figura 3.8). Los sólidos resultantes son solubles en disolventes orgánicos coordinantes e insolubles en disolventes no coordinantes, lo que permite llevar a cabo la reacción en fase homogénea, y por un simple cambio de disolvente al final de la reacción, se puede recuperar el catalizador en fase sólida.



M = centro metálico, Dador = átomos coordinantes. Los sitios catalíticos activos pueden estar localizados bien en los centros metálicos o incorporados en las moléculas de unión (*linker*) de los ligandos politópicos.

**Figura 3.8:** Representación esquemática de un catalizador autosoportado.

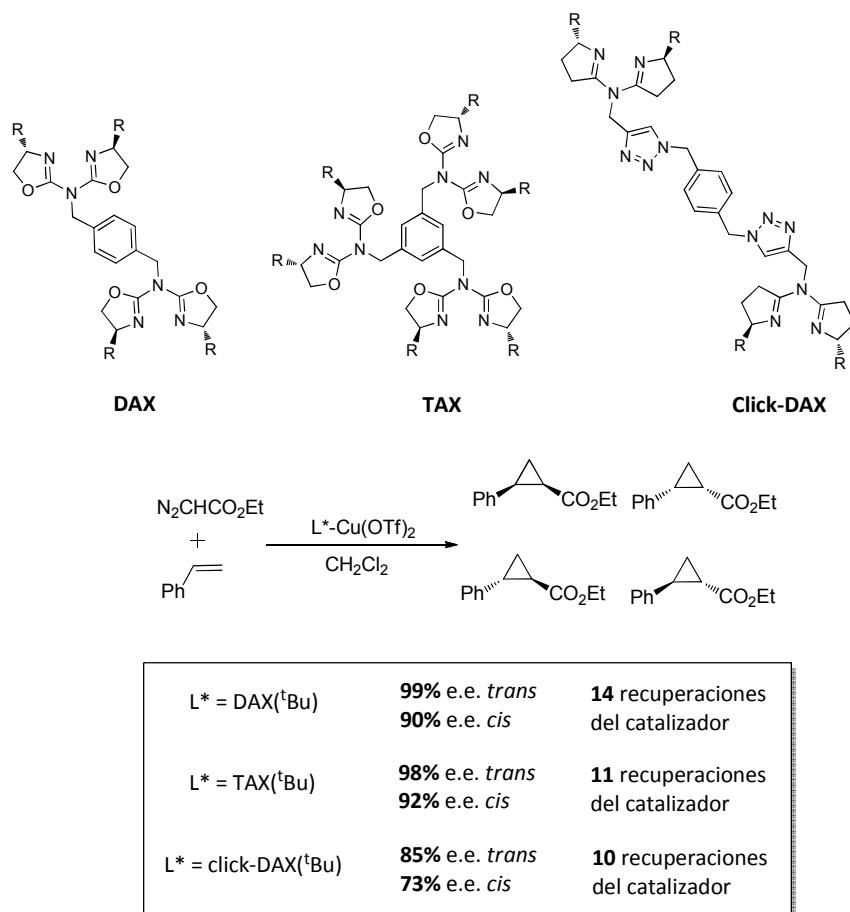
Esta estrategia ha sido recientemente utilizada en nuestro grupo de investigación para la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo.<sup>61,62</sup> Como se ha visto en los antecedentes generales se sintetizó una nueva familia de ligandos ditópicos, nombrados como DAX. Estos ligandos, al complejarse con cobre ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) en una proporción estequiométrica 1:1, fueron capaces de formar en un disolvente no coordinante un polímero de coordinación. Dicho polímero se disuelve en el medio de reacción por descomplejación del mismo, liberando los sitios catalíticos activos. Para la recuperación del catalizador basta con cambiar el disolvente de reacción al final del proceso catalítico por uno no coordinante, como por ejemplo hexano. De este modo el polímero de coordinación precipita quedando disueltos los productos y los reactivos

<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4995.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2691.

remanentes, que se pueden retirar por simple decantación. De esta manera el catalizador queda listo para un nuevo ciclo catalítico.

En la reacción de ciclopropanación con ligandos tipo DAX y cobre se obtienen resultados de enantioselectividad del 99% ee para los diastereómeros *trans* y 90% ee para los *cis* durante 14 ciclos de reacción.<sup>61</sup> Además, en esta reacción también se han probado polímeros de coordinación de otros ligandos politópicos, uno ditópico con grupos triazol en el espaciador, nombrado como click-DAX, y otro tritópico, nombrado como TAX (Esquema 3.2).<sup>62</sup> Con los polímeros de coordinación de estos ligandos también se obtienen excelentes resultados tanto de selectividad como de recuperabilidad del catalizador.



**Esquema 3.2:** Reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo y de los ligandos utilizados.

<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691.

### 3.1.3.1.- CARACTERIZACIÓN DE LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

La mayoría de los polímeros de coordinación descritos en la bibliografía tienen estructura cristalina y muchos de ellos han podido ser estudiados por difracción de rayos-X, por lo que inequívocamente se ha podido esclarecer su composición y la distribución de los átomos a lo largo de las redes tridimensionales.

En el caso de los polímeros de coordinación con ligandos de tipo bis(oxazolina) hay descrito sólo un ejemplo de Evans y colaboradores, en el cual cada anillo de oxazolina del ligando está unido a un centro metálico diferente. Como resultado de esto se obtienen cadenas lineales que se organizan de manera helicoidal en el cristal.<sup>150</sup> A pesar de las muchas estructuras cristalinas de complejos bis(oxazolina)-cobre que han aparecido en la literatura desde entonces, no se ha vuelto a describir ninguna organización similar.

Desafortunadamente, los polímeros de coordinación que vamos a utilizar a lo largo de este trabajo de investigación, formados por ligandos politópicos de tipo bis(oxazolina) complejados con cobre, no ha sido posible cristalizarlos a pesar de intentar para ello diferentes estrategias. Por ello nos ha sido imposible esclarecer su estructura por difracción de rayos-X.

En trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación se llevaron a cabo estudios indirectos para intentar conocer la composición y estructura de estos polímeros de coordinación. Debido a que el polímero de coordinación con el ligando ditópico DAX había sido el que mejores resultados había proporcionado hasta el momento, se decidió utilizarlo como modelo para llevar a cabo los estudios estructurales indirectos.

A continuación se repasarán las técnicas utilizadas para la caracterización de dichos polímeros de coordinación y la información sobre su composición y estructura que se había obtenido hasta el desarrollo de esta tesis doctoral.

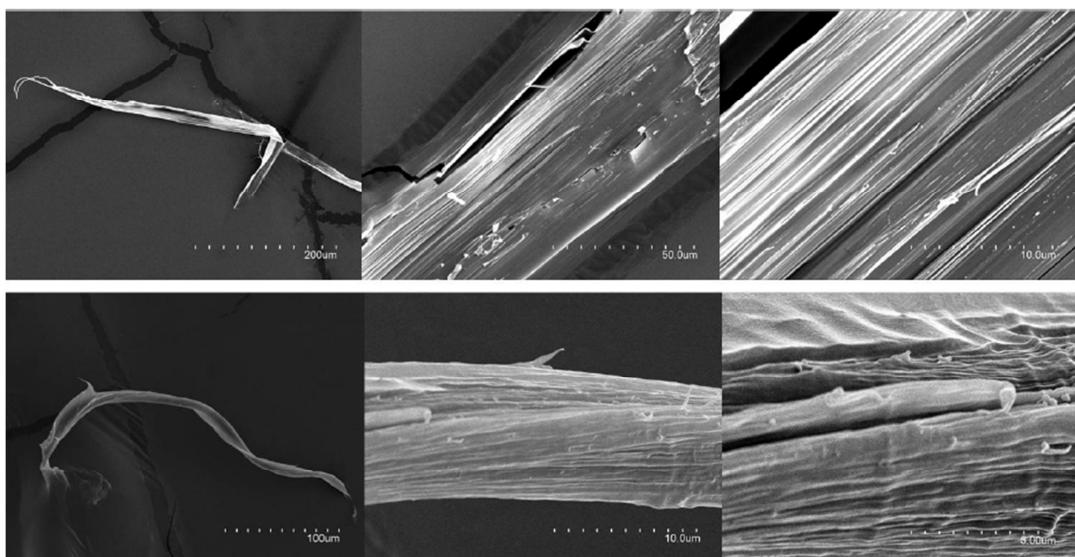
#### 3.1.3.1.1.- *Microscopía electrónica*

Como se ha venido comentando, se había observado que al adicionar un disolvente no coordinante se producía inmediatamente la precipitación del polímero de coordinación. Al producirse la evaporación lenta del disolvente se observaba la formación de unas fibras, que a pesar de que no eran útiles para llevar a cabo técnicas de difracción de rayos-X, proporcionaron información estructural importante mediante microscopía electrónica de barrido o SEM, tal como se muestra en la Figura 3.9.<sup>62</sup>

---

<sup>150</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 430.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2691.



**Figura 3.9:** Imágenes de SEM de las fibras sólidas del polímero de coordinación DAX(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub>.

En las imágenes de la izquierda puede apreciarse la estructura fibrosa del sólido. Conforme nos movemos hacia la derecha pueden verse las mismas imágenes aumentadas. En las imágenes de más a la derecha se puede apreciar cómo las fibras más pequeñas se apilan formando estructuras mayores. Esta agregación probablemente implica fuerzas intermoleculares de Van der Waals entre cadenas poliméricas, que son diferentes a los enlaces de coordinación entre el ligandos y los centros metálicos.

### 3.1.3.1.2.- Espectrometría de masas

Otra técnica indirecta que puede utilizarse para esclarecer la estructura de los compuestos es la espectrometría de masas (EM).

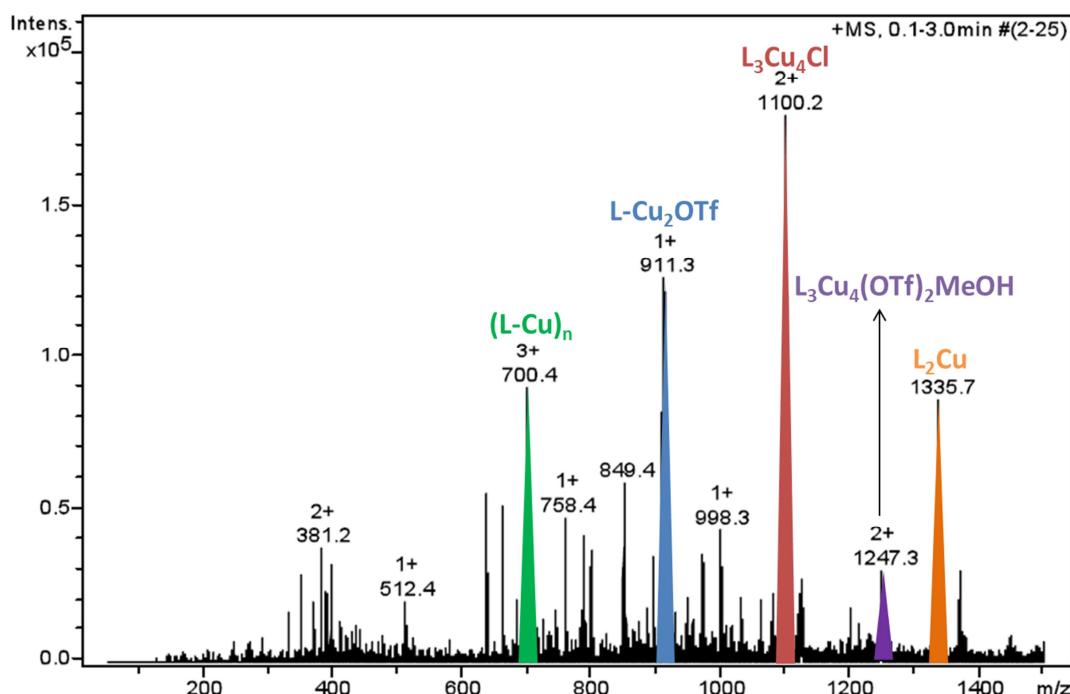
Aunque la técnica adecuada para productos con m/z elevada es MALDI, en este caso no fue posible utilizarla, ya que esta técnica estabiliza iones con z=+1, por lo que el espectro muestra cationes monocargados; tanto los metales como las moléculas de la matriz estarán presentes, por lo que los picos serán difíciles de asignar. Por este motivo se utilizó espectrometría de masas con ionización con electroespray (ESI-MS), con un dispositivo de trampa de iones con dos octupolos, lo que permitió la resolución fina de los picos.<sup>62</sup>

La resolución de los picos de EM puede proporcionar información muy valiosa sobre la composición molecular de las especies en disolución a través del patrón isotópico encontrado. Además, la deconvolución de los picos resueltos puede indicar la presencia de especies multicargadas.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2691.

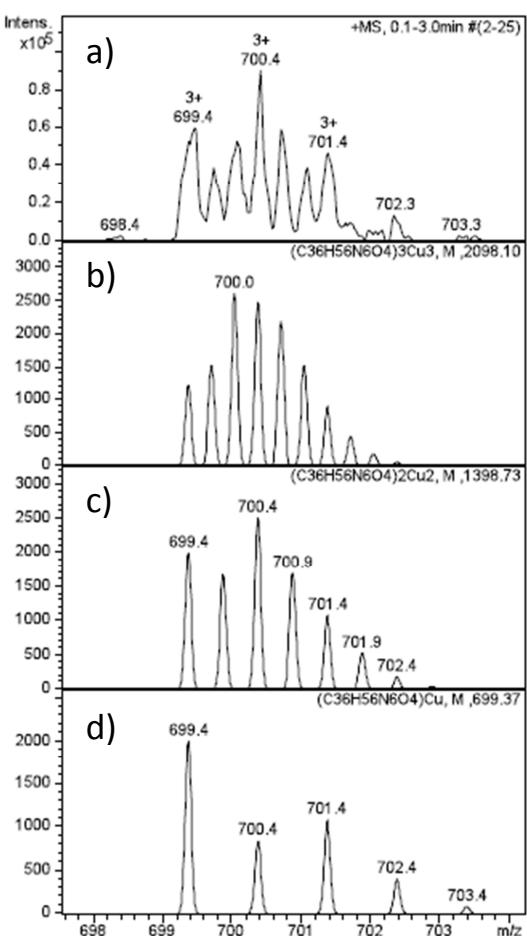
Los experimentos se llevaron a cabo mediante infusión de una disolución metanólica, la cual había sido saturada con DAX(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub>. En los experimentos de rutina el metanol utilizado estabiliza los complejos monoméricos monocargados. Se esperaba que la disolución metanólica saturada de los complejos utilizada en este caso sirviera para estabilizar las especies multicargadas.

Con este procedimiento se consiguieron espectros en los que los picos están completamente resueltos, haciendo posible su deconvolución. Puede apreciarse en la figura 3.10 que en el espectro de masas de DAX(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub> aparecen varias especies con una intensidad importante.



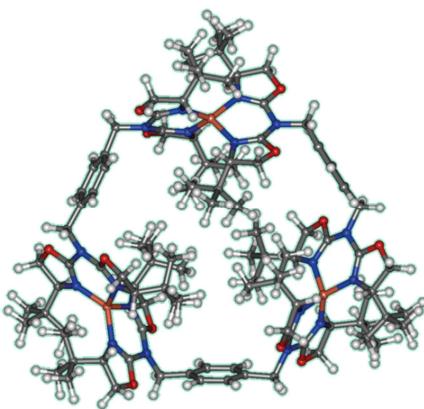
**Figura 3.10:** Espectro ESI-MS de una disolución metanólica del complejo DAX(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub> en un dispositivo ESI-ion trap-MS.

Las especies a 381,2 corresponden a [L-Cu]<sub>2</sub><sup>2+</sup>. Por otro lado, la especie a 700,4 era una especie tricargada en su mayoría, lo que implica que el ion formado era [L-Cu]<sub>3</sub><sup>3+</sup>. En este caso, la señal de esta especie multicargada es el resultado de la superposición de señales de otras especies con la misma m/z pero diferente z. Así, la distribución isotópica mostrada en la figura 3.10 es diferente a la esperada para la especie [L-Cu]<sub>3</sub><sup>3+</sup> aislada, ya que están superpuestas las señales de las especies [L-Cu]<sub>2</sub><sup>2+</sup> y [L-Cu]<sup>+</sup>.



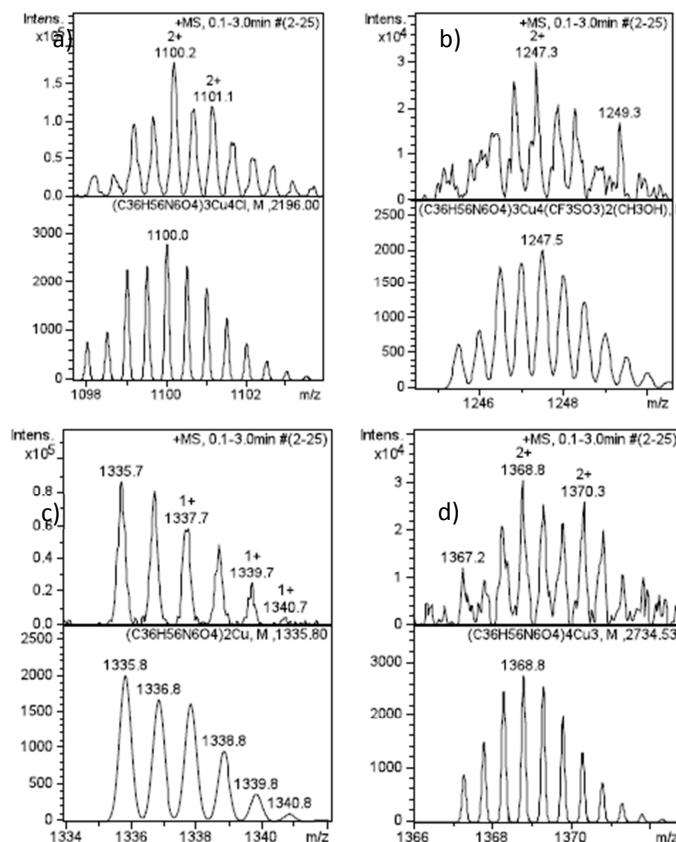
**Figura 3.11:** a) Espectro de masas real de las especies  $[DAX(tBu)Cu]_n^{n+}$ . b) Espectro de masas calculado para las especies  $[DAX(tBu)Cu]_3^{3+}$ . c) Espectro de masas calculado para las especies  $[DAX(tBu)Cu]_2^{2+}$ . d) Espectro de masas calculado para las especies  $[DAX(tBu)Cu]^+$ .

Según esta figura 3.11, las especies tricargadas  $[L-Cu]_3^{3+}$  predominaban sobre el resto de las especies multicargadas, lo que indica que las especies con tres cargas deben estar especialmente estabilizadas por una estructura diferente. Se llevó a cabo un estudio de modelización molecular y se obtuvo una estructura capaz de acomodar todos los grupos *terc*-butilo (12 en total) y de proteger eficazmente las tres cargas positivas en una estructura macrocíclica cerrada (Figura 3.12).



**Figura 3.12:** Modelo de la estructura de la especie  $[DAX(tBu)Cu]_3^{3+}$ .

Además de la especie tricargada se detectaron otras especies multicargadas en el rango de 1000-2000 Da. La deconvolución de los picos mostrando su patrón isotópico se muestra en la Figura 3.13.



**Figura 3.13:** Comparación entre los espectros de masas de las especies obtenidas (arriba) y de los patrones teóricos simulados. Las especies representadas son: a)  $[(DAX(tBu))_3Cu_4Cl]^{2+}$ , b)  $[(DAX(tBu))_3Cu_4(OTf)_2MeOH]^{2+}$ , c)  $[(DAX(tBu))_2Cu]^+$ , d)  $[(DAX(tBu))_4Cu_3]^{2+}$ .

Esta variedad de especies multicargadas en los espectros de masas, en los que más de una unidad de L-Cu está presente de diferentes formas, confirma la facilidad de formación del polímero de coordinación con los ligandos DAX y triflato de cobre (II).

### 3.1.3.2.3- Resonancia magnética nuclear

Para conseguir más información sobre la formación de los polímeros de coordinación, aspecto clave en la recuperación del catalizador, también se llevaron a cabo experimentos de DOSY  $^1\text{H}$ -RMN usando complejos de DAX y azabox con Cu(I) y Zn(II).<sup>63</sup> Mediante estos experimentos se pueden determinar los cambios de tamaño de los agregados formados en disolución por la coordinación metal-ligando en función de la proporción de metal presente en el medio.

Los experimentos de DOSY (*Diffusion Ordered SpectroscopY*) se utilizan habitualmente en el análisis de mezclas, ya que permiten realizar una representación gráfica de los componentes presentes en la mezcla en función de su tamaño molecular.<sup>151</sup> Los experimentos de DOSY también han sido aplicados con éxito en el estudio del tamaño de agregados moleculares, complejos metal-ligando, polímeros y complejos supramoleculares en disolución. Como consecuencia de ello, existen en la bibliografía numerosos ejemplos que hacen uso de esta técnica.<sup>152,153,154</sup> Según la ecuación de Stokes-Einstein, resulta posible relacionar el coeficiente de difusión de un soluto con el radio hidrodinámico a través de la siguiente expresión:

$$Di = \frac{K \cdot T}{6\pi \cdot r \cdot \eta}$$

Donde  $Di$  es el coeficiente de difusión,  $r$  es el radio hidrodinámico,  $K$  la constante de Boltzman,  $T$  la temperatura y  $\eta$  la viscosidad.

Se comenzó realizando los experimentos de DOSY con DAX(iPr)-Zn(OTf)<sub>2</sub>, complejos que no solo son diamagnéticos, lo que facilita llevar a cabo la técnica de RMN, sino que también presentan un comportamiento en cuanto a la solubilidad de estas especies comparable a la de los complejos utilizando las sales de Cu(II) y Cu(I); lo que apunta a la formación de polímeros de coordinación estructuralmente similares. Por comparación también se llevaron a cabo estudios con azabox(iPr) N-bencilada, el ligando monotópico con estructura más similar a la DAX. Este ligando es capaz de formar únicamente complejos ligando-metal con estequiometría 1:1 o 2:1.

Los complejos de DAX con zinc y con cobre son insolubles en cloroformo, lo que hace inviable la medida de los espectros de RMN en este disolvente. Por eso, los experimentos se llevaron a cabo añadiendo una pequeña cantidad de un disolvente coordinante, acetona en este

<sup>63</sup> Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3417.

<sup>151</sup> Morris, K. F.; Johnson, C. S., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4291.

<sup>152</sup> Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228.

<sup>153</sup> Xie, X.; Auel, C.; Henze, W.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1595.

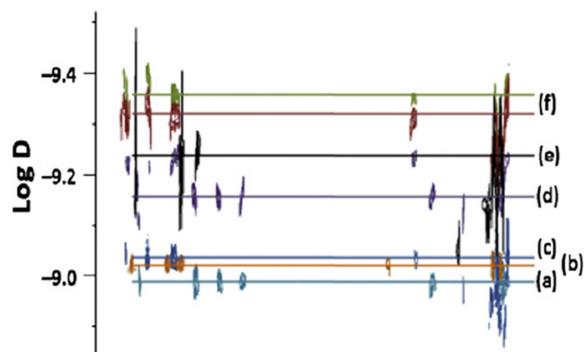
<sup>154</sup> Isola, M.; Balzano, F.; Liuzzo, V.; Marchetti, F.; Raffaelli, A.; Barretta, G. U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *1363*.

caso. Así, con una mezcla  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{acetona-d}_6$  80:20 se obtenían disoluciones transparentes pero los oligómeros ligando-metal continuaban estando presentes en disolución, como se discutirá a continuación.

En la Figura 3.14 se muestra un resumen de los resultados más relevantes obtenidos en estos experimentos. Los coeficientes de difusión del complejo DAX(iPr)-Zn(OTf)<sub>2</sub> preparados con exceso de triflato de zinc (línea b) son muy similares a los del complejo azabox(iPr)-Bn-Zn(OTf)<sub>2</sub> con estequiométría 1:1 (línea c), y estos dos, son comparables a los del ligando DAX(iPr) libre (línea a). Esto indicaba la presencia de especies monoméricas.

Cuando la relación DAX(iPr)/zinc fue 2:1 (línea d), se obtenían coeficientes de difusión menores, lo que indica la presencia de especies de mayor tamaño, probablemente dos ligandos coordinados simultáneamente a un mismo centro metálico. Finalmente, cuando la relación DAX(iPr)/zinc es 1:1 (la estequiometría ideal para la formación del polímero), los coeficientes de difusión pasan a ser los más bajos (línea f) indicando la presencia de especies oligoméricas.

Aunque los coeficientes de difusión no están calibrados, los valores relativos encontrados, podrían corresponderse a la formación de especies con al menos cuatro ligandos y tres centros metálicos, teniendo en cuenta la forma alargada de los oligómeros.<sup>155</sup>



**Figura 3.14:** Espectros DOSY  $^1\text{H}$  RMN de los complejos DAX(iPr)- y azabox(iPr)- metal en disolución de  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{acetona-d}_6$  80:20. a) DAX(iPr). b) DAX(iPr)-Zn(OTf)<sub>2</sub> 1:4. c) azabox(iPr)- Zn(OTf)<sub>2</sub> 1:1. d) DAX(iPr)-Zn(OTf)<sub>2</sub> 1:0,5. e) DAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub> 1:1. f) DAX(iPr)-Zn(OTf)<sub>2</sub> 1:1 (la parte inferior con la muestra recién preparada y la superior después de 12 h).

A pesar de las importantes dificultades encontradas en las medidas de RMN con los complejos de cobre(I) debido a la presencia de trazas de Cu(II), especie paramagnética, se llevaron a cabo algunos experimentos utilizando DAX(iPr)/Cu(OTf)<sub>2</sub> en proporción 1:1 (línea e). Se añadió exceso de fenilhidrazina para asegurar la completa reducción de Cu(II) a Cu(I). Aunque la resolución vertical del espectro era baja, lo que indicaba un equilibrio entre diferentes especies,

<sup>155</sup> Allouche, L.; Marquis, A.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7520

se corroboró la existencia de las especies oligoméricas en disolución cuando se utilizaban los complejos de cobre.

Estos resultados indicaban la formación de un polímero de coordinación monodimensional insoluble en disolventes poco coordinantes como diclorometano o hexano. La formación de este polímero es la clave para la recuperabilidad del catalizador.

### 3.1.4.-MECANISMO DE LA REACCIÓN

Aunque se han realizado numerosos estudios acerca de los factores que tienen influencia en el curso de la reacción de ciclopropanación, el mecanismo de la misma ha supuesto una importante controversia a lo largo de mucho tiempo, incluso para los sistemas no quirales. A partir de las evidencias experimentales, dos aspectos del mecanismo de esta reacción son ampliamente aceptados:

- 1) El Cu(I) es la verdadera especie catalítica, incluso en los casos en los que se emplean especies de Cu(II) como precatalizador.<sup>156</sup> Bien el Cu(II) se reduce a Cu(I) por acción del diazocompuesto en las condiciones de la reacción,<sup>157,158</sup> o bien es necesario añadir un agente de reducción, como la fenilhidrazina, para que la reacción tenga lugar.
- 2) La reacción transcurre mediante la formación de un carbenoide, y además esta transformación es el paso determinante de la velocidad de la reacción. El complejo metal-carbeno se forma por la asociación del diazocompuesto y el catalizador con la extrusión de nitrógeno asociada.

Pérez y colaboradores propusieron el mecanismo de formación de carbonos que se ilustra en el esquema 3.3.<sup>159,160</sup> Estos autores hicieron un estudio cinético de la reacción de ciclopropanación catalizada por complejos de cobre con diferentes ligandos y concluyeron en que un complejo catiónico de 14 electrones era el responsable del ataque del diazoacetato de etilo.

---

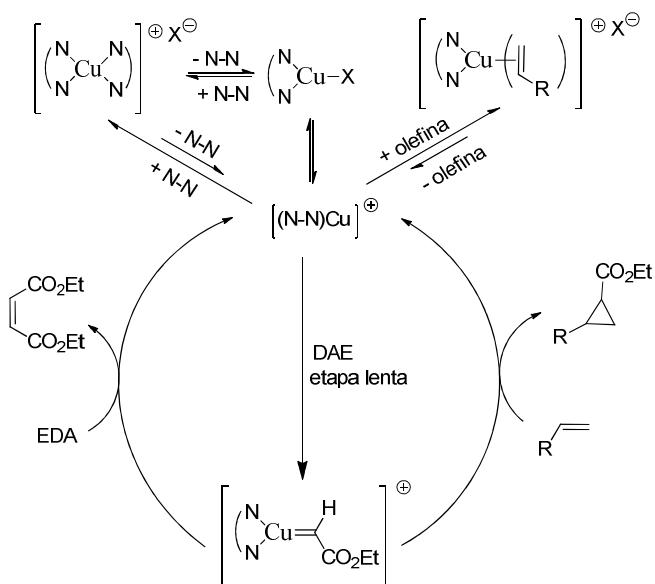
<sup>156</sup> Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553.

<sup>157</sup> Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.

<sup>158</sup> Safiullin, R. L.; Dokichev, V. A.; Yakupova, L. R.; Sultanova, R. M.; Khursan, S. L.; Zaripov, R. N.; Tomilov, Yu. V. *Kinetics and Catalysis* **2008**, *49*, 43.

<sup>159</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Prieto, F.; Pérez, P. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2601.

<sup>160</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Organometallic Chem.* **2001**, *617-618*, 110.



**Esquema 3.3:** Representación esquemática del mecanismo de formación de carbenos propuesto por Pérez y colaboradores.

Hasta hace relativamente poco tiempo no se conocían estructuras cristalinas metal-carbeno con cobre como metal. Los carbenos catalíticamente activos en esta reacción, con Cu(I), han sido especies bastante esquivas y difíciles de obtener. A principios del año 2000 se describieron algunos ejemplos de detección de este tipo de especies, pero todos ellos por métodos indirectos.<sup>161,162</sup> No fue hasta 2005 cuando se consiguió la completa caracterización del complejo, cuando Warren y colaboradores obtuvieron la estructura de rayos X de un complejo de cobre-carbeno estabilizado.<sup>163,164</sup> Más recientemente Hofmann y colaboradores han publicado la estructura de varios carbenos  $\alpha$ -carbonil-cobre(I).<sup>165</sup>

Hasta este punto, los estudios cinéticos han establecido el mecanismo de la reacción de manera bastante clara hasta el paso determinante de la velocidad de la reacción, la formación del carbeno. A la vez y de manera complementaria a los estudios experimentales, se han llevado a cabo trabajos mecanísticos computacionales, los cuales pretenden aclarar numerosos aspectos sin resolver acerca del origen de la estereodiscriminación de esta reacción. Dada que esta etapa es posterior a la determinante de la velocidad, resulta muy difícil estudiarla experimentalmente.

Se han propuesto dos mecanismos diferentes para la formación del anillo de ciclopropano a partir del conocimiento del comportamiento de dos especies isoelectrónicas al Cu(I). Por un lado, la reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith con Zn(II) tiene lugar a través de una ruta concertada en la que se produce la adición directa del carbeno al doble enlace.<sup>166</sup> Por otro lado, los complejos carbeno-Ni(0) pueden generar los ciclopropanos por eliminación reductora de los

<sup>161</sup> Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15152.

<sup>162</sup> Straub, B. F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288.

<sup>163</sup> Dai, X; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10085.

<sup>164</sup> Badei, Y. M.; Warren, T. H. *J. Organometal. Chem.* **2005**, *690*, 5989.

<sup>165</sup> Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 1049.

<sup>166</sup> Bernardi, F.; Bottone, A.; Mischione, G. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 5529.

intermedios de niquelaciclobutano.<sup>167</sup> Conociendo esto se puede decir que, en principio, los carbenos de Cu(I) deberían poder seguir las dos rutas. De hecho, ambas han sido propuestas en estudios experimentales para explicar los resultados obtenidos.<sup>168,169</sup>

La reacción de ciclopropanación ha supuesto un intenso tema de debate en catálisis desde principios de la década pasada. Varios grupos han estudiado las posibles rutas de reacción mediante cálculos teóricos casi al mismo tiempo.

Bühl y otros llevaron a cabo un estudio DFT (Teoría del Funcional de Densidad) y compararon sus resultados con los obtenidos experimentalmente.<sup>170</sup> Los grupos de Norrby,<sup>171</sup> Mayoral<sup>172</sup> y Moreno-Mañas<sup>173</sup> estudiaron el comportamiento de los complejos Cu-bis(oxazolina), los complejos que han dado algunos de los mejores resultados para la reacción de ciclopropanación. Todos estos estudios computacionales llegan al consenso de que el mecanismo pasa por la adición concertada del carbeno al alqueno y de que éste es el paso determinante de la estereoselectividad de la reacción.

Combinando la información obtenida de estudios experimentales y computacionales Mayoral y colaboradores han propuesto un claro esquema del mecanismo de la reacción de ciclopropanación (Esquema 3.4).<sup>172</sup>

---

<sup>167</sup> Cámpora, J.; Palma, P.; Carmona, E. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 207.

<sup>168</sup> Kwong, H.-L.; Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2299.

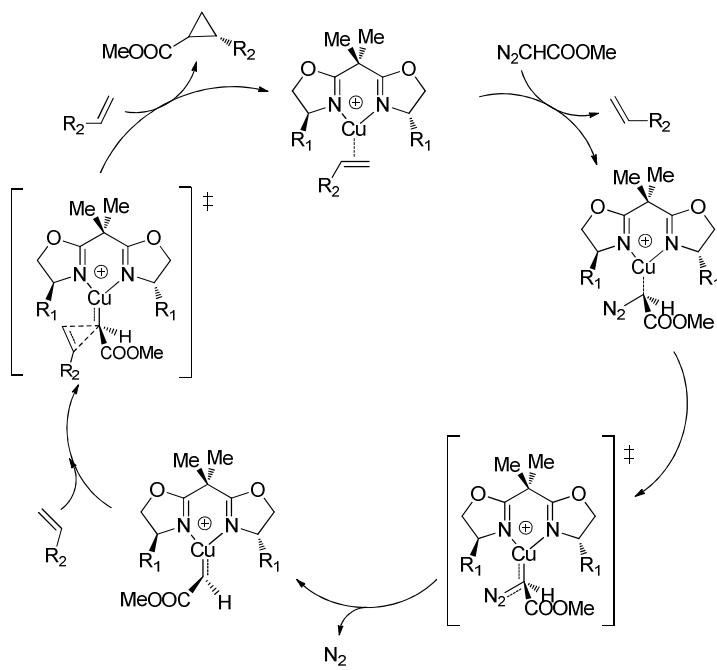
<sup>169</sup> Li, Z.; Liu, G.; Zheng, Z.; Chen, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7187.

<sup>170</sup> Bühl, M.; Terstegen, F.; Löffler, F.; Meynhardt, B.; Kierse, S.; Müller, C.; Näther, C.; Lüning, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2151.

<sup>171</sup> Rasmussen, T.; Jensen J.F; Østergaard, N.; Tanner, D.; Ziegler, T.; Norrby P.-O. *2002*, *8*, 177.

<sup>172</sup> Fraile J.M.; García J.I.; Martínez- Merino V.; Mayoral J.A.; Salvatella L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.

<sup>173</sup> Drudis-Sole, G.; Maseras, F.; Lledos, A.; Vallribera, A.; Moreno-Mañas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5614.



**Esquema 3.4:** Ciclo catalítico para la reacción de ciclopropanación de alquenos con diazoacetato de metilo catalizada por complejos box-Cu.

Al principio del ciclo la mayoría de las especies catalíticas están coordinadas con una molécula de olefina. Por lo tanto el complejo 1:1 catalizador-alqueno es el que se considera que es la especie que empieza el ciclo catalítico. A continuación el alqueno es reemplazado por el diazoéster a través de un proceso de intercambio asociativo de ligando. Este complejo catalizador-diazocompuesto forma un enlace metal-carbono debido a que el Cu(I) es capaz de actuar como un ácido de Lewis débil. Entonces esta especie puede eliminar nitrógeno dando una complejo metal-carbeno, esta es la etapa limitante de la velocidad.

Los estudios teóricos indican que a continuación se produce la adición directa del carbono al doble enlace del alqueno preferiblemente al proceso por pasos. En esta etapa es en la que se controla la estereoselectividad.

El conjunto del ciclo catalítico es altamente exotérmico, así que la formación de los ciclopropanos está favorecida tanto cinéticamente (por la baja barrera de activación de la etapa limitante), como termodinámicamente, resultando ser un sistema catalítico muy eficiente.

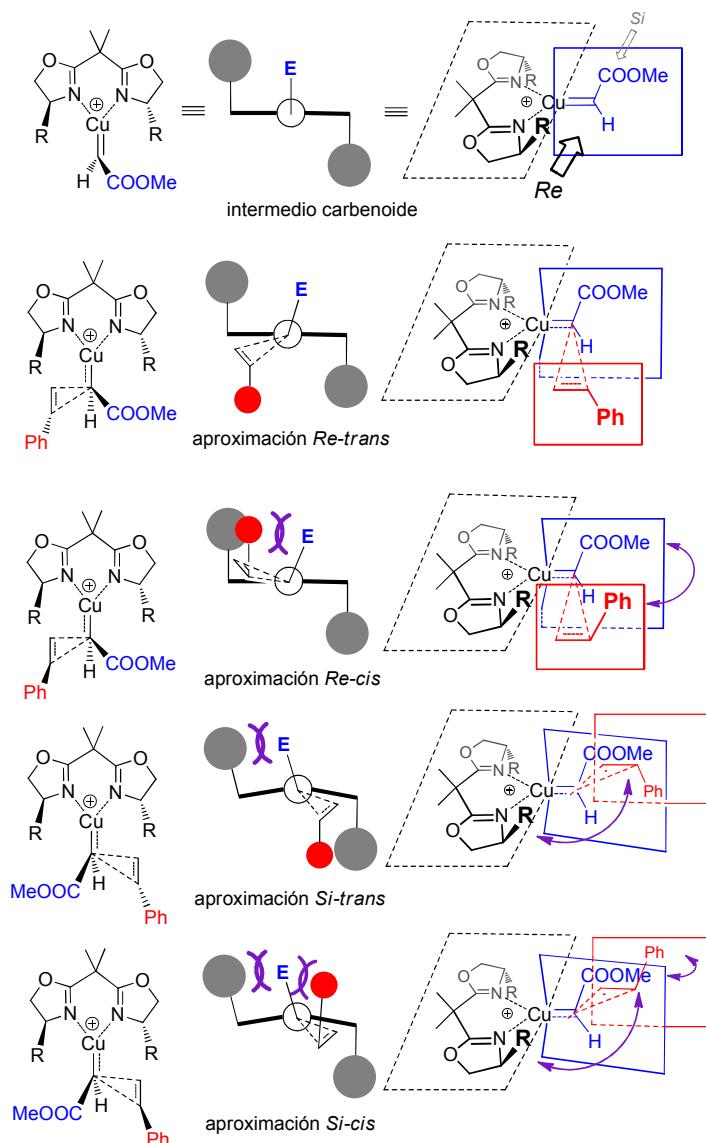
El origen de la estereoselectividad en la etapa de adición del carbono ha sido también estudiado a través de cálculos DFT de los sistemas quirales modelo bis(oxazolina)-Cu propuestos en primer lugar por los grupos de Mayoral<sup>174,172</sup> y Norrby<sup>171</sup> siguiendo el modelo propuesto por Pfaltz<sup>175</sup> (Figura 3.15). La presencia de un ligando quiral da lugar a al menos cuatro posibles

<sup>172</sup> Fraile J.M.; García J.I.; Martínez- Merino V.; Mayoral J.A.; Salvatella L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7616.

<sup>171</sup> Rasmussen, T.; Jensen J.F; Østergaard, N.; Tanner, D.; Ziegler, T.; Norrby P.-O. *2002*, 8, 177.

<sup>175</sup> Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer-Verlag; Berlin 1999.

estructuras de transición diastereoméricas, dependiendo de la aproximación de la olefina. El ataque de la olefina puede ser bien por la cara *Re* o bien por la *Si* del plano definido por la unión del Cu=C<sub>carbeno</sub>-C<sub>éster</sub>.



**Figura 3.15:** Ataque *Re* y *Si* en la reacción de ciclopropanación y enantiómeros a los que conduce.

El ligando quiral modelo utilizado en el primer estudio fue simplificado usando una bis(oxazolina) con grupos metilo en la posición 4 del anillo de oxazolina, diazoacetato de metilo como diazocompuesto y propeno como olefina. A pesar de las simplificaciones, el modelo

racionaliza tanto la diastereoselectividad como la enantioselectividad de la reacción de una manera semicuantitativa.<sup>170</sup>

El estado de transición más estable calculado corresponde con la estereoquímica del producto mayoritario de la reacción. La estabilidad de un estado de transición depende de la suma de interacciones estéricas presentes al producirse la aproximación del alqueno al carbeno.

La selectividad *cis/trans* en los ciclopropanos finales viene determinada por las interacciones estéricas entre el grupo éster del carbeno y los sustituyentes de doble enlace de la olefina, además, otro estudio computacional utilizando modelos más sofisticados, casi idénticos a los sistemas que se utilizan experimentalmente, corroboran estas mismas conclusiones.<sup>176</sup> Lo cual explica la menor influencia del catalizador en esta selectividad.

Es importante destacar que este modelo es el actualmente aceptado para la reacción de ciclopropanación entre olefinas y diazocompuestos catalizada por complejos bis(oxazolina)-Cobre.<sup>173</sup> Si los sustratos, el metal o el ligando cambian, puede haber una mayor preferencia por otra ruta de reacción y por lo tanto que otros modelos mecanísticos estén implicados.<sup>177,178</sup>

El conocimiento detallado del paso que controla la enantioselectividad es claramente esencial para poder llevar a cabo un diseño racional de nuevos catalizadores enantioselectivos.

---

<sup>170</sup> Bühl, M.; Terstegen, F.; Löffler, F.; Meynhardt, B.; Kierse, S.; Müller, C.; Näther, C.; Lüning, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2151.

<sup>176</sup> García J.I.; Jiménez-Osés G.; Martínez- Merino V.; Mayoral J.A.; Pires E; Villalba I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4064.

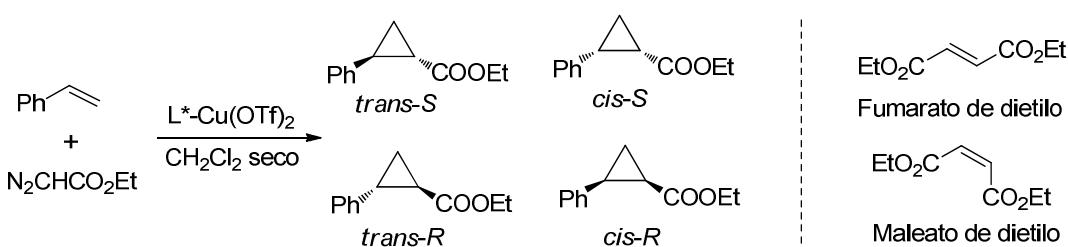
<sup>173</sup> Drudis-Sole, G.; Maseras, F.; Lledos, A.; Vallribera, A.; Moreno-Mañas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5614.

<sup>177</sup> Howell, J. A. S. *Dalton Trans.* **2006**, 545.

<sup>178</sup> Ozen, C.; Tuzun, N. S. *Organometallics* **2008**, 4600.

### 3.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Además de la utilidad sintética de la reacción de ciclopropanación, como se ha comentado en los antecedentes de este capítulo, esta reacción ha sido utilizada en numerosas ocasiones como reacción test para el ensayo de diversos catalizadores ya que permite estudiar al mismo tiempo aspectos de quimioselectividad, diastereoselectividad y enantioselectividad. En concreto, la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo (Esquema 3.5) se ha estudiado en profundidad en nuestro grupo de investigación con varios sistemas catalíticos.<sup>134</sup> Por este motivo se eligió también, inicialmente, esta reacción para probar los polímeros de coordinación preparados con los nuevos ligandos polítópicos.



**Esquema 3.5:** Esquema de la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo.

Como podemos observar en la figura, la quimioselectividad de la reacción está marcada por la reacción competitiva de dimerización del diazocompuesto para dar fumarato y maleato de dietilo. La diastereoselectividad la observamos por la relación *trans/cis* y la enantioselectividad por la existencia de dos pares de enantiómeros. La nomenclatura de los ciclopropanos elegida se basa en la posición relativa entre el fenilo y el éster (*cis* o *trans*) y en la configuración absoluta del carbono  $\alpha$  al grupo éster (*R* o *S*).

#### 3.2.1.- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES

##### 3.2.1.1.- PREPARACIÓN DE LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

Para la preparación de los polímeros de coordinación el cobre se ha utilizado como metal conector de los ligandos y como metal catalíticamente activo. Un requisito indispensable que debe presentar la sal de cobre utilizada es que el contraión utilizado sea lábil, lo que favorece la coordinación simultánea de dos unidades de bis(oxazolina) o azabis(oxazolina) a un ion de cobre. Esto hace posible la formación del polímero de coordinación al finalizar la reacción. Otras sales de cobre con contraiones con una fuerte coordinación, como es el caso de CuCl, hacen que no sea posible la unión de dos ligandos bis(oxazolina) al cobre ya que los aniones cloruro permanecen en

<sup>134</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8893.

su esfera de coordinación, impidiendo por lo tanto, la formación del polímero de coordinación y la posibilidad de recuperar el catalizador.<sup>61</sup>

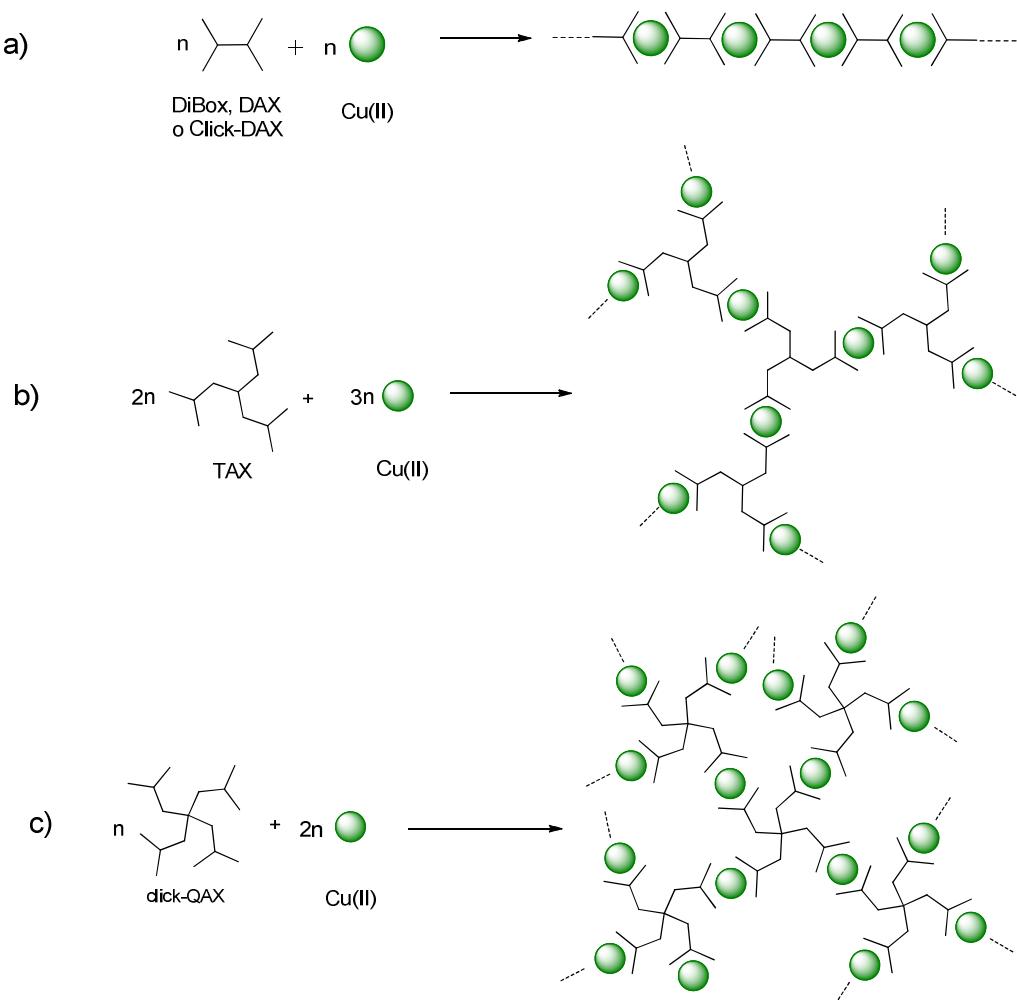
En el caso de la reacción de ciclopropanación, por los buenos resultados que se habían obtenido, se ha utilizado el Cu(OTf)<sub>2</sub>, en la que el contraión triflato es lábil. El porcentaje de catalizador utilizado en esta reacción es del 1% molar de cobre respecto del diazoacetato de etilo.

En cuanto a la preparación del catalizador, es de suma importancia controlar adecuadamente la estequiometría entre el metal y el ligando, por ejemplo, para el caso de los ligandos ditópicos dependiendo de la estequiométrica empleada se obtendrá el polímero de coordinación (1:1) o el complejo libre en disolución (2:1). Aun así, es conveniente añadir un ligero exceso de ligando frente a la cantidad estequiométrica para asegurarse de que no queda cobre no complejado en el medio de reacción, ya que éste catalizaría la reacción de forma no enantioselectiva, disminuyéndose por tanto el exceso enantiomérico (ee) obtenido. En el caso de los complejos homogéneos convencionales (bis(oxazolina)-cobre) el problema se minimiza ya que la preparación del complejo con Cu(OTf)<sub>2</sub> se hace en diclorometano, disolvente en el que el complejo es soluble pero la sal de cobre no lo es, así, microfiltrando tras la formación del complejo se eliminaría el cobre no complejado. Sin embargo, con los polímeros de coordinación no es posible filtrar el Cu(OTf)<sub>2</sub> no complejado, ya que el polímero se encuentra parcialmente polimerizado, por lo que es crítico añadir el ligando en ligero exceso respecto de la cantidad de cobre para evitar en la medida de lo posible la presencia de Cu(OTf)<sub>2</sub>.

Los polímeros de coordinación se forman mezclando el correspondiente ligando politópico con Cu(OTf)<sub>2</sub> en la relación molar **Cu:L** apropiada. Esta relación molar será diferente si se quiere formar el polímero con los ligandos DiBox, DAX, o click-DAX, ligandos ditópicos, con los ligandos TAX, tritópicos, o con los click-QAX, tetratópicos. En el primer caso, la relación molar 1:1 es la óptima, tal como puede apreciarse en el apartado a) del Figura 3.16. En el caso del ligando TAX la relación apropiada Cu:L es la 3:2 (Figura 3.16.b), y en el caso del ligando tetratópico click-QAX la relación óptima es la 2:1, debido a los cuatro sitios de coordinación por ligando (Figura 3.16.c).

---

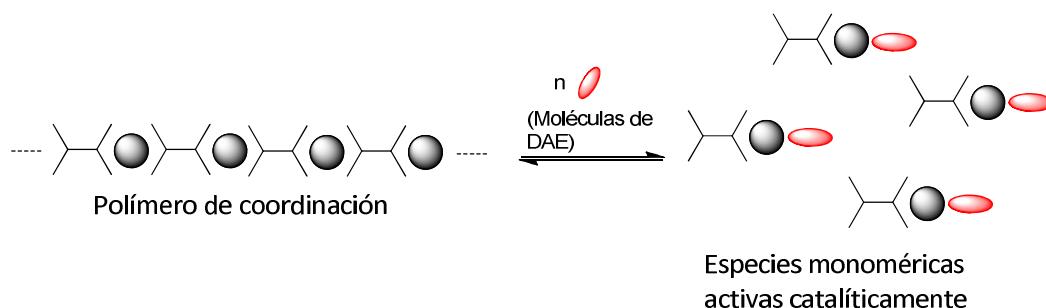
<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4995.



**Figura 3.16:** Estequiométría de formación del polímero de coordinación.

Como se ha comentado anteriormente, para que los polímeros de coordinación puedan actuar como catalizadores debe cumplirse uno de estos dos requisitos, o bien que el metal conector presente alguna vacante de coordinación a la vez que forma el polímero, con lo que serán catalizadores heterogéneos. O bien que el polímero pueda desensamblarse durante la catálisis liberándose así los sitios catalíticos activos; en este caso se tratará de un catalizador homogéneo. En nuestro caso se va a seguir esta segunda estrategia, por lo que será crucial conseguir un desensamblaje total del polímero durante la catálisis para obtener así los mejores resultados.

En cuanto a la elección del disolvente en el que se va a llevar a cabo la reacción de ciclopropanación, en este caso, es posible utilizar simplemente diclorometano a pesar de no ser coordinante ya que el desensamblaje del polímero para dar las especies monoméricas activas en disolución se produce por el desplazamiento de uno de los ligandos unidos al cobre por el diazocompuesto al formar el complejo carbeno-Cu a la vez que se extruye N<sub>2</sub> (Figura 3.17).



**Figura 3.17:** Desensamblaje del polímero de coordinación por acción de la coordinación de las moléculas de diazoacetato de etilo (DAE) al cobre.

### 3.2.1.2.- PREPARACIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

Se ha comentado a lo largo de este capítulo la importancia de la naturaleza del contraión de la sal de cobre. Se ha dicho que es preferible la utilización de un contraión poco coordinante para favorecer el que tenga lugar la reacción de ciclopropanación, por eso hasta este punto hemos utilizado el  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . Sin embargo, al utilizar líquidos iónicos se ha comprobado que, es el anión del líquido iónico el que actúa como contraión.<sup>146</sup> Por lo tanto la selectividad y la actividad serían la misma utilizando  $\text{CuCl}$  y  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . De hecho, resulta mejor utilizar  $\text{CuCl}$  ya que se da un aumento del rendimiento al tener ya una sal de cobre (I), y no ser necesario consumir diazoacetato de etilo en la reducción *in situ* del cobre.

La preparación del catalizador en este caso es algo diferente a lo que se ha explicado para los polímeros de coordinación. En este caso, cuando se utilizan ligandos ditópicos, la estequiometría ligando-cobre tiene que ser necesariamente 1:2 para que se forme el complejo homogéneo y no el polímero de coordinación. Como se ha comentado, la sal de cobre utilizada fue  $\text{CuCl}$ , la cual debe ser manejada en caja seca debido a la rápida oxidación del Cu (I) a Cu (II) al aire.

Cuando se emplean los ligandos monotópicos se procede a la preparación previa del complejo catalítico en diclorometano para poder microfiltrar el cobre sin complejear, el cual es insoluble en este disolvente. A continuación se evapora el diclorometano y sobre el complejo formado se añade el líquido iónico correspondiente. Con los ligandos ditópicos el procedimiento es diferente, en este caso se pesa directamente el ligando con un ligero exceso y la sal de cobre en el tubo de reacción y se añaden sobre éstos el líquido iónico.

<sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herrerías C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, 6, 93.

### 3.2.2.- CONDICIONES DE REACCIÓN

En este apartado se describirán las condiciones de la reacción de ciclopropanación según se utilicen como catalizadores los polímeros de coordinación o los complejos en líquidos iónicos.

#### 3.2.2.1.- CON POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

Una vez tenemos el catalizador preparado como se ha comentado en el apartado anterior se añade el estireno y el diazoacetato de etilo. Este último se ha de adicionar despacio, durante tres horas para que esté en defecto respecto al estireno y minimizar en lo posible la reacción de dimerización del carbeno para dar los correspondientes fumarato y maleato de dietilo. La reacción se mantiene agitando bajo atmósfera de argón durante 24 horas.

Al final de la reacción hay que llevar a cabo la recuperación del catalizador. En el caso de los polímeros de coordinación es necesario que se produzca de nuevo el ensamblaje de los complejos Cu-L para obtener un sólido que bien sea filtrable o que permita la extracción de los productos y su separación por decantación. El procedimiento experimental para la reacción de ciclopropanación había sido optimizado en trabajos previos realizados en el grupo.<sup>61</sup>

Así, tras la consumición del diazoacetato de etilo el polímero se reensambla. En el primer ciclo de reacción la formación del polímero ocurre en un periodo corto de tiempo, sin embargo, a lo largo de los ciclos sucesivos lleva más tiempo debido a la presencia de subproductos. Debido a esto, el procedimiento de recuperación del catalizador se optimizó evaporando la mayor parte del diclorometano y añadiendo al crudo de reacción *n*-hexano, disolvente en el que el polímero de coordinación es prácticamente insoluble, de este modo aparece un polvo fino de color verde en el fondo del tubo de reacción. Tras su centrifugación es posible llevar a cabo la decantación del disolvente, en el cual están disueltos los productos, subproductos y reactivos remanentes. Este procedimiento se repite tres veces. Tras el secado del catalizador con argón, éste puede ser reutilizado en ciclos consecutivos de reacción mediante la adición de diclorometano, estireno y diazoacetato de etilo.

En la tabla que se muestra a continuación se presenta una lista de varios disolventes y el comportamiento que presenta el polímero de coordinación en ellos, se ha tomado como ejemplo el polímero de coordinación formado por DAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub>:

---

<sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4995.

Tabla 3.1: Comportamiento del polímero de coordinación DAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub> en diferentes disolventes.

Polímero sólido	Polímero parcialmente formado	Monómeros y oligómeros solubles
Hexano	Diclorometano	Alcoholes
Tolueno	THF	Acetonitrilo
Dietil éter	Acetona	Disolventes fluorados



DAX(iPr)-Cu (Hexano)

DAX(iPr)-Cu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

DAX(iPr)-Cu (iPrOH)

La determinación del rendimiento de la reacción se realiza por cromatografía de gases (CG) mediante la adición de un patrón interno (*n*-decano) y previa realización de una recta de calibrado. Para la determinación de la enantioselectividad se utiliza cromatografía de gases con una columna quirala. Las condiciones cromatográficas se describen en la parte experimental de esta memoria.

### 3.2.2.2.- CON LÍQUIDOS IÓNICOS

Una vez preparado el complejo catalítico tal como se ha explicado en el apartado 3.3.1.2, y tras agitar una media hora el complejo en el líquido iónico, la disolución adquiere una tonalidad verde. En este momento se pueden adicionar los reactivos, el estireno directamente y el diazoacetato de etilo se adiciona lentamente con una bomba de jeringa durante aproximadamente tres horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se ha de proceder a la separación del catalizador mediante la extracción de los productos, para ello se adiciona *n*-hexano sobre el líquido iónico, ya ambos son inmiscibles. La mezcla se agita vigorosamente para favorecer la interacción entre ambas fases y hacer que los productos y reactivos remanentes pasen de la fase del líquido iónico a la fase orgánica, y finalmente se extrae la fase orgánica con ayuda de una jeringa. Este procedimiento de adición de *n*-hexano se repite tres veces. Una vez hemos extraído

completamente todos los productos tenemos el catalizador en la fase de líquido iónico listo para un nuevo ciclo catalítico.

La determinación de los resultados se realiza de la misma manera que en el caso de los polímeros de coordinación, el rendimiento y la diastereoselectividad por cromatografía de gases con *n*-decano como patrón interno (previa realización de una recta de calibrado) y la enantioselectividad también por cromatografía de gases pero en este caso con una columna quiral. En la parte experimental de esta memoria se describen detalladamente las condiciones cromatográficas utilizadas.

### 3.2.3.- RESULTADOS CATALÍTICOS

#### 3.2.3.1.- RESULTADOS CATALÍTICOS CON LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

Para poder comparar los resultados obtenidos con los polímeros de coordinación se comenzará presentando los resultados obtenidos en la reacción de ciclopropanación catalizada por los complejos con los ligandos monotópicos de tipo bis(oxazolina) y azabis(oxazolina) convencionales (Tabla 3.2).

*Tabla 3.2:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con ligando monotópicos.<sup>a</sup>

LIGANDO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	72	71/29	94	91
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	53	70/30	72	63
Box(Ph)-Me <sub>2</sub>	33	71/29	54	42
Box(In)-Me <sub>2</sub>	86	62/38	76	78
Azabox(tBu)-Me	82	73/27	92	84
Azabox(iPr)-Me	45	71/29	74	57

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

A la vista de los resultados de la tabla podemos ver que en todos los casos la diastereoselectividad está en torno al valor *trans/cis* de 70/30, con independencia del sustituyente del ligando, siendo un poco más baja con box(In)-Me<sub>2</sub>. Al observar los resultados de enantioselectividad vemos que éstos sí que tienen una fuerte dependencia del sustituyente del ligando utilizado. Al aumentar el volumen del sustituyente aumenta la enantioselectividad, alcanzándose los mejores resultados con el complejo con box(tBu) y azabox(tBu). También puede observarse que en todos los casos la enantioselectividad en los ciclopropanos *trans* es ligeramente superior a la de los *cis*.

Hay que mencionar que en todas las reacciones se ha utilizado una relación molar estireno:diazoacetato de etilo 1:1, lo que hace que en algunos casos se obtengan rendimientos

bajos debido a la reacción competitiva de dimerización del diazoacetato de etilo. A pesar de esto, se obtienen buenos rendimientos con los complejos con los ligandos con sustituyentes *terc*-butilo e indanilo. Estos rendimientos podrían ser mejorados aumentando la relación olefina:diazocompuesto, como se hace normalmente en trabajos orientados a la síntesis, sin embargo nuestro objetivo principal no era ese sino comparar las diferentes selectividades de la reacción.

A continuación se llevó a cabo el estudio de la reacción con los polímeros de coordinación con los nuevos ligandos ditópicos de tipo bis(oxazolina) sintetizados, con las DiBox. En las tablas siguientes se presentan los resultados obtenidos. En la primera entrada de la tabla se incluye el resultado con el complejo homogéneo correspondiente, por comparación.

Se comienza comentando los resultados obtenidos con la DiBox(tBu) al ser su ligando monotópico homólogo el que conducía a los mejores resultados.

*Tabla 3.3:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando DiBox(tBu).<sup>a</sup>

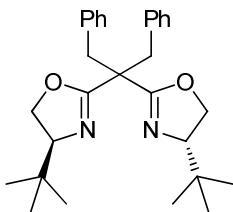
LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	--	72	71/29	94	91
Box(tBu)-Bn <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	46	33/67	70	79
DiBox(tBu)	1	82	36/64	70	70
	2	75	35/65	70	71
	3	77	35/65	71	70
	4	52	36/64	69	70
	5	58	36/64	72	71
	6	65	37/63	69	70
	7	62	39/61	68	70
	8	57	40/60	68	69
	9	55	40/60	69	70
	10	68	41/59	65	68

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Resultado extraido de la ref.<sup>134</sup>

El hecho más destacable que se aprecia en la tabla 3.3 es la inversión en la diastereoselectividad, pasamos de tener mayoría *trans* al utilizar el complejo con el ligando monotópico box(tBu)-Me<sub>2</sub> a tener mayoría *cis* con el complejo con el ligando DiBox(tBu). Este hecho ya había sido observado en trabajos realizados previamente en el grupo de investigación al utilizar el complejo catalítico homogéneo Cu-box(tBu) con el ligando modificado con dos unidades bencilo en el puente (Figura 3.18).<sup>134</sup> La presencia del grupo bencilo modifica la geometría del

<sup>134</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8893.

intermedio catalítico y esto hace que se obtengan los resultados de la tabla 3.3. La presencia del bencilo en el puente del ligando ditópico no solo afecta a la selectividad *trans/cis*, también la enantioselectividad obtenida con el complejo Cu-DiBox(tBu) es más similar a la obtenida con el complejo con el ligando box(tBu)-Bn<sub>2</sub> que con box(tBu)-Me<sub>2</sub>.



**Figura 3.18:** Esquema de la box(tBu) dibencilada en el puente (Box(tBu)-Bn<sub>2</sub>).

En este caso el polímero de coordinación con Cu-DiBox(tBu) puede ser recuperado durante al menos 10 ciclos, manteniendo en todos los casos los mismos buenos resultados que en el primero. Se han observado valores erráticos de rendimiento a lo largo de las recuperaciones, estos oscilan ligeramente entre valores del 52% y del 82%. Esta variación puede atribuirse a una extracción incompleta de los productos de la reacción con hexano durante el proceso de recuperación del catalizador. Los productos podrían por tanto, acumularse en el medio de reacción, y ser extraídos en un ciclo sucesivo. Este comportamiento observado para el rendimiento se observa también en los experimentos con los otros polímeros de coordinación utilizados a lo largo de este trabajo. Se han hecho algunas pruebas aumentando el número de veces que se lava el catalizador, intentando de este modo mejorar la metodología de extracción de los productos. El problema es que si es catalizador se lava demasiadas veces, no sólo se extraen los productos y subproductos, sino que parte del polímero es también extraído, y por tanto es necesario alcanzar un compromiso entre estos factores. A pesar de esto, los rendimientos son en todas las recuperaciones mejores al obtenido con el complejo Cu-box(tBu)-Bn<sub>2</sub>.

A continuación se presentan los resultados obtenidos al utilizar el polímero de coordinación Cu-DiBox(iPr).

*Tabla 3.4:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando DiBox(iPr).<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	--	53	70/30	72	63
DiBox(iPr)	1	39	57/43	59	61
	2	35	57/43	62	63
	3	49	54/46	63	63
	4	41	52/48	62	62
	5	47	52/48	61	60
	6	41	51/49	62	60
	7	45	52/48	62	60
	8	39	53/47	62	61
	9	39	52/48	63	63
	10	28	50/50	60	62

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

En este caso, no se observa inversión de la relación *trans/cis* al pasar del complejo con el ligando monotópico al complejo con DiBox, pero sí se aprecia una pérdida de diastereoselectividad (de 70/30 a 55/45). Este efecto puede atribuirse al grupo bencilo presente en el ligando DiBox, como ocurría en el caso de DiBox(tBu). Sin embargo, las enantioselectividades obtenidas con el complejo Cu-DiBox(iPr) son prácticamente las mismas que las obtenidas con el complejo Cu-Box(iPr)-Me<sub>2</sub>, especialmente en el caso del isómero *cis*. Esto indica que en este caso, que el efecto del bencilo no es tan fuerte como el observado en la tabla 3.3.

La recuperabilidad del catalizador en este caso también es buena; los rendimientos son moderados en todos los casos debido a la quimioselectividad de la reacción, tal y como se ha explicado anteriormente, pero la enantioselectividad es tan buena como la obtenida con el complejo con el ligando monotópico, manteniéndose esos buenos resultados durante 10 ciclos de reacción.

A continuación se muestran los resultados con DiBox(Ph) y se ve que cuando se utilizan los complejos con estos ligandos con sustituyentes fenilo, los resultados son moderados (Tabla 3.5). En este caso, no sólo el rendimiento, sino también el exceso enantiomérico de ambos diastereómeros es menor del 60%.

*Tabla 3.5:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando DiBox(Ph).<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	trans/cis	% ee trans <sup>b</sup>	% ee cis <sup>b</sup>
Box(Ph)-Me <sub>2</sub>	--	33	71/29	54	42
Box(Ph)-Bn <sub>2</sub>	--	32	70/30	50	40
DiBox(Ph)	1	38	69/31	60	45
	2	44	66/34	63	50
	3	42	65/35	62	50
	4	52	64/36	58	51
	5	50	64/36	58	53
	6	32	64/36	58	54
	7	36	62/38	58	56
	8	32	61/39	58	56
	9	30	61/39	53	54
	10	22	61/39	53	54
	11	16	63/37	52	54

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). trans-R-ciclopropano y cis-R-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

A pesar de los resultados moderados, la recuperación del catalizador Cu-DiBox(Ph) es buena, obteniéndose los mismos valores que con los complejos Cu-box(Ph)-Me<sub>2</sub> y Cu-box(Ph)-Bn<sub>2</sub> durante 10 ciclos. Curiosamente, en este caso el efecto del grupo bencílico en el puente es inapreciable, sólo se observan pequeños cambios de la diastereoselectividad, de valores de 70/30 con los ligandos box(Ph)-Me<sub>2</sub> y box(Ph)-Bn<sub>2</sub>, a valores de 65/35 en el caso de utilizar DiBox(Ph). Además, la enantioselectividad obtenida con el complejo con el ligando ditópico es ligeramente mejor a la obtenida con los complejos con los ligandos monotópicos homólogos, a diferencia de lo observado en las tablas anteriores para los complejos con DiBox(tBu) y DiBox(iPr).

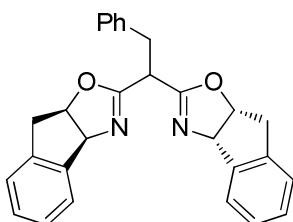
Por último se utilizó el ligando DiBox(In) en la reacción de ciclopropanación. Los resultados obtenidos con su correspondiente complejo de cobre se presentan en la tabla 3.6.

*Tabla 3.6:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando DiBox(In).<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	trans/cis	% ee trans <sup>b</sup>	% ee cis <sup>b</sup>
Box(In)-Me <sub>2</sub>	--	86	62/38	76	78
Box(In)-Bn	--	62	57/43	85	85
DiBox(In)	1	69	50/50	74	73
	2	47	50/50	80	83
	3	59	48/52	86	70
	4	59	45/55	82	77
	5	82	47/53	87	81
	6	83	46/54	82	64
	7	63	46/54	81	79
	8	70	46/54	80	73
	9	65	46/54	78	72
	10	71	46/54	78	70
	11	76	46/54	74	69
	12	49	46/54	74	65

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

En este caso, por comparación, llevamos a cabo la síntesis del ligando box(In) modificado en el puente con un grupo bencílico (Figura 3.19). La razón de introducir únicamente un grupo bencílico en este caso es debido a que la estructura del ligando box(In)-Bn es más próxima a la estructura de su ligando monotópico homólogo (DiBox(In)) y por esto, su comportamiento debería ser también más similar. Comparando los resultados obtenidos con Cu-box(In)-Bn con Cu-box(In)-Me<sub>2</sub> puede observarse que hay un pequeño descenso en los valores de rendimiento y de diastereoselectividad pero, por el contrario, la enantioselectividad aumenta ligeramente.



**Figura 3.19:** Estructura de box(In)-Bn.

Se observa también en esta tabla que los resultados obtenidos con Cu-DiBox(In) son similares a los obtenidos con Cu-box(In)-Bn, lo que prueba de nuevo que la presencia del grupo bencílico en el puente es decisiva en la geometría del complejo y por tanto, afecta en la etapa determinante de la selectividad en la reacción de ciclopropanación.

La recuperabilidad del catalizador Cu-DiBox(Ind) es también muy buena, es posible recuperarlo hasta 12 veces sin pérdida ni de actividad ni de selectividad.

El principal objetivo a alcanzar con la preparación de polímeros de coordinación y el uso de la estrategia de “liberación y captura” es desarrollar sistemas catalíticos altamente recuperables. En estudios previos en nuestro grupo, tal y como se ha comentado en los antecedentes, se encontró que el uso de ligandos con tres unidades de azabis(oxazolina) (TAX) podían mejorar la recuperabilidad del catalizador, probablemente gracias a la facilidad de formación del polímero al finalizar la reacción.<sup>62</sup> Por esta razón, se decidió ir un paso más allá y diseñar una nueva familia de ligandos tetratópicos con unidades azabis(oxazolina) conectadas a un carbono cuaternario utilizando la estrategia click, obteniéndose así los ligandos click-QAX.

Los mejores resultados para la reacción de ciclopropanación, como hemos visto en la tabla 3.2, se obtienen con los ligandos con grupos *terc*-butilo e isopropilo. Es por esto por lo que decidimos sintetizar los ligandos click-QAX con esos dos sustituyentes. Estos ligandos, complejados con Cu(OTf)<sub>2</sub> en la estequiométría Cu/Ligando 2:1, la apropiada para obtener de manera eficaz el polímero de coordinación, han sido utilizados para llevar a cabo la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 3.7 y 3.8.

---

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2691.

*Tabla 3.7:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando click-QAX(tBu).<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>tans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Azabox(tBu)-Me	--	82	73/27	92	84
Click-QAX(tBu)	1	98	75/25	99	90
	2	96	74/26	99	90
	3	87	73/27	99	89
	4	95	72/28	98	89
	5	90	71/29	98	88
	6	84	71/29	97	88
	7	83	70/30	98	87
	8	76	69/31	98	87
	9	86	69/31	99	86
	10	79	69/31	98	87
	11	73	68/32	99	85
	12	84	67/33	99	85
	13	81	67/33	96	84
	14	85	67/33	96	85
	15	73	67/33	96	84
	16	80	67/33	97	85
	17	62	66/34	96	85
	18	81	66/34	95	84
	19	77	66/34	95	85
	20	50	66/34	91	84

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

Como puede observarse en la tabla, los resultados obtenidos con el complejo Cu-click-QAX(tBu) son destacables, tanto el rendimiento como la enantioselectividad son cercanos al 100%, mejorando los valores obtenidos con el complejo Cu-azabox(tBu). Además, esos buenos resultados son estables durante todas las recuperaciones del catalizador (20 ciclos), y solamente en el último se observa un importante descenso en el rendimiento (hasta el 50%).

Hay que remarcar que estos resultados son los mejores obtenidos hasta el momento para esta reacción con este tipo de complejos.

A continuación se probó el complejo Cu-click-QAX(iPr) en la misma reacción de ciclopropanación (Tabla 3.8). Como puede verse en la tabla, aunque los valores de rendimiento durante todos los ciclos son mejores que los obtenidos con el complejo con el ligando monotópico azabox(iPr), la enantioselectividad encontrada en los dos primeros ciclos es demasiado baja. Sin embargo, tras el segundo ciclo la enantioselectividad alcanza valores más razonables, incluso superando ligeramente los resultados de enantioselectividad obtenidos con el complejo Cu-azabox(iPr). Atribuimos el hecho de esos malos resultados a la presencia de cobre libre en el medio de reacción, proveniente de la complejación inicial. El Cu(OTf)<sub>2</sub> libre cataliza la reacción

racémica y esto podría explicar los bajos valores de enantioselectividad. Tras dos ciclos de reacción, todo el cobre no complejado habría sido extraído y consecuentemente, los valores de enantioselectividad a partir de este punto serían comparables a los obtenidos con el complejo con el ligando monotópico homólogo.

*Tabla 3.8:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando click-QAX(iPr).<sup>[a]</sup>

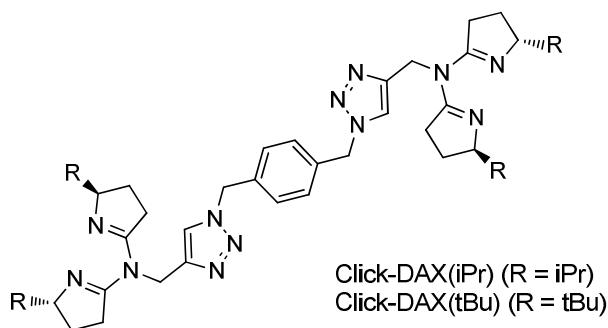
LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	trans/cis	% ee trans <sup>b</sup>	% ee cis <sup>b</sup>
Azabox(iPr)-Me	--	45	71/29	74	57
Click-QAX(iPr)	1	75	67/33	26	21
	2	74	68/32	53	39
	3	69	69/31	82	53
	4	86	68/32	75	56
	5	82	69/31	76	60
	6	71	63/37	78	60
	7	81	63/37	80	63
	8	63	68/32	86	64
	9	64	67/33	83	66
	10	77	66/34	84	65
	11	67	66/34	80	68
	12	62	66/34	85	69
	13	48	66/34	86	69

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *Trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

Como con los otros polímeros de coordinación, la recuperabilidad del complejo Cu-click-QAX(iPr) es excelente. En este caso, se han llevado a cabo hasta 13 ciclos catalíticos con buenos resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad.

El ligando click-DAX(tBu) (Figura 3.20) había sido sintetizado previamente en nuestro grupo de investigación, el complejo con este ligando con sustituyentes *terc*-butilo se probó en la reacción de ciclopropanación en trabajos previos,<sup>62</sup> sin embargo, el complejo Cu-click-DAX(iPr) no se había estudiado. Es por esto que decidimos llevar a cabo la reacción con este catalizador, los resultados se muestran en la Tabla 3.9.

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2691.

**Figura 3.20:** Representación de los ligandos click-DAX(*iPr*) y click-DAX(*tBu*).**Tabla 3.9:** Resultados de la reacción de ciclopropanación con el polímero de coordinación con el ligando click-DAX(*iPr*).<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Azabox( <i>iPr</i> )-Me	--	45	71/29	74	57
Click-DAX( <i>iPr</i> )	1	52	70/30	81	61
	2	59	71/29	74	63
	3	74	71/29	81	61
	4	73	72/28	77	59
	5	67	72/28	81	60
	6	57	72/28	78	62
	7	63	72/28	84	66
	8	69	72/28	81	65
	9	57	71/29	84	68
	10	66	71/29	81	68
	11	79	71/29	83	68
	12	57	71/29	84	70
	13	70	71/29	84	71

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por chromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *Trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios.

Como puede verse en la Tabla 3.9, los valores de rendimiento obtenidos con el complejo Cu-click-DAX(*iPr*) son ligeramente mejores a los obtenidos con el complejo con el ligando monotópico azabox(*iPr*). Lo mismo ocurre con los valores de enantioselectividad.

En este caso la recuperabilidad del catalizador también es muy buena, podemos observar que al menos puede recuperarse durante 13 ciclos sin observarse en ninguno de ellos pérdida ni de rendimiento ni de selectividad.

### 3.2.3.2- RESULTADOS CATALÍTICOS CON LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

La inmovilización de complejos con ligandos de tipo bis(oxazolina) en líquidos iónicos, y su posterior utilización en la reacción de ciclopropanación por formación de sistemas bifásicos líquido-líquido ha proporcionado también muy buenos resultados. Los mejores resultados publicados para la reacción de ciclopropanación se han descrito para el líquido iónico [emim][OTf] y el complejo catalítico azabox(tBu)-Cu, como se ha comentado en los antecedentes.<sup>148</sup>

Dados los buenos resultados descritos previamente con los ligandos monotópicos, se pensó que la utilización de ligandos ditópicos derivados de bis(oxazolinas) no solo igualaría los buenos resultados obtenidos, sino que debido a los dos sitios de coordinación de éstos con el cobre, podría mejorarse la recuperación del catalizador, al dificultar un poco más la posible extracción de parte del catalizador disuelto en el líquido iónico, en la extracción de los productos al final de la reacción.

#### 3.2.3.2.1.- Reacción de ciclopropanación con el líquido iónico [emim][OTf]

Previamente en nuestro grupo de investigación se había realizado un pequeño estudio utilizando el complejo Cu-DAX(tBu) (Cu:L = 2:1) inmovilizado en el líquido iónico [emim][OTf].<sup>179</sup> Se utilizó este complejo debido a los buenos resultados obtenidos anteriormente con el complejo Cu-azabox(tBu) en ese mismo líquido iónico,<sup>148</sup> ya que ambos ligandos presentan buenas habilidades coordinativas. Para hacer este estudio se utilizó un líquido iónico sintetizado por el grupo del Prof. Michel Vaultier (Université de Rennes I) debido a que hace unos años el líquido iónico [emim][OTf] no era comercial. Los resultados que se obtuvieron se muestran en la Tabla 3.10. En la primera línea se incluye el resultado con el ligando azabox(tBu) en las mismas condiciones, por comparación.

---

<sup>148</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6765.

<sup>179</sup> Tesis Doctoral de Beatriz López Sánchez, Universidad de Zaragoza, 2010.

*Tabla 3.10:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DAX(tBu) en [emim][OTf] sintetizado.<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Azabox(tBu)-Me	--	62	73/27	89	82
Azabox(tBu)-Me <sup>c</sup>	--	82	73/27	92	84
DAX(tBu)	1	67	75/25	96	88
	2	88	74/26	97	89
	3	93	73/27	96	89
	4	92	73/27	98	89
	5	63	73/27	97	89
	6	51	72/28	95	89
	7	50	73/28	95	89
	8	53	73/27	95	89
	9	49	73/27	96	89
	10	52	73/27	96	89
	11	51	73/27	95	90
	12	48	72/28	97	89
	13	53	73/27	97	88
	14	54	73/27	96	88

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [emim][OTf] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Puede verse que los resultados que se obtuvieron con el ligando DAX(tBu) fueron excelentes, se obtuvieron rendimientos de moderados a muy buenos a lo largo de los sucesivos ciclos. La diastereoselectividad estaba en torno al 70/30, en el orden de lo que se obtiene en el caso de complejos con azabox. La enantioselectividad fue excelente, superándose incluso los buenos resultados que se obtienen con azabox(tBu)-Me en el mismo líquido iónico y en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Para el diastereómero *trans* se obtuvieron enantioselectividades de más del 95% y para el *cis* de más del 89% durante al menos 14 ciclos de reacción.

Viendo estos buenos resultados que se obtuvieron en este pequeño estudio, se decidió ampliarlo utilizando el resto de ligandos ditópicos sintetizados desde entonces.

Se comenzó intentando reproducir los resultados con DAX(tBu) y con [emim][OTf] ahora ya comercial. Los valores obtenidos se recogen en la Tabla 3.11.

*Tabla 3.11:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DAX(tBu) en [emim][OTf] comercial.<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Azabox(tBu)-Me	--	28	74/26	85	71
Azabox(tBu)-Me <sup>c</sup>	--	82	73/27	92	84
DAX(tBu)	1	22	72/28	89	76
	2	42	71/29	83	66
	3	43	70/30	71	60
	4	51	66/34	68	58
	5	51	66/34	71	60
	6	52	65/35	67	61
	7	57	66/34	67	63
	8	47	66/34	67	62
	9	59	65/35	66	63

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [emim][OTf] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Como podemos ver en esta tabla con el [emim][OTf] comercial, ni con el ligando monotópico ni con el ditópico se vuelven a obtener los buenos resultados que se habían obtenido anteriormente (Tabla 3.10), a pesar de haber reproducido las mismas condiciones exactamente. El rendimiento en este caso es inferior, la relación *trans/cis* también es ligeramente más baja, pero el hecho más destacable es la baja enantioselectividad y la pérdida de ésta a lo largo de las recuperaciones del catalizador. Podemos ver que en los resultados anteriores (Tabla 3.10) desde el primero al décimocuarto ciclo la enantioselectividad *trans* está por encima del 95% y la *cis* por encima del 89%. En este caso la enantioselectividad cae progresivamente, siendo la *trans* 89% en el primer ciclo y 66% en el noveno y pasando la *cis* del 76% al 63%.

Para intentar averiguar cuál era el motivo del descenso de los resultados se decidió llevar a cabo una serie de experimentos. Para ello se escogió el complejo Cu-box(tBu)-Me<sub>2</sub>, el cual también había dado buenos resultados con el líquido iónico [emim][OTf]<sup>146</sup> y además tenía la ventaja de usar box(tBu)-Me<sub>2</sub>, que es un ligando comercial.

<sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herrerías C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, 6, 93.

Tabla 3.12: Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-box(tBu)-Me<sub>2</sub> en [emim][OTf].<sup>[a]</sup>

ENTRADA	Sal de Cobre	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	CuCl	34	72/28	92	88
2 <sup>d</sup>	CuCl	18	72/28	34	36
3 <sup>e</sup>	CuCl	29	72/28	68	72
4 <sup>f</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	24	75/25	53	52
5 <sup>g</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	24	74/26	58	57
6 <sup>h</sup>	CuCl	20	72/28	34	38
7 <sup>i</sup>	CuCl	19	72/28	44	45

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-Cu (1 mol%), [emim][OTf] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Resultado descrito en ref.<sup>146</sup> <sup>d</sup> Sin preparación previa del complejo catalítico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>e</sup> Preparación previa del complejo catalítico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>f</sup> Se usó Cu(OTf)<sub>2</sub> como sal de cobre. Sin preparación previa del complejo catalítico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>g</sup> Se usó Cu(OTf)<sub>2</sub> como sal de cobre. Preparación previa del complejo catalítico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>h</sup> No se aplicó ningún tratamiento de secado del líquido iónico. <sup>i</sup> El líquido iónico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

En primer lugar empezamos por intentar reproducir exactamente las condiciones de reacción que habían sido empleadas, lo que se obtuvo se presenta en la entrada 2 de la tabla 3.12. Puede verse que de nuevo en este caso hay un notable empeoramiento de los resultados al llevar a cabo la reacción con el líquido iónico comercial. Excepto la diastereoselectividad que se mantiene, el resto empeora. El rendimiento baja del 34% al 18% pero lo más destacado es la caída de la enantioselectividad, la *trans* cae del 92% ee al 34% y la *cis* del 88% ee al 36%.

Con este resultado se decidió estudiar las posibles fuentes de error. En primer lugar se pensó que podía ser un problema de cobre libre en el medio de reacción, en las condiciones optimizadas anteriormente no había una preparación previa del complejo en diclorometano, directamente se pesaban la sal de cobre y el ligando, y sobre los mismos se añadía el líquido iónico. Se pensó que preparando previamente el complejo conseguiríamos mejorar los resultados, los valores obtenidos se encuentran en la entrada 3 de la Tabla 3.12. Puede verse que aunque sí que se mejoran los resultados, la enantioselectividad llega a doblarse, no se alcanzan los resultados que habían sido obtenidos años atrás por el grupo. Estos resultados muestran que el procedimiento de preparación del complejo influye pero aún así, hay algún otro factor que impide alcanzar los valores originales.

Se decidió entonces cambiar de sal de cobre, pasamos a utilizar Cu(OTf)<sub>2</sub>, de este modo no introducimos halogenuros en el medio de reacción, hecho que se había descrito que podía empeorar los resultados.<sup>147</sup> Se realizaron dos experimentos, uno (entrada 4) sin preparar el complejo previamente, y el otro (entrada 5) preparándolo. Se observa en las entradas 4 y 5 que el uso de Cu(OTf)<sub>2</sub> no supone mejora en los resultados, de hecho, con respecto a la entrada 3 supone un empeoramiento, así que decidimos llevar a cabo las otras pruebas con la sal de cobre

<sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, 6, 93.

<sup>147</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6765.

que habíamos utilizado desde el principio, el CuCl y preparando el complejo catalítico previamente.

Las últimas pruebas que se llevaron a cabo fue probar si se trataba de un problema de secado del líquido iónico ya que también se había descrito que la presencia de trazas de agua en el mismo suponía un empeoramiento de los resultados.<sup>146</sup> Hasta ahora todos los experimentos que se habían hecho habían sido utilizando líquidos iónicos almacenado en un desecador en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Para ver si era necesario un secado más riguroso se llevaron a cabo dos experimentos, en el primero se utilizó líquido iónico sin secar (entrada 6), directamente de la botella. En el segundo (entrada 7) el líquido iónico se sometió a un secado riguroso antes de su uso, se disolvió en diclorometano y se mantuvo agitando 24 horas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Transcurrido ese tiempo la sal de sodio se filtró y se evaporó el diclorometano a presión reducida. A continuación se llevó a cabo la reacción. Puede verse que la presencia de agua en el líquido iónico (entrada 6) no supone un empeoramiento de los resultados con respecto a lo obtenido con el líquido iónico secado a vacío (entrada 2). En cambio, el secado riguroso parece aumentar ligeramente los excesos enantioméricos, aunque el rendimiento se mantiene a niveles muy bajos (entrada 7).

A pesar de los resultados obtenidos con ente [emim][OTf] comercial decidimos probar el resto de complejos con ligandos ditópicos usándolo como disolvente. De esta forma podíamos comprobar si era un efecto general el observado con Cu-DAX(tBu). Los resultados se muestran en las siguientes tablas.

*Tabla 3.13:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DAX(iPr) en [emim][OTf] comercial.<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	trans/cis	% ee trans <sup>b</sup>	% ee cis <sup>b</sup>
Azabox(iPr)-Me	--	17	65/35	57	49
Azabox(iPr)-Me <sup>c</sup>	--	45	71/29	74	57
DAX(iPr)	1	17	62/38	15	56
	2	21	64/36	2	23
	3	30	62/38	7	23
	4	44	62/38	4	24
	5	65	60/40	8	22
	6	52	59/41	6	23
	7	67	58/42	7	23
	8	50	58/42	5	21

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [emim][OTf] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

<sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herrerías C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, 6, 93.

Como puede verse en la Tabla 3.13, con el complejo con el ligando azabox(iPr) los resultados obtenidos son en general moderados o bajos, tanto de rendimiento (17%) como de selectividad. Sin embargo, para el complejo con el ligando ditópico DAX(iPr) los resultados son peores. El rendimiento se mantiene inicialmente en valores tan bajos como con el complejo con el ligando monotópico, pero curiosamente mejora a lo largo de las sucesivas recuperaciones. Pero por otro lado, la enantioselectividad obtenida es mucho más baja a la obtenida con el ligando monotópico, obteniéndose casi mezclas racémicas para el diastereómero *trans* y con valores cercanos al 20% ee para el *cis*.

A continuación se muestran los valores obtenidos con los complejos con ligandos DiBox, comenzando con los resultados con DiBox(tBu)-Cu.

*Tabla 3.14:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DiBox(tBu) en [emim][OTf] comercial.<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	Trans/Cis	%ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	--	29	72/28	68	72
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	72	71/29	94	91
DiBox(tBu)	1	32	66/34	41	56
	2	29	63/37	62	52
	3	43	63/37	67	52
	4	39	69/31	71	56
	5	59	67/33	67	55
	6	53	67/33	65	53
	7	53	67/33	59	51
	8	68	65/35	60	51

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [emim][OTf] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En esta tabla se incluye también el mejor de los resultados obtenidos con box(tBu)-Me<sub>2</sub> de las pruebas realizadas anteriormente, aunque los resultados sean moderados si los comparamos con los resultados obtenidos con este complejo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o con el [emim][OTf] no comercial.

Con el complejo con DiBox(tBu) los resultados que se obtienen son comparables a los obtenidos con box(tBu)-Me<sub>2</sub>, sobre todo en el caso del rendimiento y del % ee *trans*. El % ee *cis* obtenido con este ligando es un poco más bajo que el obtenido con box(tBu)-Me<sub>2</sub>. El rendimiento vuelve a aumentar a lo largo de los ciclos de reacción pasando de un 32% a un 68% en el octavo ciclo. Esto podría atribuirse a una extracción poco eficiente de los productos al final de cada reacción, lo que ocasiona una acumulación de los mismos a lo largo de los ciclos.

*Tabla 3.15:* Resultado de la reacción de ciclopropanación con Cu-DiBox(iPr) en [emim][OTf] comercial.<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	Trans/Cis	%ee trans <sup>b</sup>	% ee cis <sup>b</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	--	29	70/30	54	57
Box(iPr)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	53	70/30	72	63
DiBox(iPr)	1	25	61/39	29	54
	2	25	58/42	27	50
	3	25	61/39	42	50
	4	43	59/41	43	50
	5	66	57/43	46	50
	6	57	57/43	40	47
	7	45	57/43	39	45
	8	59	57/43	44	44

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [emim][OTf] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Podemos ver en la Tabla 3.15 que para el complejo con el ligando box(iPr)-Me<sub>2</sub> se obtienen resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad moderados, muy parecidos a los que se obtienen con el ligando azabox(iPr), lo que es normal ya que estas selectividades dependen del sustituyente del ligando. La distereoselectividad *trans/cis* con este complejo es 70/30, el valor habitual para este tipo de complejos. Los valores de rendimiento y de enantioselectividad obtenidos son ligeramente inferiores a los obtenidos con el complejo Cu-box(iPr)-Me<sub>2</sub> en diclorometano.

Por otro lado, con DiBox(iPr) se obtiene un rendimiento comparable al que se obtiene con box(iPr)-Me<sub>2</sub>, pero tanto la relación *trans/cis* como las enantioselectividades de los dos diastereómeros son ligeramente más bajas. Se vuelve a observar una tendencia ascendente en el rendimiento a lo largo de los ciclos. El catalizador puede ser reutilizado en 8 ocasiones, obteniéndose unos resultados similares a lo largo de todos los ciclos, sobre todo en el caso de las selectividades.

A la vista de los resultados obtenidos en estas pruebas, parece razonable afirmar que el problema de la no reproducibilidad de los resultados se encuentra en el líquido iónico, y es que debe ser diferente en algún aspecto que desconocemos con respecto al sintetizado por el grupo del profesor Vaultier.

Como no disponíamos de más datos del líquido iónico comercial (Aldrich®) decidimos buscar otro líquido iónico que hubiese dado también buenos resultados en la reacción de ciclopropanación con complejos Cu-bis(oxazolina). Revisando la bibliografía se encontró que Davies había llevado a cabo la reacción de ciclopropanación con el complejo box(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub> en

diferentes líquidos iónicos con buenos resultados.<sup>147</sup> Uno de los líquidos iónicos que conducían a los mejores resultados era el [bmim][PF<sub>6</sub>], con enantioselectividades *trans* y *cis* por encima del 90% y diastereoselectividades *trans/cis* = 75/25. Es por esto que decidimos llevar a cabo de nuevo el estudio de los complejos con los nuevos ligandos ditópicos pero esta vez inmovilizados en este líquido iónico.

### 3.2.3.3.2.- Reacción de ciclopropanación con el líquido iónico [bmim][PF<sub>6</sub>]

Davies describía el uso de un [bmim][PF<sub>6</sub>] sintetizado por ellos en su laboratorio, sin embargo, en nuestro caso el [bmim][PF<sub>6</sub>] que se iba a utilizar era de nuevo comercial. Para comprobar que no pasara de nuevo lo ocurrido con el [emim][OTf] se llevaron a cabo inicialmente unas reacciones con los complejos con los ligandos box(tBu)-Me<sub>2</sub> y azabox(tBu)-Me que son los que según Davies conducían a los mejores resultados en [bmim][PF<sub>6</sub>]. Los resultados se muestran en la Tabla 3.16.

Tabla 3.16: Resultados de los complejos con ligandos monotópicos en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>a</sup>

LIGANDO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>Trans/Cis</i>	%ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	47	75/25	95	91
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	63	72/28	98	87
Azabox(tBu)-Me	56	74/26	97	82

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Resultado descrito por Davies y colaboradores.<sup>147</sup>

Se puede observar en la tabla que con este líquido iónico se pueden reproducir los resultados obtenidos por Davies con box(tBu)-Me<sub>2</sub>. Con azabox(tBu)-Me se obtienen también muy buenos resultados. Los rendimientos son incluso mejorados, con valores del 63% y las enantioselectividades son excelentes, cercanas al 100% en el caso de los diastereómeros *trans*.

A la vista de lo obtenido, se decidió continuar con el estudio con los ligandos ditópicos, ya que el efecto encontrado con el líquido iónico [emim][OTf] no lo observábamos con el [bmim][PF<sub>6</sub>].

<sup>147</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6765.

**3.2.3.3.2.1.- Resultados de la reacción de ciclopropanación con [bmim][PF<sub>6</sub>] y complejos con ligandos de tipo DAX**

Se comenzó probando los complejos con ligandos DAX para comparar con los resultados anteriores.

*Tabla 3.17:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DAX(tBu) en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>[a]</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Azabox(tBu)-Me	--	56	74/26	97	82
Azabox(tBu)-Me <sup>c</sup>	--	82	73/27	92	84
DAX(tBu)	1	30	72/28	96	87
	2	36	72/28	99	81
	3	44	72/28	95	76
	4	52	70/30	81	72
	5	51	68/32	79	69
	6	54	67/33	77	67
	7	50	67/33	70	65
	8	46	66/34	71	65
	9	53	66/34	70	65
	10	30	63/37	69	63
	11	55	65/35	70	66

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

A la vista de los resultados de la Tabla 3.17 podemos decir que con el ligando azabox(tBu)-Me se obtiene un resultado de rendimiento moderado y enantioselectividades muy buenas, 97% ee para el diastereómero *trans* y 82% ee para el *cis*, valores comparables a los obtenidos con el mismo complejo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente.

Con el complejo con el ligando DAX(tBu) los resultados que se obtienen inicialmente son comparables a los obtenidos con el complejo con el ligando monotópico. El catalizador puede ser recuperado en al menos once ciclos, sin embargo, a partir del cuarto ciclo se reduce ligeramente la diastereoselectividad *trans/cis*, y de forma más destacada las enantioselectividades, tanto la *trans* (96 → 70) como la *cis* (87 → 66). Al final los valores obtenidos son exactamente iguales a los que se obtenían con el [emim][OTf] comercial.

Tabla 3.18: Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DAX(iPr) en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Azabox(iPr)-Me	--	43	62/38	56	45
Azabox(iPr)-Me <sup>c</sup>	--	45	71/29	74	57
DAX(iPr)	1	40	61/39	52	49
	2	58	62/38	58	49
	3	59	64/36	60	50
	4	65	65/35	68	51
	5	62	65/35	68	51
	6	54	66/34	67	53
	7	56	67/33	66	53
	8	52	66/34	78	56
	9	60	67/33	69	56
	10	47	72/28	69	57
	11	59	65/35	70	58

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente.

<sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En la Tabla 3.18 se recogen los resultados obtenidos con DAX(iPr) y azabox(iPr)-Me en el líquido iónico [bmim][PF<sub>6</sub>] y con azabox(iPr)-Me en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Con el complejo con el ligando monotópico se obtienen resultados moderados, algo inferiores a los que se obtienen con el mismo complejo en diclorometano.

Con el complejo con DAX(iPr) los resultados que se obtienen son comparables a los obtenidos con azabox(iPr)-Me. Podemos ver en la tabla, que el catalizador puede ser recuperado en al menos 11 ciclos, y en ninguno de ellos se observa pérdida ni de rendimiento ni de enantioselectividad al contrario que ocurría con DAX(tBu). De hecho, se ha observado que a lo largo de las recuperaciones, la enantioselectividad aumenta ligeramente, siendo este hecho más destacable para el diastereómero *trans*, pasando del 52% ee al 70% ee. Si se comparan estos resultados con los de la Tabla 3.13 que muestra los valores del complejo Cu-DAX(iPr) en [emim][OTf] comercial se ve que se han conseguido mejorar notablemente esos resultados y además se mantienen a lo largo de las recuperaciones.

**3.2.3.3.2.2.- Resultados de la reacción de ciclopropanación con [bmim][PF<sub>6</sub>] y complejos con ligandos de tipo DiBox**

A continuación se muestran los resultados obtenidos con DiBox(tBu) y se comparan con los obtenidos con el complejo Cu-box(tBu)-Me<sub>2</sub> que es el que conducía a los mejores resultados (Tabla 3.19).

*Tabla 3.19:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DiBox(tBu) en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	trans/cis	% ee trans <sup>b</sup>	% ee cis <sup>b</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	--	63	72/28	98	87
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	72	71/29	94	91
DiBox(tBu)	1	35	48/52	69	57
	2	59	51/49	54	52
	3	69	50/50	38	39
	4	55	51/49	38	36
	5	53	51/49	21	34
	6	53	51/49	22	33
	7	56	51/49	19	32
	8	54	52/48	18	29

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En este caso se observa que a pesar de los buenos resultados obtenidos con box(tBu)-Me<sub>2</sub> el ligando DiBox(tBu) no tiene el mismo comportamiento. La diastereoselectividad se pierde casi por completo, alcanzando valores en torno al 50/50 a lo largo de todas las recuperaciones y, lo que es más destacable, la enantioselectividad que se obtiene ya en la primera reacción es aproximadamente un 30% más baja a la que se obtiene con el complejo con el ligando monotópico y, desgraciadamente, ésta cae progresivamente a lo largo de las sucesivas recuperaciones, tanto para el caso de los ciclopropanos *trans* como para el de los *cis*.

Estos resultados son bastante peores a los obtenidos con el mismo ligando en el líquido iónico [emim][OTf] comercial, y que los obtenidos con DAX(tBu) en [bmim][PF<sub>6</sub>], además éste último catalizador era recuperable mientras que el de Cu-DiBox(tBu) no lo es. El hecho de que el sistema catalítico con DAX(tBu) fuera recuperable y el que tiene DiBox(tBu) no lo sea puede deberse a que la capacidad coordinativa de los ligandos de tipo azabis(oxazolina), como hemos visto anteriormente, es mayor que la de los ligandos de tipo bis(oxazolina) siendo este hecho más notable con los ligandos con sustituyentes más voluminosos, como ocurre con el *terc*-butilo.<sup>142</sup> Debido a eso se produce una pérdida de ligando DiBox(tBu) en el proceso de recuperación, lo que

<sup>142</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Reiser O.; Socuéllamos A.; Werner H. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2997.

se prueba con la pérdida sucesiva de exceso enantiomérico a lo largo de las recuperaciones, hecho que no ocurría en el caso de DAX(tBu).

A pesar de estos resultados con DiBox(tBu) se decidió también estudiar el comportamiento del resto de nuevos ligando ditópicos basados en unidades bis(oxazolina) (DiBox) en el líquido iónico [bmim][PF<sub>6</sub>].

*Tabla 3.20:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DiBox(iPr) en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	--	51	65/35	87	62
Box(iPr)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	53	70/30	72	63
DiBox(iPr)	1	37	55/45	49	56
	2	58	56/44	57	55
	3	54	55/45	55	54
	4	61	56/44	47	53
	5	52	55/45	49	53
	6	45	55/45	57	51
	7	58	56/44	63	46
	8	53	56/44	45	45
	9	49	56/44	43	42

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Se puede ver en la Tabla 3.20 que con el complejo con el ligando box(iPr)Me<sub>2</sub> se obtiene un valor de rendimiento del 51%, la diastereoselectividad es del 65/35. La enantioselectividad obtenida es buena, un 87% ee para el diastereómero *trans* y un 62% ee para el *cis*, con valores no tan altos como en el caso de box(tBu)-Me<sub>2</sub>, como es lo habitual, pero sí como los valores obtenidos con box(iPr)-Me<sub>2</sub> en diclorometano como disolvente, con una enantioselectividad *trans* incluso ligeramente superior.

Con el complejo con el ligando ditópico DiBox(iPr) puede verse que los resultados obtenidos son inferiores a los obtenidos con Cu-box(iPr)-Me<sub>2</sub>, en el primer ciclo el rendimiento baja hasta el 37%, la relación *trans/cis* se queda en un 55/45 y la enantioselectividad, tanto para el diastereómero *cis* como para el *trans*, no supera el valor de 55% ee. El descenso de los valores de enantioselectividad es más acusado para el diastereómero *trans* (87% ee → 49% ee) que para el *cis* (62% ee → 56% ee).

La recuperación del catalizador es posible durante al menos nueve ciclos de reacción, y aunque los resultados no son tan buenos como los que se obtienen para el complejo con el ligando monotópico, éstos mantienen valores similares a lo largo de todas las recuperaciones, como ocurría en el caso de la DiBox(iPr) en [emim][OTf] comercial. La recuperación del catalizador en este caso es mejor que la obtenida con el complejo con el ligando DiBox(tBu), esto puede

deberse a la diferente constante de complejación que presentan ambos, en el caso de Cu-DiBox(iPr) es mayor, debido a que los sustituyentes isopropilo son menos voluminosos, por lo que la extracción de ligando a lo largo de los sucesivos ciclos es menor, haciendo que la recuperación del catalizador sea más eficaz.

En este caso, con [bmim][PF<sub>6</sub>] se probaron también en la reacción de ciclopropanación los complejos con los ligandos ditópicos DiBox(Ph) y DiBox(In). Los resultados se muestran en la Tablas 3.21 y 3.22.

*Tabla 3.21:* Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DiBox(Ph) en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(Ph)-Me <sub>2</sub>	--	56	74/26	70	48
Box(Ph)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	33	71/29	54	42
DiBox(Ph)	1	44	70/30	55	47
	2	58	67/33	56	43
	3	54	66/34	50	38
	4	54	64/36	50	34
	5	58	63/37	45	30
	6	54	62/38	28	32
	7	57	62/38	24	26
	8	59	61/39	24	25

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Con el complejo Cu-box(Ph)-Me<sub>2</sub> se obtienen resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad moderados (Tabla 3.21), ligeramente superiores a los que se obtienen con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente. Con el complejo con DiBox(Ph), aunque el rendimiento se mantiene en valores similares, la diastereoselectividad y la enantioselectividad van disminuyendo a lo largo de los diferentes ciclos. La disminución es más acusada en el diastereómero *trans*, pasando de un 70% ee para el complejo con box(Ph)-Me<sub>2</sub> a un 55% ee con DiBox, obteniéndose valores más parecidos a los obtenidos cuando el disolvente es diclorometano.

Tabla 3.22: Resultados de la reacción de ciclopropanación con Cu-DiBox(Ind) en [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>a</sup>

LIGANDO	CICLO	% Rto. <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i>	% ee <i>trans</i> <sup>b</sup>	% ee <i>cis</i> <sup>b</sup>
Box(Ind)-Me <sub>2</sub>	--	52	56/44	78	78
Box(Ind)-Me <sub>2</sub> <sup>c</sup>	--	86	62/38	76	78
DiBox(Ind)	1	51	50/50	80	85
	2	50	49/51	85	84
	3	52	49/51	78	83
	4	37	56/44	64	73
	5	59	49/51	63	70
	6	59	50/50	63	72
	7	54	52/48	61	69
	8	55	52/48	58	68
	9	56	52/48	54	63
	10	63	52/48	60	62
	11	59	52/48	52	57

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: Estireno (1 eq.), diazoacetato de etilo (1 eq.), L-CuCl (1 mol%), [bmim][PF<sub>6</sub>] 0,5 mL, temperatura ambiente.

<sup>b</sup> Rendimiento y selectividad determinados por cromatografía de gases (columnas de metil silicona y Cyclodex-β). *trans-R*-ciclopropano y *cis-R*-ciclopropano son los isómeros mayoritarios. <sup>c</sup> Reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Con el complejo Cu-box(Ind)-Me<sub>2</sub> se obtiene un rendimiento moderado, una diastereoselectividad bastante baja, pero la enantioselectividad tanto *trans* como *cis* es muy buena con valores comparables a los obtenidos con el mismo complejo en diclorometano.

Con el complejo con DiBox(Ind), al contrario de lo que ocurría con el resto de ligandos DiBox, los resultados son ligeramente mejores a los obtenidos con el complejo con el ligando monotópico. Además, los buenos resultados de enantioselectividad se mantienen durante tres ciclos de reacción, a partir del cuarto empiezan a caer paulatinamente. Por otro lado, el rendimiento y la relación *trans/cis* se mantienen constantes a lo largo de al menos once ciclos.

Los resultados obtenidos con el complejo con el ligando ditópico DiBox(Ind) son los mejores para los ligandos de tipo bis(oxazolina). Sin embargo, la recuperabilidad con este tipo de sistemas catalíticos no es la óptima ya que en todos los casos estudiados los resultados empeoran a lo largo de las recuperaciones, manteniéndose en los mejores casos durante cuatro ciclos catalíticos.

### 3.3.- CONCLUSIONES

- Los ligandos politópicos sintetizados se han utilizado complejados con cobre como catalizadores recuperables en la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo, utilizando la estrategia de “*liberación y captura*” basada en la formación de polímeros de coordinación al final de la reacción. Los mejores resultados se han obtenido con el complejo tetratópico Cu-click-QAX(tBu), la recuperación del catalizador ha sido posible durante al menos 20 ciclos catalíticos alcanzándose en todos ellos resultados excelentes tanto de rendimiento como de enantioselectividad.
- En el caso de los líquidos iónicos podemos concluir que la naturaleza del líquido iónico utilizado para inmovilizar el complejo catalítico es determinante para los resultados de la reacción (rendimiento y enantioselectividad) y para la recuperación del catalizador.
  - [emim][OTf] comercial es completamente inadecuado para la preparación de catalizadores recuperables bifásicos para la reacción de ciclopropanación. Sin embargo, [emim][OTf] obtenido sintéticamente presentó muchas mejores propiedades, haciendo posible la recuperación del catalizador durante al menos 14 ciclos catalíticos con excelentes resultados.
  - [bmim][PF6] comercial mostró un comportamiento mejor que [emim][OTf] comercial, pero los resultados obtenidos con este líquido iónico y los complejos con los ligandos ditópicos fueron aún mucho peores a los obtenidos con [emim][OTf] sintetizado.
- Al contrario de lo que pensábamos, el uso de complejos ligandos ditópicos-cobre inmovilizados en líquidos iónicos no mejoró la recuperabilidad del catalizador. Se observa un continuo descenso de la enantioselectividad a lo largo de las recuperaciones, debido probablemente a la extracción de ligando durante el tratamiento de la reacción.



# CAPÍTULO 4:

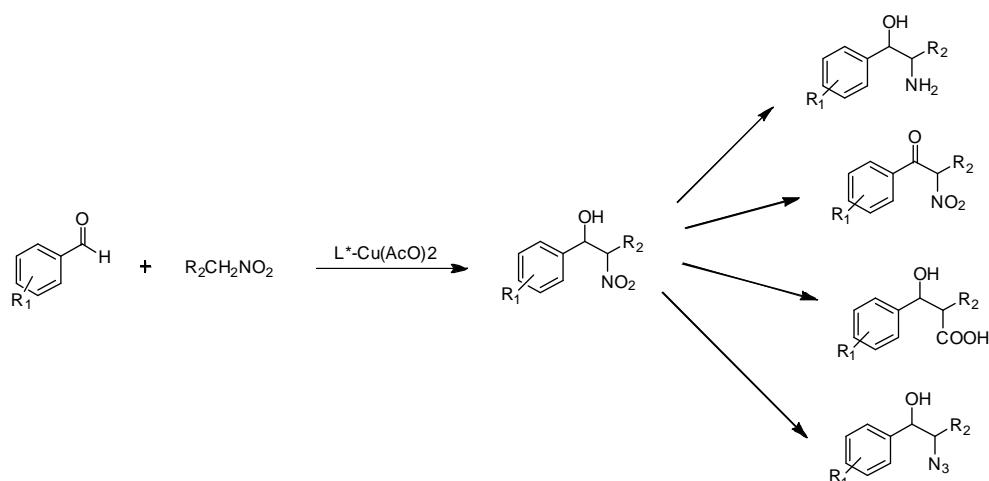
## REACCIÓN DE HENRY



## 4.1.-ANTECEDENTES

### 4.1.1.- CATÁLISIS HOMOGENEA

La reacción nitroaldólica o reacción de Henry, descrita por primera vez por L. Henry en 1895,<sup>179</sup> es un proceso en el que tiene lugar la formación de un enlace carbono-carbono entre un anión nitronato y un carbonilo de aldehído o de cetona. Su empleo en síntesis orgánica no ha dejado de crecer desde su descubrimiento, siendo un proceso clave en la síntesis de importantes compuestos orgánicos dado que combina la facilidad de formar enlaces carbono-carbono de la reacción aldólica, con la versatilidad que tiene el grupo nitro para ser transformado en alguno de los muchos grupos funcionales que se pueden generar a partir de él. En la reacción de Henry primeramente se obtiene un 1,2-nitroalcohol, el cual puede ser transformado en gran variedad de grupos funcionales: amina, carbonilo, carboxilo, azida, etc. (Esquema 4.1).<sup>180</sup> En muchas de esas transformaciones, los centros estereogénicos formados en la reacción de adición se mantienen, así que la versión enantioselectiva de la reacción de Henry, desarrollada mediante el uso de catalizadores quirales,<sup>181,182</sup> resulta de gran utilidad para acceder a una gran variedad de compuestos enantioméricamente puros.



**Esquema 4.1:** Reacción de Henry y posibilidades de aplicabilidad de la misma.

Aunque se ha descrito el uso de organocatalizadores en esta reacción,<sup>183,184</sup> la mayoría de los catalizadores quirales utilizados están basados en complejos de coordinación de metales de transición o lantánidos con ligandos quirales.<sup>181,182,185</sup> Pueden encontrarse ejemplos recientes en

<sup>179</sup> Henry, L. "Nitro-Alcohols" C. R. Hebb. *Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.

<sup>180</sup> Shvekhheimer, M. C. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 35.

<sup>181</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5442.

<sup>182</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.

<sup>183</sup> Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 593.

<sup>184</sup> Alvarez-Casao, Y.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R. P. *Symmetry* **2011**, 3, 220.

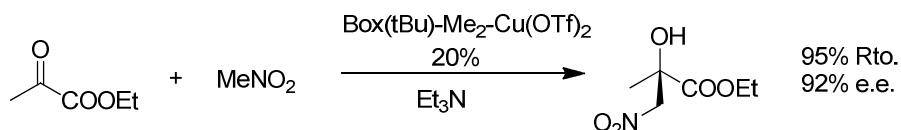
<sup>185</sup> Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. *Synlett* **2011**, 1195.

los que se usan lantánidos,<sup>186</sup> cinc,<sup>187,188</sup> cobalto<sup>189,190</sup> o cromo,<sup>191,192</sup> pero indudablemente el cobre continúa siendo el metal preferido.<sup>185,193,194,195,196</sup>

Desde el trabajo que realizaron Jørgensen<sup>197,198</sup> y Evans,<sup>199</sup> los ligandos quirales más utilizados para la reacción de Henry son los basados en unidades bis(oxazolina) debido a su fácil disponibilidad y a los buenos resultados obtenidos en muchas reacciones catalíticas.<sup>200,201,202</sup>

Jørgensen y colaboradores describieron en 2002 la reacción de Henry entre nitrometano y varios  $\alpha$ -cetoésteres.<sup>198</sup> Como catalizador utilizaron el complejo box(tBu)-Me<sub>2</sub>-Cu(OTf)<sub>2</sub>, añadiendo Et<sub>3</sub>N como base al medio de reacción en cantidades catalíticas (Esquema 4.2).

Con el sustrato 2-oxopropanoato de etilo describieron un 95% de rendimiento y un 92% de exceso enantiomérico, utilizando un 20% mol de catalizador.



**Esquema 4.2:** Reacción de Henry utilizada por Jørgensen y colaboradores.

Evans y colaboradores, por su parte, llevaron a cabo en 2003 la reacción de Henry entre varios aldehídos aromáticos o alifáticos y nitrometano, utilizando por primera vez la sal de cobre con el ión acetato.<sup>199</sup> De este modo no era preciso utilizar una base adicional, ya que el ión acetato era capaz de desprotonar el nitrometano y promover así la reacción. Como ligando quiral unido al Cu(AcO)<sub>2</sub> utilizaron de nuevo las bis(oxazolinas), siendo la que tiene indano como sustituyente la que forma el complejo que mejores resultados proporciona (Esquema 4.3).

<sup>186</sup> Bhatt, A. P.; Pathak, K.; Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Khan, N.-U. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Catal. A* **2006**, 244, 110.

<sup>187</sup>Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 861.

<sup>188</sup> Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7373.

<sup>189</sup> Park, J.; Lang, K.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J Am Chem Soc* 2008, 130, 16484.

<sup>190</sup> Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeda, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, 1947.

<sup>191</sup> Kowalewski, R.; Kwiatkowski, R.; Skarlicki, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *74*, 752.

Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarzewski, J.; Jurczak, J. *J. Org.* 1992, 57, 221-226.

<sup>192</sup> Zulauf, A.; Mellah, M.; Schulz, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242.

<sup>185</sup> Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. *Synlett* **2011**, 119.

<sup>193</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**,

<sup>194</sup> Xu, H.; Wolf, C. *Synlett* **2010**, 2765.

<sup>195</sup> Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588.

<sup>196</sup> Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Šimůnek, P.; Sedlák, M. *J. Org. Chem.*

<sup>197</sup> Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222.

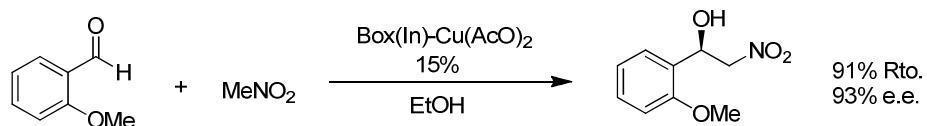
<sup>198</sup> Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875.  
<sup>199</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*,

12692.

<sup>200</sup> McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

<sup>201</sup> Desimoni G · Faita G · Jørgensen K A *Chem Rev* 2006

Con este catalizador y *o*-anisaldehído como sustrato describieron un 91% de rendimiento y un 93% de exceso enantiomérico. De nuevo la cantidad necesaria de catalizador era algo elevada, ya que utilizaron una proporción del 15%.



**Esquema 4.3:** Reacción de Henry utilizada por Evans y colaboradores.

#### 4.1.2.- CATALISIS HETEROGÉNEA

Como hemos visto hay varios ejemplos con buenos resultados para la reacción de Henry utilizando catalizadores homogéneos, pero el empleo de estos catalizadores, como ya se ha comentado en otros apartados de esta memoria, presenta importantes inconvenientes. Es por esto por lo que para esta reacción también se han descrito una amplia lista de sistemas catalíticos heterogéneos enantioselectivos recuperables.

Para hacer una revisión general de los tipos de catalizadores utilizados nos basaremos en las técnicas empleadas para heterogeneizar el catalizador, haciendo una primera clasificación según la interacción catalizador-soporte.

##### 4.1.2.1.- INMOVILIZACIÓN COVALENTE DEL CATALIZADOR

Esta estrategia es la más ampliamente utilizada, y consiste en la formación de un enlace covalente entre el ligando quiral y el soporte elegido. La ventaja más importante de este tipo de inmovilización es la gran estabilidad del enlace soporte-ligando, ya que al tratarse un enlace covalente, un enlace fuerte, la posibilidad de *leaching* de ligando, la parte más costosa y difícil de obtener en nuestro caso, es bastante improbable. Por otro lado, también presenta importantes desventajas, la primera de ellas es la necesidad de modificar covalentemente el ligando quiral, lo que en algunas ocasiones no es evidente. La segunda desventaja es la posibilidad de cambio de selectividad del catalizador, al provocar en el ligando quiral una modificación, en algunas ocasiones podemos tener cambio de selectividad lo que pueden hacer que los resultados obtenidos sean diferentes, y en la mayoría de los casos peores, que los obtenidos con los complejos homólogos en fase homogénea.

###### 4.1.2.1.1.- Anclado en polímeros

En la bibliografía hay pocos ejemplos de utilización de catalizadores anclados en polímeros en la reacción de Henry. En 2008 Wu y colaboradores prepararon un catalizador sólido aquiral mediante la inmovilización de una diamina sobre un material orgánico mesoporoso.<sup>203</sup> Este catalizador lo probaron en la reacción de Henry entre numerosos aldehídos y nitroetano. En el mejor de los casos consiguieron llevar a cabo 7 recuperaciones del catalizador, obteniendo en todos los ciclos rendimientos superiores al 90%.

Más recientemente, Maggi y colaboradores han desarrollado un catalizador heterogéneo quiral usando bis(oxazolinas) soportadas sobre poliestireno,<sup>204</sup> que se obtienen mediante la copolimerización de la box funcionalizada con estireno y divinilbenceno. Este sistema catalítico lo han utilizado en la reacción de Henry entre *p*-clorobenzaldehído y nitrometano, obteniendo

---

<sup>203</sup> Yan, S.; Gao, Y.; Xing, R.; Shen, Y.; Liu, Y.; Wu, P.; Wu, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6294.

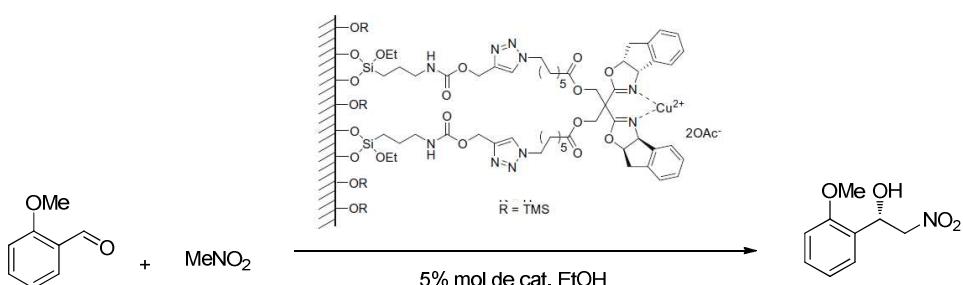
<sup>204</sup> Maggi, R.; Lanari, D.; Oro, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5551.

enantioselectividades por encima del 85% y rendimientos superiores al 90% durante 5 ciclos de reacción.

#### 4.1.2.1.2.- Anclado en sólidos inorgánicos

Siguiendo la estrategia de inmovilización por formación de enlaces covalentes hay varios ejemplos utilizando sílice como soporte.<sup>205,206</sup> En estos ejemplos los resultados de enantioselectividad obtenidos son entre malos y moderados, y sólo se llevaron a cabo cuatro ciclos catalíticos de reacción (tres recuperaciones por lo tanto). En el primer caso,<sup>205</sup> sólo se consigue el 65% ee a -44 °C, mientras que en el segundo,<sup>206</sup> se obtienen altas enantioselectividades, pero sólo cuando se utiliza el 10% mol de catalizador y el 25% mol de un aditivo quiral en fase homogénea, lo que hace menos atractivo el procedimiento catalítico y la recuperación posterior del catalizador.

En otro trabajo, publicado por Kim y colaboradores, se describe la inmovilización de bis(oxazolinas) quirales covalentemente sobre partículas separables magnéticamente de sílice mesoporosa mesocelular ordenada jerárquicamente (los autores las nombran como H-HMMS).<sup>207</sup> Este sólido se utiliza como catalizador enantioselectivo en la reacción de Henry entre aldehídos aromáticos y nitrometano, obteniéndose buenos resultados tras 60 horas de reacción (Esquema 4.4). Gracias a las propiedades magnéticas del catalizador, éste puede recuperarse y reutilizarse durante 5 ciclos catalíticos sin pérdida de propiedades.



**Esquema 4.4:** Catalizador desarrollado por Kim y colaboradores aplicado a la reacción de Henry.

<sup>205</sup> Bhatt, A. P.; Pathak, K.; Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Khan, N. U. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Catal. A* **2006**, 244, 110.

<sup>206</sup> Mayani, V. J.; Abdi, S. H. R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. U. H.; Das, A.; Bajaj, H. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6191.

<sup>207</sup> Lee, J. -M.; Kim, J.; Shin, Y.; Yeom, C. -E.; Lee, J. E.; Hyeon, T.; Kim, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 285.

#### 4.1.2.2.- INMOVILIZACIÓN NO COVALENTE DEL CATALIZADOR

Como hemos mencionado anteriormente, el anclado covalente de un catalizador a un soporte implica la modificación del ligando quiral, lo que puede suponer un muy importante esfuerzo sintético. Para facilitar la preparación de los catalizadores, y evitar los inconvenientes en la selectividad que puedan causar la modificación de éstos se ha desarrollado la inmovilización no covalente.

A continuación haremos una revisión de varios ejemplos encontrados en la bibliografía en los que se utilizan catalizadores inmovilizados no covalentemente. Los clasificaremos, según la fase en la que se encuentren catalizador y reactivos, en sistemas líquido/líquido y sistemas sólido/líquido.

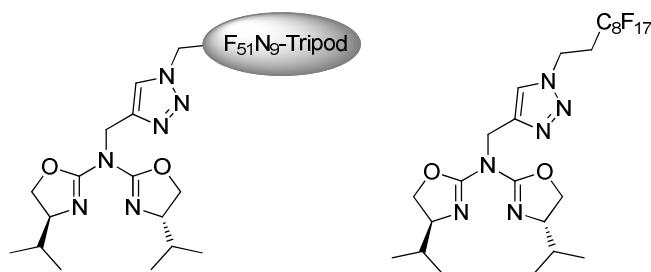
##### 4.1.2.2.1.- Sistemas líquido/líquido

En este tipo de sistemas, catalizador y reactivos/productos se encuentran en dos fases inmiscibles entre sí.

###### 4.1.2.2.1.1.- Líquidos fluorosos

En el caso de los sistemas en los que se usan líquidos fluorosos el catalizador se encontraría en la fase del líquido fluoroso, y los reactivos en la otra fase de líquido orgánico inmiscible con ésta.

El principal problema que presenta este tipo de sistemas es la baja solubilidad de los complejos catalíticos en los líquidos fluorosos. Para solucionar este problema Reiser y colaboradores han desarrollado un catalizador de tipo azabis(oxazolina)-cobre en el que el ligando ha sido modificado con cadenas fluoradas para mejorar la solubilidad del complejo en la fase fluorosa (Figura 4.1).<sup>208</sup>



**Figura 4.1:** Ligandos quirales con cadenas fluoradas utilizados por Reiser y colaboradores.

<sup>208</sup> Rasappan, R.; Olbrich, T.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1961.

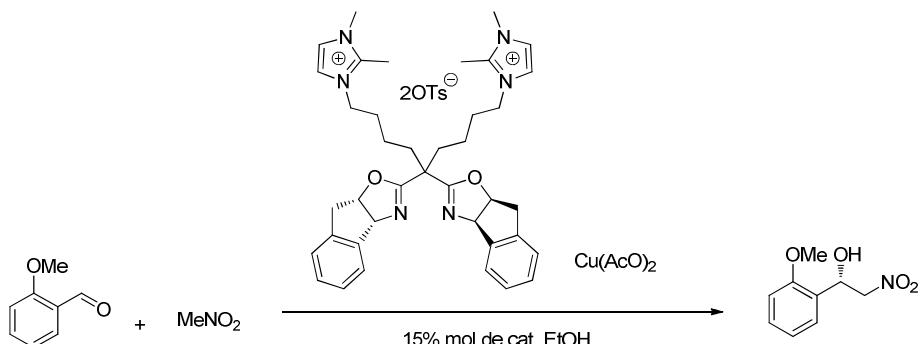
Con este sistema se han llevado a cabo cuatro ciclos catalíticos de la reacción de Henry entre benzaldehído y nitrometano, con una continua pérdida de la enantioselectividad a lo largo de las recuperaciones (de 90% ee en el primer ciclo a 72% ee en el cuarto). El principal inconveniente de este catalizador es que no se evita el paso de modificación sintética del ligando quiral, una de las ventajas a priori que poseen las inmovilizaciones no covalentes del catalizador.

#### 4.1.2.2.1.2.- Líquidos iónicos

Con los líquidos iónicos no existe el problema de la baja solubilidad de los complejos, por esto son los sistemas bifásicos más ampliamente usados. Para la reacción de Henry se han descrito varios ejemplos utilizando este tipo de sistemas catalíticos.

Por ejemplo, el uso de un complejo diamina-Cu(OAc)<sub>2</sub> en el líquido iónico [emim][BF<sub>4</sub>] ha permitido llevar a cabo cinco ciclos catalíticos con un 80% de rendimiento y un 88% de ee a 0 °C y usando un 12% de catalizador.<sup>209</sup>

Sin embargo, los mejores resultados han sido descritos recientemente utilizando bis(oxazolinas) con anillos imidazolio covalentemente unidos al puente metileno.<sup>210,211</sup> En este caso se llevaron a cabo 12 ciclos catalíticos, en el mejor de los casos, a 0 °C utilizando un 14% de catalizador. Las enantioselectividades se mantienen alrededor del 90% y los rendimientos alrededor del 50% (Esquema 4.5). De nuevo, este procedimiento requiere la modificación covalente del ligando original.



**Esquema 4.5:** Reacción de Henry catalizada por el complejo con bis(oxazolina) con anillos imidazolio.

<sup>209</sup> Khan, N. U. H.; Prasetyanto, E. A.; Kim, Y. K.; Ansari, M. B.; Park, S. E. *Catal. Lett.* **2010**, *140*, 189.

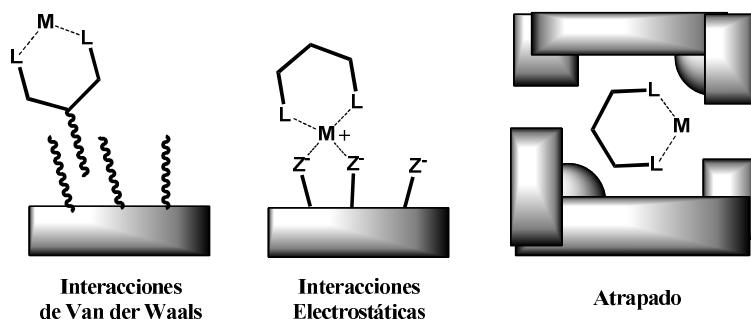
<sup>210</sup> Zhou, Z. M.; Li, Z. H.; Hao, X. Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. Q.; Sun, W. W.; Cao, D.; Wang, J. L. *Org. Biomed. Chem.* **2012**, *10*, 2113.

<sup>211</sup> Li, Z. H.; Zhou, Z. M.; Hao, X. Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. Q.; Sun, W. W.; Cao, D.; *App. Catal. A* **2012**, *425*, 28.

#### 4.1.2.2.2.- Sistemas sólido/líquido

La inmovilización del catalizador mediante interacciones no covalentes sobre sólidos ha sido ampliamente utilizada, hay numerosos sólidos en los que se puede llevar a cabo la inmovilización del catalizador siguiendo esta estrategia: arcillas, sílices modificadas, polímeros orgánicos, zeolitas, etc.

Los ejemplos encontrados en la bibliografía de catalizadores inmovilizados no covalentemente sobre sólidos, aplicados a la reacción de Henry, son, sin embargo, muy escasos. De forma general, estos métodos de inmovilización se clasifican según las interacciones presentes entre catalizador y soporte. En la Figura 4.2 se muestra un esquema con las posibles interacciones.

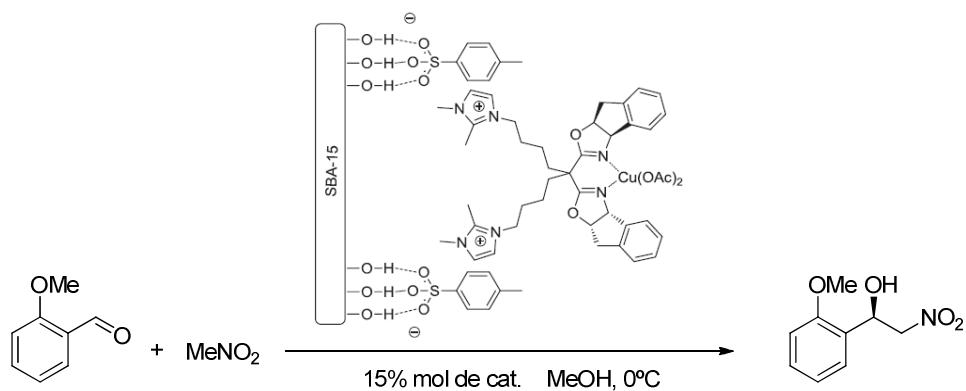


**Figura 4.2:** Clasificación de los métodos de inmovilización no covalentes.

El único ejemplo encontrado en el que la reacción enantioselectiva de Henry es catalizada por un complejo metálico quiral inmovilizado no covalentemente sobre un soporte sólido es el descrito por Zhang y colaboradores.<sup>212</sup> Los autores inmovilizaron la bis(oxazolina) modificada en el puente con anillos imidazolio, mencionada en el apartado anterior,<sup>211</sup> sobre un sólido mesoporoso, el SBA-15. El contraanión de los grupos imidazolio, el *p*-toluensulfonato, interacciona con los silanoles del soporte mediante puentes de hidrógeno, mientras que la bis(oxazolina) queda fijada por las interacciones de los pares iónicos tosilato-imidazolio (Esquema 4.6). Con este sólido llevaron a cabo la reacción enantioselectiva de Henry entre *o*-anisaldehído y nitrometano, obteniendo rendimientos del 58% y enantioselectividades del 92%. Además, el catalizador puede ser recuperado por filtración y reutilizado durante 7 ciclos sin pérdida ni de rendimiento ni de enantioselectividad.

<sup>212</sup> Li, Z. -H.; Zhou, Z. -M.; Hao, X. -Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. -Q. *Chirality* **2012**, 24, 1092.

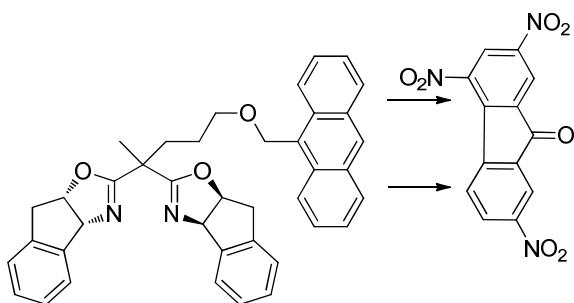
<sup>211</sup> Li, Z. H.; Zhou, Z. M.; Hao, X. Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. Q.; Sun, W. W.; Cao, D.; *App. Catal. A* **2012**, 425, 28.



**Esquema 4.6:** Catalizador y reacción utilizadas por Zhang y colaboradores.

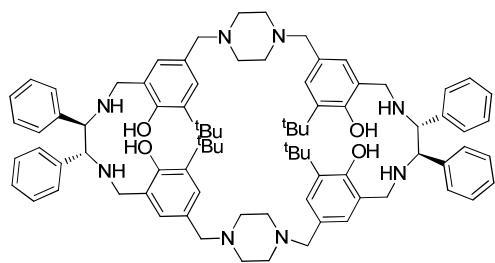
#### 4.1.3.- PRECIPITACIÓN SELECTIVA DEL CATALIZADOR

La última estrategia descrita para el reciclado del catalizador es la precipitación selectiva, esta estrategia consiste en el uso de catalizadores homogéneos que al terminar la catálisis son precipitados utilizando diferentes técnicas lo que permite separarlos como se hace con los catalizadores heterogéneos. Por ejemplo, Schulz y colaboradores han descrito la precipitación del catalizador por formación de aductos de transferencia de carga (Figura 4.3).<sup>213</sup> De esta manera llevan a cabo hasta siete ciclos de reacción, aunque la enantioselectividad y la actividad disminuyen con las sucesivas recuperaciones, pasando del 81% de rendimiento en 24 h en el primer ciclo al 59% de rendimiento en 120 h en el último, lo cual indica que la precipitación del catalizador no es total.



**Figura 4.3:** Ligando de transferencia de carga utilizado por Schulz y colaboradores.

Recientemente Kureshy y col. han descrito un catalizador recuperable por simple cambio de disolvente de reacción.<sup>214</sup> Se trata de un ligando quiral salen macrocíclico dimérico (Figura 4.4), el cual, complejado con Cu(AcO)<sub>2</sub>, permite llevar a cabo la reacción de Henry entre varios aldehídos y nitrometano o nitropropano. En el mejor de los casos el catalizador puede ser recuperado hasta en 8 ciclos de reacción con rendimientos por encima del 90% y enantioselectividades de más del 95% en todos los casos. La recuperación del catalizador se produce por cambio de disolvente de reacción: al adicionar hexano el catalizador precipita y los productos pueden ser extraídos fácilmente.



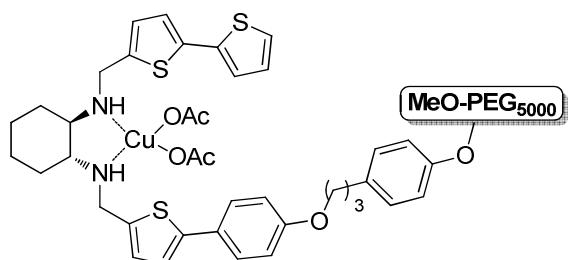
**Figura 4.4:** Esquema del ligando quiral utilizado por Kureshy y colaboradores.

<sup>213</sup> Didier, D.; Magnier-Bouvier, C.; Schulz, E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1087.

<sup>214</sup> Das, A.; Kureshy, R. I.; Prathap, K. J.; Choudhary, M. K.; Rao, G. V. S.; Khan, N.-u.H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *App. Cat. A, General*, **2013**, 459, 97.

#### 4.1.3.1.- POLÍMEROS SOLUBLES

Bandini y colaboradores han desarrollado un catalizador quiral  $C_1$ -simétrico unido a PEG (Polietilenglicol) (Figura 4.5).<sup>215</sup> Este catalizador se encuentra disuelto durante la reacción, y al concluir la misma, puede ser precipitado mediante la eliminación del disolvente de reacción y del exceso de nitrometano a presión reducida, y posterior adición de Et<sub>2</sub>O. Siguiendo esta metodología los autores han llevado a cabo la reacción de Henry entre benzaldehído y nitrometano, utilizando un 5% de catalizador, durante 5 ciclos de reacción. El % ee se mantiene constante a lo largo de las recuperaciones por encima del 85%, pero el rendimiento, aunque en los tres primeros ciclos es superior al 90%, en los siguientes disminuye, alcanzando en el quinto valores del 75%.

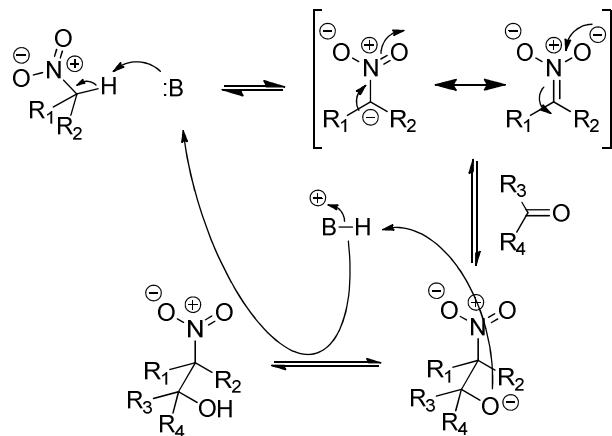


**Figura 4.5:** Catalizador quiral unido a PEG desarrollado por Bandini y colaboradores.

<sup>215</sup> Bandini, M.; Benaglia, M.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2151.

#### 4.1.4.- MECANISMO DE LA REACCIÓN

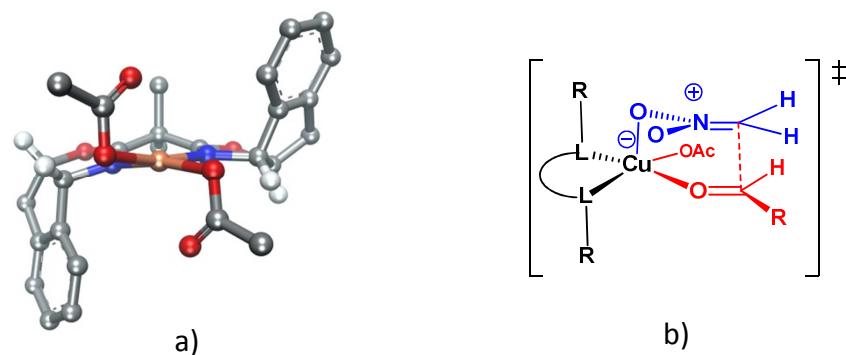
La reacción de Henry es una reacción Nitroaldólica, que transcurre por un mecanismo de eliminación E<sub>1</sub>BC, en el que el intermedio es un carbanión. El esquema general por el que transcurre la reacción se presenta en el esquema 4.7:



**Esquema 4.7:** Mecanismo de la reacción de Henry.

Aunque este mecanismo general está ampliamente aceptado, la deducción de un mecanismo que permita predecir el sentido de la inducción asimétrica entraña ciertas dificultades. Evans y colaboradores consiguieron obtener una estructura monocristalina del complejo que utilizaban para llevar a cabo la catálisis (*box*(In)-Cu(AcO)<sub>2</sub>)<sup>199</sup> observaron que presentaba una geometría plano-cuadrada con los contraíones acetato orientado hacia las posiciones vacantes apicadas (Figura 4.6.a). Con esta información, proponían que al producirse la coordinación de los dos reactivos al metal se obtendría un estado de transición en el que la estructura alrededor del cobre era de pirámide de base cuadrada (Figura 4.6.b).

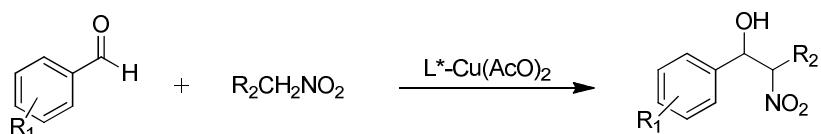
<sup>199</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692.



**Figura 4.6:** a) Estructura del complejo Cu(AcO)<sub>2</sub>-box(Ind)-Me<sub>2</sub> determinada por DRX. b) Estructura de transición de pirámide pentacoordinada propuesta por Evans y colaboradores.

## 4.3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los nuevos ligandos politópicos sintetizados se han probado en la reacción de Henry entre aldehídos aromáticos y nitroderivados (Esquema 4.8). El porcentaje de catalizador utilizado es del 5% molar.



**Esquema 4.8:** Reacción de Henry utilizada en este trabajo.

### 4.3.1.- PREPARACIÓN DE LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

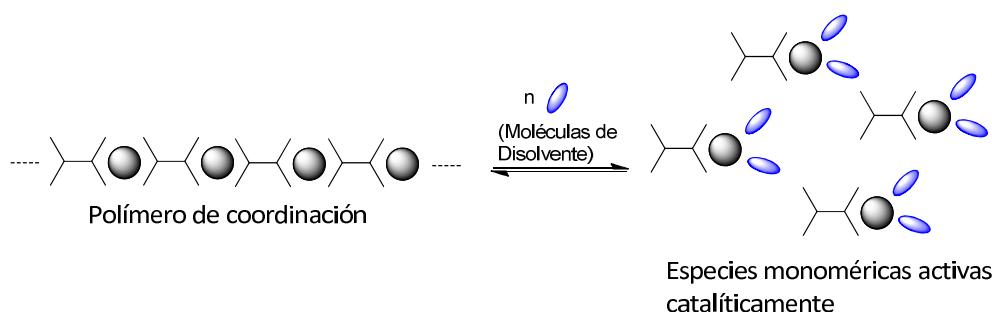
Como sal metálica se ha utilizado Cu(OAc)<sub>2</sub> por los buenos resultados obtenidos en la reacción nitroaldólica.<sup>199</sup> El ión acetato propicia la desprotonación de los nitroalcanos por lo que no es necesario utilizar una base adicional evitando de esta forma, que se produzcan interferencias en la precipitación del catalizador. Además, el acetato como contraión no tiene una capacidad de coordinación tan fuerte como por ejemplo el ión cloruro, que podría impedir el ensamblaje de los ligandos ditópicos al cobre y por lo tanto impedir la formación del polímero de coordinación.

Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, de nuevo en este caso deberemos prestar atención a la estequiometría metal-ligando politópico, la cual será 1:1 en el caso de los ligandos ditópicos, 3:2 en el caso de los tritópicos y 1:2 con los tetratópicos.

<sup>199</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692.

#### 4.3.2.- CONDICIONES DE REACCIÓN

Según el mecanismo de la reacción de Henry ésta requiere de un disolvente coordinante para estabilizar el anión que se forma durante el proceso. Además al usar nuestros sistemas catalíticos basados en polímeros de coordinación también es necesario la presencia de moléculas coordinantes para que se coordinen al cobre, desplazando uno de los dos ligandos y así desensamblar el polímero de coordinación, de tal forma que se liberen las especies monotópicos y que la reacción transcurra de forma homogénea (Figura 4.7).



**Figura 4.7:** Descoordinación del polímero de coordinación por acción de las moléculas de disolvente.

El disolvente coordinante en la reacción de Henry es un alcohol. El complejo catalítico se disuelve en dicho disolvente y a continuación se añaden los reactivos y la mezcla se mantiene agitando el tiempo correspondiente.

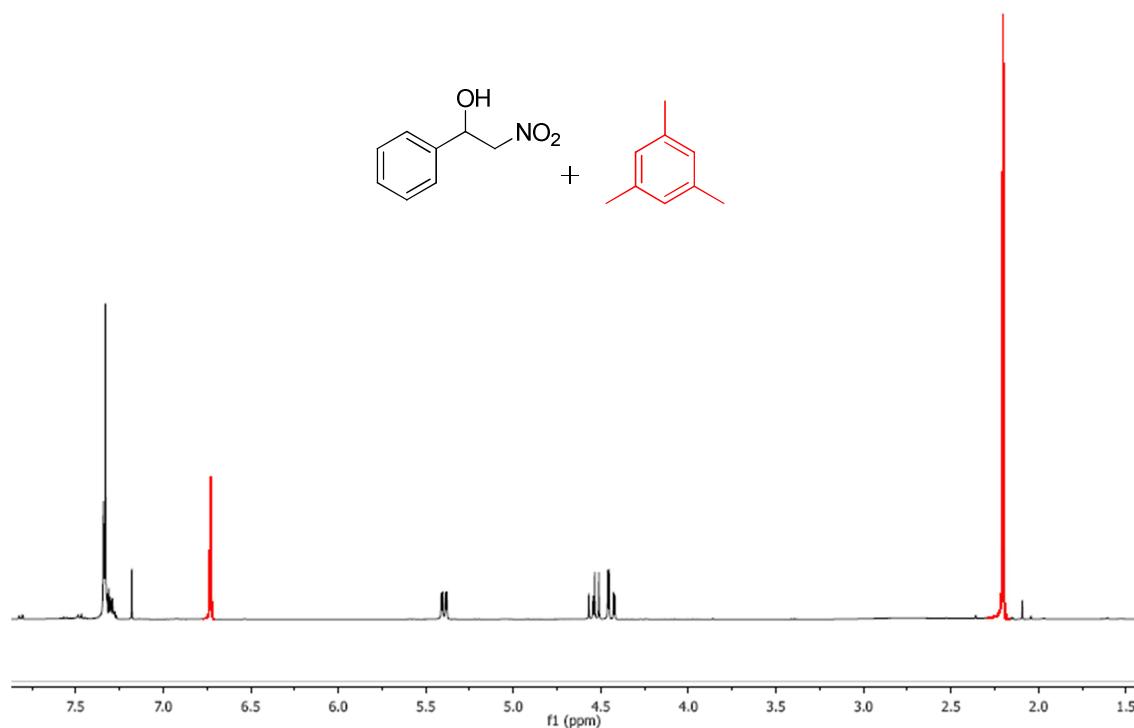
Una vez ha terminado la reacción catalizada por complejos de Cu-ligando multitópico, hay que realizar la recuperación del catalizador. Este proceso consiste primero en la evaporación del disolvente de reacción a presión reducida para evitar la presencia de moléculas coordinantes en el medio. A continuación se procede a la adición de un disolvente no coordinante lo que favorece la formación y precipitación del polímero de coordinación y solubiliza los productos y subproductos formados durante la reacción. Al principio se consideró que el hexano era el perfecto candidato ya que podía cumplir ambos requerimientos, sin embargo, parte de los reactivos permanecían junto con el catalizador ya que no eran extraídos debido a la solubilización parcial de los mismos en el hexano.

Se hicieron diferentes pruebas de solubilidad, se probaron otros disolventes poco coordinantes como el  $\text{Et}_2\text{O}$  o el  $\text{AcOEt}$  pero, aunque solubilizaban a los productos de reacción, eran capaces también de solubilizar parcialmente al catalizador y reducir de este modo el número de recuperaciones. Por esto se probaron mezclas en diferentes proporciones con hexano. Finalmente se eligió la proporción hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 como el disolvente de extracción ideal ya que, solubilizando perfectamente los reactivos y productos, mantiene una propiedades no-coordinantes adecuadas.

Tras la adición del disolvente de extracción seleccionado sobre el crudo de reacción, aparece un precipitado verde, consecuencia del ensamblaje de las especies monoméricas, es decir, debido a la formación del polímero de coordinación correspondiente. De este modo los productos pueden ser separados del catalizador tras centrifugación, por simple decantación. El procedimiento de extracción de los productos se realiza tres veces, se probó a hacer más ciclos de extracción pero se observó que se producía una extracción parcial del catalizador con un número superior a tres ciclos.

El catalizador, una vez han sido extraídos los productos, puede ser reutilizado en una reacción sucesiva mediante una nueva adición del disolvente coordinante de la reacción y reactivos. En presencia del disolvente coordinante el polímero vuelve a desensamblarse debido a la competitividad de las moléculas de disolvente con el ligando. De este modo, vuelve a ser catalíticamente activo.

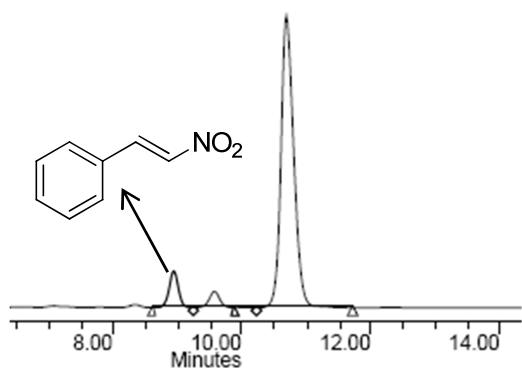
La determinación del rendimiento de la reacción se realiza por  $^1\text{H}$ -RMN utilizando mesitileno como patrón interno (Figura 4.8), se relaciona la señal del mesitileno a 6,8 ppm con la del protón CH-OH a 5,4 ppm. En algunas ocasiones también se ha obtenido el rendimiento aislado de la reacción, mediante la purificación del crudo por cromatografía en columna. Los resultados obtenidos por ambos métodos han sido equivalentes.



**Figura 4.8:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN tipo del producto de la reacción de Henry con mesitileno (rojo) utilizado para la determinación del rendimiento.

Para la determinación del exceso enantiomérico se utiliza HPLC con columnas quirales. Cada reacción estudiada necesitará de unas condiciones cromatográficas propias que se recogen

en el capítulo de parte experimental. En los cromatogramas de HPLC además de los picos correspondientes a los productos también se obtiene un pico debido al producto de deshidratación, el (2-nitrovinil)benceno (Figura 4.9). Debido a la alta conjugación de este producto y por lo tanto a la alta absorbancia en el detector UV, en algunas ocasiones la intensidad del mismo es bastante elevada, sin embargo en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, en el que también se aprecia este producto, se ha visto que siempre aparece en una proporción inferior al 5%.



**Figura 4.9:** Cromatograma de HPLC tipo de la reacción de Henry. Se ha señalado el producto de deshidratación.

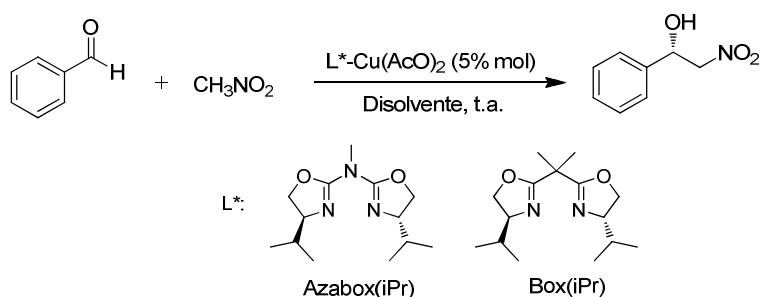
### 4.3.3.- RESULTADOS CATALÍTICOS

#### 4.3.2.1.- ESTUDIO DEL DISOLVENTE DE REACCIÓN

Como se ha comentado anteriormente, la reacción requiere de un disolvente coordinante, no sólo para favorecer la solvatación del anión de la sal metálica, sino también para hacer que el polímero de coordinación se disuelva y obtengamos las especies catalíticamente activas en fase homogénea.

La influencia del disolvente empleado se estudiará en la reacción entre benzaldehído y nitrometano con los ligandos monotópicos box(iPr) y azabox(iPr) se muestra en la Tabla 4.1:

*Tabla 4.1: Influencia del disolvente en la enantioselectividad de la reacción de Henry.<sup>a</sup>*



Ligando	Disolvente	% ee <sup>b</sup>
Azabox(iPr)	MeOH	70
Azabox(iPr)	EtOH	87
Azabox(iPr)	iPrOH	91
Box(iPr)	MeOH	65
Box(iPr)	EtOH	84
Box(iPr)	iPrOH	84

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), disolvente (2 mL), temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-2-nitro-1-fenileanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos.

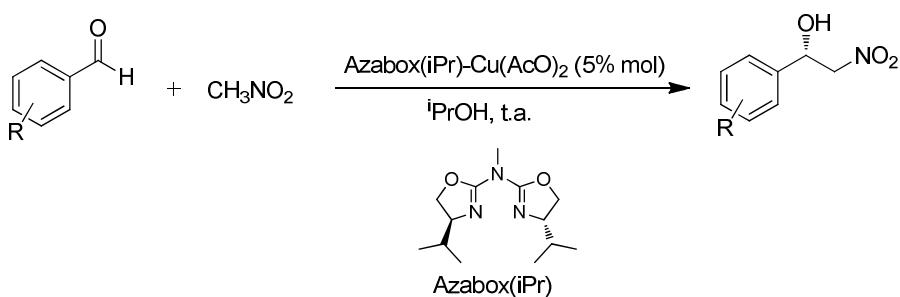
Como se puede apreciar en la Tabla 4.1 los mejores resultados de enantioselectividad se obtienen con EtOH e iPrOH, en algunos casos el aumento de enantioselectividad es de más del 20%, aunque con iPrOH se mejoran ligeramente al usar azabox(iPr). Por lo tanto, este último disolvente será utilizado a partir de ahora como disolvente de reacción.

El 91% ee con azabox(iPr) y el 84% ee con box(iPr) utilizando iPrOH como disolvente son resultados prometedores para la aplicación de los ligandos ditópicos y multitópicos homólogos a éstos en esta reacción.

#### 4.3.3.2.- EVALUACIÓN DE LOS ALDEHÍDOS DE PARTIDA

Antes de llevar a cabo las reacciones con los polímeros de coordinación como catalizadores se procedió a probar otros aldehídos aromáticos. Se examinaron aldehídos con distintos grupos que dan o que retiran densidad electrónica del anillo. Como catalizador de la reacción se utiliza el complejo azabox(iPr)-Cu(AcO)<sub>2</sub> ya que como hemos visto anteriormente es el que mejor selectividad presentaba (Tabla 4.2).

Tabla 4.2: Reacción de Henry entre nitrometano y varios aldehídos aromáticos.<sup>a</sup>



R	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
H	92	91
<i>o</i> -OMe	99	90
<i>p</i> -OMe	40	90
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	76	74
<i>p</i> -Cl	75	89
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	68	89

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 2 mL de iPrOH con disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando columnas quirales. (S)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos.

En la Tabla 4.2 podemos observar que en general se obtienen excesos enantioméricos de moderados a altos en todos los casos (74-91%).

En cuanto al rendimiento la posición del sustituyente en el anillo aromático presenta una clara influencia, el cambio de un grupo metoxi de la posición *ortho* a la *para* reduce el rendimiento del 99% al 40%. Sin embargo, como ocurre en estudios similares llevados a cabo por otros autores con aldehídos aromáticos sustituidos, no hay una explicación obvia para las fluctuaciones observadas.<sup>211,216,217</sup> Claramente no se trata de un efecto electrónico ya que los sustituyentes *p*-NO<sub>2</sub>, *p*-Me y *p*-OMe, conducen a peores resultados que el compuesto sin sustituir, el benzaldehído.

Las variaciones en la enantioselectividad parecen ser menos dependientes de la sustitución aromática. Sólo el derivado con *p*-NO<sub>2</sub> presenta una menor selectividad, un hecho que también ha sido observado en estudios similares.<sup>216</sup>

A la vista de los resultados que se obtuvieron en este estudio con los diferentes aldehídos, benzaldehído y *o*-anisaldehído fueron elegidos como sustratos para llevar a cabo los estudios catalíticos con los catalizadores basados en ligandos multitópicos quirales.

En todos los casos el producto *S* es el enantiómero mayoritario, este producto corresponde a la aproximación preferida del nitrocompuesto a la cara *Re* del aldehído (Figura 4.10). Esta teoría está en línea con estudios previos realizados con catalizadores similares<sup>199, 193,212</sup> y se puede racionalizar asumiendo un estado de transición del cobre de pirámide penta-coordinada, siguiendo la propuesta hecha por Evans<sup>199</sup> en la que las estructuras de transición con las menores interacciones estéricas entre el nitrocompuesto y el sustituyente del anillo de oxazolina presentan esta estructura.

Podemos ver en la figura 4.10 que la aproximación por la cara *Si* del aldehído siempre hace que existan repulsiones estéricas entre el grupo aromático y el ion acetato o entre uno de los átomos de oxígeno del grupo nitro y uno de los sustituyentes de la bis(oxazolina). Es por esto que la aproximación favorecida es la que se produce por la cara *Re*, condiciendo hacia el enantiómero *S* mayoritariamente, lo que explicaba los resultados obtenidos experimentalmente.

---

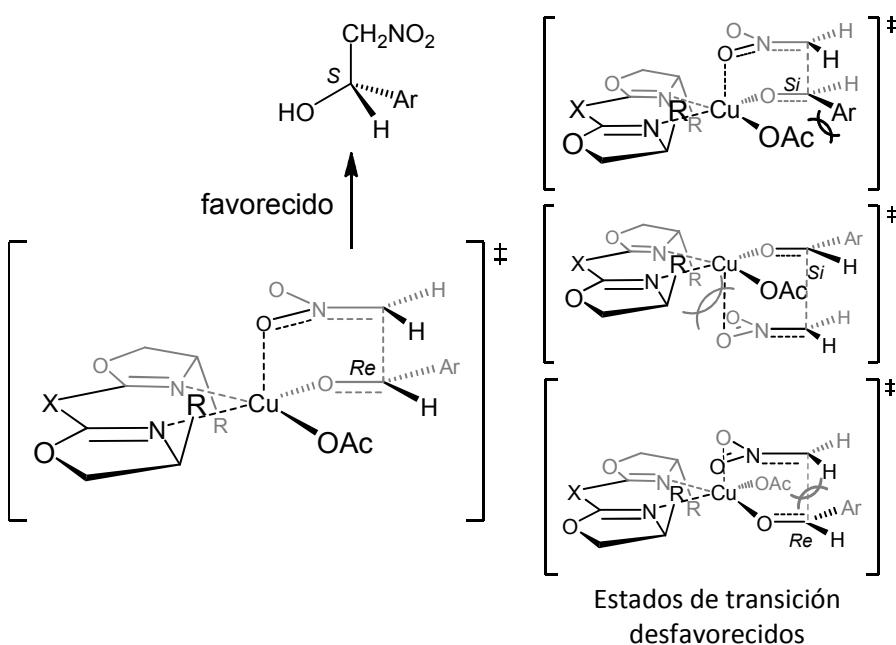
<sup>211</sup> Li, Z. H.; Zhou, Z. M.; Hao, X. Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. Q.; Sun, W. W.; Cao, D.; *App. Catal. A* **2012**, 425, 28.

<sup>216</sup> Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4724

<sup>217</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424.

<sup>199</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692.

<sup>193</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424.

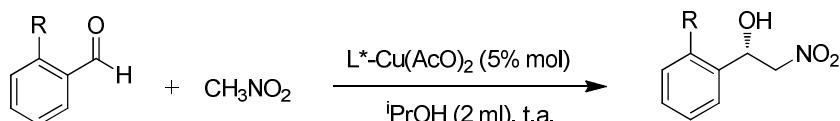


**Figura 4.10:** Modelos estereoquímicos que explican la enantiodiscriminación observada.

#### 4.3.2.3.- ESTUDIO DEL VOLUMEN DE DISOLVENTE DE REACCIÓN

El volumen de disolvente empleado para la reacción catalizada por los complejos con ligandos monotópicos no fue optimizado ya que no tiene una influencia demasiado importante en el transcurso de la reacción y había sido estudiado exhaustivamente por otros autores. La concentración empleada fue 0,5 M. Las reacciones habitualmente se llevan a cabo con 1 mmol de aldehído, por lo que se adicionan 2 mL de <sup>i</sup>PrOH.

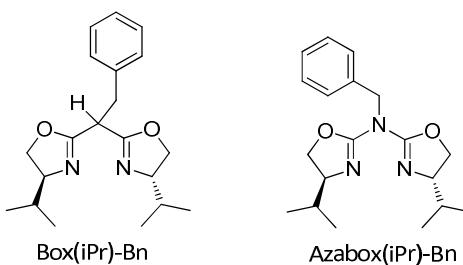
Sin embargo, cuando se utilizan los polímeros de coordinación el volumen de disolvente utilizado no es trivial. Los resultados que se obtienen al usar 2 mL de <sup>i</sup>PrOH como disolvente se presentan en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3: Resultados de la reacción de Henry con los ligandos ditópicos utilizando 2 mL de iPrOH.<sup>a</sup>

Ligando ( $L^*$ )	R	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	H	--	70	84
Box(iPr)-Bn	H	--	33	53
DiBox(iPr)	H	1	65	75
		2	60	65
		3	40	70
		4	21	72
		5	16	70
		6	11	74
Azabox(iPr)-Me	H	--	92	91
Azabox(iPr)-Bn	H	--	30	78
DAX(iPr)	H	1	44	90
		2	26	90
		3	7	91
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	OMe	--	82	84
Box(iPr)-Bn	OMe	--	82	63
DiBox(iPr)	OMe	1	47	76
		2	30	62
		3	28	75
		4	30	73
		5	30	72
		6	14	73
Azabox(iPr)-Me	OMe	--	99	90
Azabox(iPr)-Bn	OMe	--	78	89
DAX(iPr)	OMe	1	25	95
		2	5	98

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol),  $L^*$ -Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 2 mL de iPrOH con disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos.

En la tabla se han incluido los resultados obtenidos con los correspondientes ligandos monotópicos bencilados en el puente (Figura 4.11) por comparación, ya que presentan una estructura más cercana a la estructura de los ligandos ditópicos usados en este estudio.



**Figura 4.11:** Estructura de los ligandos monotópicos quirales bencilados en el puente.

De los resultados obtenidos podemos decir que, en el caso de utilizar benzaldehído, la presencia de un grupo bencilo en el puente de la box o la azabox produce un descenso tanto del rendimiento como de la enantioselectividad. Cuando utilizamos *o*-anisaldehído, en el caso del ligando box se produce un descenso en ambas al usar el ligando ditópico, pero con la azabox(iPr)-Bn sólo se observa descenso en el rendimiento del catalizador manteniéndose la selectividad del mismo.

Al utilizar los complejos con los ligandos ditópicos podemos decir, en general, que las enantioselectividades obtenidas son comparables a las obtenidas por los complejos con los ligandos monotópicos homólogos, desgraciadamente, los rendimientos son, en general, más bajos.

En el caso del ligando DiBox(iPr) se obtiene una enantioselectividad intermedia (75% en el caso del benzaldehído y 76% con *o*-anisaldehído) con un rendimiento moderado. En este caso, la reutilización del polímero de coordinación es posible durante cinco ciclos sin una pérdida importante de enantioselectividad, sin embargo la pérdida de rendimiento a lo largo de las recuperaciones es muy acusada.

Con el ligando ditópico DAX(iPr), al utilizar *o*-anisaldehído se produce un aumento de la enantioselectividad (de 90% con azabox(iPr)-Me a 95% con DAX(iPr)), sin embargo la actividad del catalizador sufre un descenso muy importante (del 100% al 25%) y al recuperar el catalizador, aunque la enantioselectividad se mantiene, el rendimiento es de sólo el 5%.

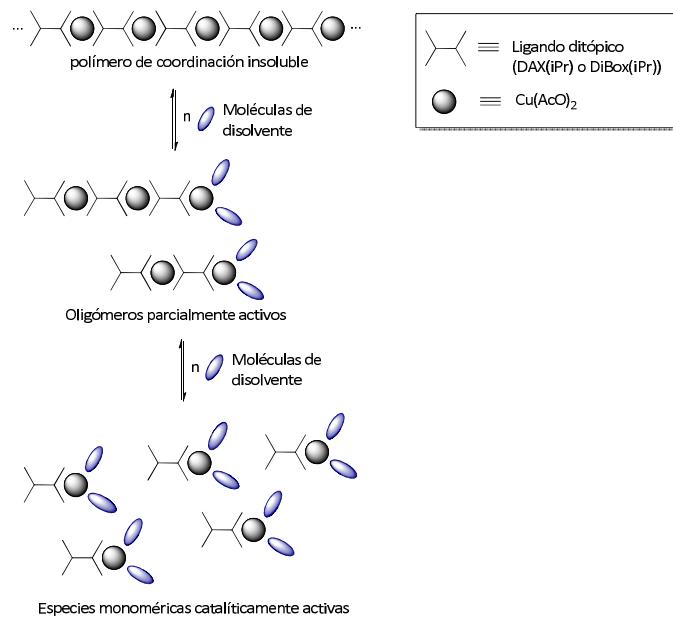
Con el propósito de descartar un posible error experimental en la determinación de los resultados se llevó a cabo una reacción a una escala mayor, utilizando 10 mmol de aldehído. De este modo se evitarían errores en la pesada del catalizador y en la extracción de los productos. En este experimento se obtuvieron resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad similares a los obtenidos con escala de 1 mmol. Además, la recuperabilidad del catalizar tampoco mejoró.

Por otro lado, ya conocemos que los ligando bis(oxazolina) y azabis(oxazolina) tienen habilidades coordinantes diferentes con el cobre.<sup>142</sup> Los complejos azabis(oxazolina)-cobre son considerablemente más estables que sus análogos bis(oxazolina)-cobre. En nuestro caso, esto

<sup>142</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Reiser O.; Socuéllamos A.; Werner H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997.

podría suponer una mayor dificultad para desensamblar el polímero de coordinación formado con el ligando DAX(iPr), lo que podría explicar las diferencias de actividad encontradas entre el catalizador DAX(iPr)–Cu (25% de rendimiento) comparadas con las del catalizador DiBox(iPr)–Cu (47% de rendimiento).

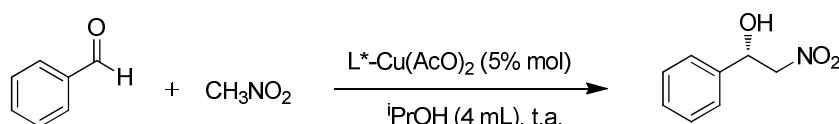
Además, cuando los polímeros de coordinación se utilizan en una estrategia de “*liberación y captura*”, el catalizador tiene que precipitar al final de la reacción, pero después de esto, para proceder a su reutilización, es esencial su desensamblaje y solubilización en el medio de reacción para pasar a ser de nuevo completamente catalíticamente activo. En otras palabras, un desensamblaje parcial del polímero podría producir especies diméricas u oligoméricas las cuales son catalíticamente activas, pero a la vez incluyen centros de cobre que no catalizan la reacción. Hay que destacar que especies oligoméricas en disolución se han detectado en estudios previos por experimentos de DOSY  $^1\text{H}$ -RMN.<sup>63</sup> Por tanto, la presencia de especie diméricas u oligoméricas, hace que se pierda parte del potencial catalítico de los polímeros de coordinación. Teniendo en cuenta estas consideraciones, pensamos que la baja actividad del catalizador polimérico podría ser debida a la falta de un número suficiente de moléculas coordinantes en el medio de reacción (Figura 4.12). En los experimentos anteriores, evidentemente, el iPrOH era capaz de desensamblar el polímero de coordinación, al menos parcialmente, ya que la reacción era catalizada, pero posiblemente el número de moléculas de disolvente disponibles no era suficiente para alcanzar el equilibrio ensamblaje–desensamblaje y así liberar todos los complejos catalíticos monoméricos potenciales. De acuerdo con esto decidimos llevar a cabo la reacción esta vez con 4 mL de iPrOH en lugar de con 2 mL para evaluar esta posibilidad. Los resultados utilizando estas condiciones se presentan en la Tabla 4.4 y en la Tabla 4.5.



**Figura 4.12:** Equilibrio de ensamblaje – desensamblaje del polímero de coordinación debido a moléculas de disolvente.

<sup>63</sup> Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3417.

*Tabla 4.4:* Resultados de la reacción de Henry con benzaldehído y los ligandos ditópicos utilizando 4 mL de iPrOH.<sup>a</sup>



Ligando ( $L^*$ )	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	--	70	84
Box(iPr)-Bn <sup>d</sup>	--	33	53
DiBox(iPr)	1	40	69
	2	45	58
	3	52	55
	4	36	57
	5	12	59
	6	29	61
	7	10	48
	8	11	56
	9	5	6
	10 <sup>e</sup>	45	49
Azabox(iPr)-Me <sup>d</sup>	--	92	91
Azabox(iPr)-Bn <sup>d</sup>	--	30	78
DAX(iPr)	1	62	88
	2	50	91
	3	69	71
	4	57	73
	5	24	77
	6	58	76
	7	52	73
	8	62	78
	9	55	63
	10	45	60
	11	65	59

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol),  $L^*\text{-Cu(OAc)}_2$  (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por  $^1\text{H}$ -RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo con 2 mL de iPrOH. <sup>e</sup> Adeción de un 20% más de complejo DiBox(iPr)-Cu con respecto al inicial.

Comparando los resultados obtenidos en esta tabla (Tabla 4.4) con los obtenidos en la Tabla 4.3 se puede concluir que un aumento en el volumen de reacción empleado, supone una mejora importante en la recuperabilidad del catalizador, sobre todo con el ligando DAX(iPr).

En el caso de la DiBox(iPr) se produce un ligero descenso en el rendimiento de la reacción, pero en cuanto a la selectividad podemos decir que se obtienen valores comparables a los obtenidos con los ligandos monotópicos correspondientes. El catalizador puede recuperarse

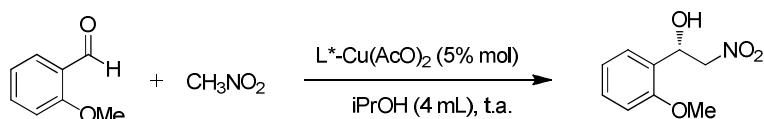
durante nueve ciclos y durante los ocho primeros no se observa pérdida importante de enantioselectividad, aunque si se aprecia una pérdida progresiva del rendimiento.

Para corroborar la extracción de complejo catalítico a lo largo de los sucesivos ciclos se hizo un análisis de cobre de los extractos de reacción por ICP-MS, estos análisis muestran una pérdida de metal de alrededor del 3% (0,0015 mmol Cu) de la cantidad total añadida al principio. Se hizo una prueba, utilizando benzaldehído como sustrato, en la que se adicionaba un 20% más de complejo DiBox(iPr)-Cu, con respecto al utilizado al principio, tras el noveno ciclo de reacción. Esto supuso una recuperación de la actividad y de la selectividad del catalizador a los valores iniciales (Tabla 4.4). El haber observado la pérdida de catalizador en los sucesivos ciclos en el caso del complejo DiBox(iPr)-Cu y no haberla observado en el complejo DAX(iPr)-Cu, puede ser explicado por la menor estabilidad del primer complejo comparada con el segundo.

En el caso de la DAX(iPr), un aumento del volumen de reacción sí que supone un incremento en el rendimiento (del 44% al 62%), esto nos confirma que aumentar el número de moléculas coordinantes en el medio supone un aumento de las especies catalíticamente activas y por tanto de la actividad. La enantioselectividad obtenida es comparable a la obtenida con el ligando azabox(iPr)-Me. Pero el hecho más importante es que la utilización del doble de disolvente de reacción supone un importante aumento de la recuperabilidad del catalizador formado por el ligando DAX(iPr). Mientras que con 2 mL de iPrOH era posible la recuperación del mismo durante 3 ciclos ahora con 4 mL es posible recuperarlo durante al menos 11 ciclos, y hasta el noveno ciclo no se observa pérdida ni de actividad ni de selectividad.

El hecho de que el incremento del volumen de reacción suponga una mejora de los resultados, siendo esta mejora más importante en el caso de los polímeros de coordinación formados con el ligando DAX(iPr), corrobora nuestra hipótesis del desensamblaje de las moléculas. Los complejos de tipo azabis(oxazolina)-cobre o DAX-cobre en nuestro caso, al ser más estables, necesitan de un mayor número de moléculas coordinantes en el medio para permitir el desensamblaje del polímero de coordinación, así al aumentar el número de esas moléculas en el medio el catalizador alcanza su máxima actividad catalítica.

*Tabla 4.5:* Resultados de la reacción de Henry con *o*-anisaldehído y los ligandos ditópicos utilizando 4 mL de iPrOH.<sup>a</sup>



Ligando ( $L^*$ )	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% eec
Box(iPr)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	--	82	86
Box(iPr)-Bn <sup>d</sup>	--	82	63
DiBox(iPr)	1	65	60
	2	70	70
	3	78	70
	4	88	62
	5	75	79
	6	75	73
	7	72	60
	8	61	57
	9	53	58
	10	40	57
	11	44	53
Azabox(iPr)-Me <sup>d</sup>	--	93	94
Azabox(iPr)-Bn <sup>d</sup>	--	78	89
DAX(iPr)	1	83	85
	2	77	85
	3	89	89
	4	84	75
	5	80	92
	6	90	91
	7	81	90
	8	92	90
	9	90	88
	10	95	87
	11	96	83

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol),  $L^*\text{-Cu(OAc)}_2$  (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo con 2 mL de iPrOH.

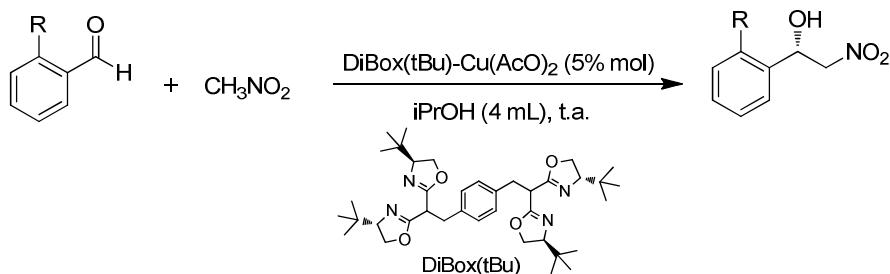
En el caso de la reacción de Henry con *o*-anisaldehído en 4mL de iPrOH (Tabla 4.5) se puede decir que un incremento en el volumen de disolvente produce una importante mejora en la actividad del catalizador que incluye los ligandos ditópicos, se pasa de un 25% de rendimiento a un 83% en el caso del ligando DAX(iPr) y de un 47% de rendimiento a un 65% para el ligando DiBox(iPr). De nuevo, estos resultados confirman la hipótesis que habíamos planteado anteriormente, mayor número de moléculas coordinantes de disolvente en el medio de reacción hacen que el polímero de coordinación se desensamble mejor, liberando todos los centros catalíticos latentes presentes en este tipo de estructuras.

Además de esto, los catalizadores, DAX(iPr)–Cu y DiBox(iPr)–Cu, pueden ser recuperados y reutilizados durante 11 ciclos de reacción consecutivos con resultados similares a los obtenidos con sus correspondientes complejos con ligandos monotópicos, azabox(iPr)–Cu y box(iPr)–Cu. En este caso merece la pena destacar la eficiente recuperabilidad del complejo DAX(iPr)–Cu, el cual puede ser utilizado sin pérdida importante ni de actividad ni de selectividad durante todos los ciclos de reacción. En el caso del complejo DiBox(iPr)–Cu, se observa un incipiente descenso en el rendimiento y en la enantioselectividad después los ciclos 8 y 9. Esto podría ser debido, como se ha comentado antes, a pequeñas pérdidas progresivas de complejo disuelto en el disolvente de extracción.

#### 4.3.3.4.- RESULTADOS CON OTROS LIGANDOS POLITÓPICOS

Una vez optimizadas las condiciones de reacción y la metodología de trabajo se decidió ampliar su aplicabilidad y utilizar la reacción de Henry como reacción test para probar otros nuevos ligandos politópicos sintetizados. Aunque hay numerosos trabajos demostrando que los mejores resultados en la reacción de Henry se obtienen utilizando complejos con los ligandos de tipo bis(oxazolina) o azabis(oxazolina) con sustituyente isopropilo, se decidieron probar los nuevos ligandos sintetizados aunque tuvieran otros sustituyentes ya que la reacción de Henry catalizada por sistemas basados en polímeros de coordinación no se había estudiado hasta la fecha.

En primer lugar se mostrarán los resultados con los nuevos ligandos DiBox sintetizados, con *terc*-butilo, fenilo e indano como sustituyentes (Tablas 4.6, 5.7 y 4.8). Se utilizan benzaldehído y *o*-anisaldehído como reactivos ya que son los que, como hemos visto anteriormente, han concluido a los mejores resultados.

Tabla 4.6: Resultados de la reacción de Henry con el complejo con DiBox(tBu).<sup>a</sup>

Ligando	Aldehído (R)	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	H	--	7	93
DiBox(tBu)	H	1	57	75
		2	71	80
		3	53	86
		4	49	94
		5	34	93
		6	23	88
		7	18	83
		8	11	83
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	OMe	--	55	84
DiBox(tBu)	OMe	1	50	71
		2	67	73
		3	60	91
		4	50	89
		5	55	93
		6	33	72
		7	32	76
		8	26	87

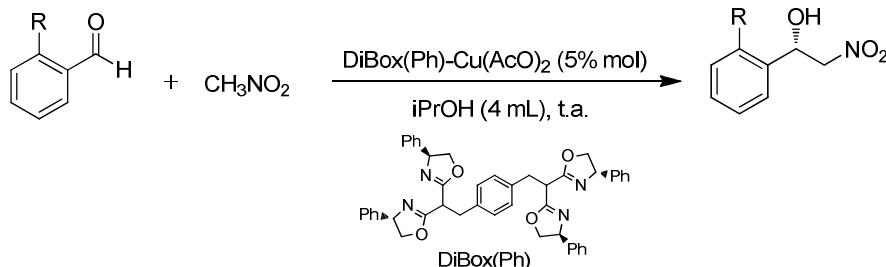
<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo con 2 mL de iPrOH.

A la vista de los resultados de la Tabla 4.6, para los complejos monotópicos con el ligando box(tBu), se obtienen resultados de rendimiento de bajos (7%) cuando se hace la reacción con benzaldehído a moderados (55%) cuando el reactivo es *o*-anisaldehído. Sin embargo la enantioselectividad obtenida con estos complejos es de buena (84%) a excelente (93%).

Cuando pasamos a llevar a cabo la reacción con los polímeros de coordinación con el ligando DiBox(tBu), podemos observar que se produce en la primera reacción, en los dos casos, un ligero descenso de la enantioselectividad comparada con la obtenida con los complejos con el ligando box(tBu). Sin embargo esto no es así en todas las reacciones de recuperación ya que el % ee llega a igualar e incluso a superar el obtenido con el complejo con el ligando monotópico. El rendimiento en la reacción con benzaldehído supone un importante aumento al utilizar el ligando DiBox(tBu), pasando del 7% al 57%. En el caso de la reacción con *o*-anisaldehído y polímeros de coordinación, el rendimiento obtenido es comparable al obtenido con el complejo con el ligando

monotópico. Además, se debe remarcar la buena recuperabilidad del catalizador, en ambos casos el catalizador se puede recuperar 8 ciclos de reacción sin observar pérdida de enantioselectividad. Solamente a partir del quinto ciclo se observa una ligera pérdida de actividad.

Tabla 4.7: Resultados de la reacción de Henry con el complejo con DiBox(Ph).<sup>a</sup>



Ligando	Aldehído (R)	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Box(Ph)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	H	--	40	5
DiBox(Ph)	H	1	44	29
		2	54	34
		3	38	34
		4	32	42
		5	36	59
		6	24	36
		7	28	30
		8	25	35
		9	23	33
Box(Ph)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	OMe	--	62	19
DiBox(Ph)	OMe	1	78	26
		2	74	35
		3	84	33
		4	91	38
		5	90	44
		6	83	38
		7	86	37
		8	78	40

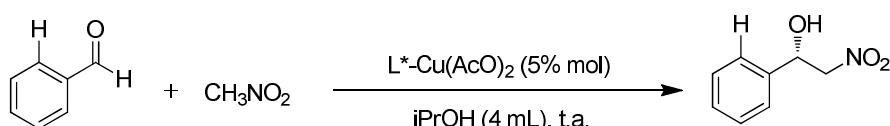
<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (*S*)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo con 2 mL de iPrOH.

También se probó el complejo con el ligando DiBox(Ph) (Tabla 4.7), los resultados de enantioselectividad obtenidos con el complejo con este ligando son moderados en todos los casos. A diferencia de lo que ocurría con el ligando DiBox(tBu), no sólo se produjo un aumento de la actividad al pasar de utilizar el complejo monotópico al ditópico en el caso del benzaldehído, sino que en este caso la enantioselectividad también se mejora notablemente.

En la reacción con *o*-anisaldehído catalizada por DiBox(Ph)-Cu el catalizador puede recuperarse a lo largo de al menos 8 ciclos de reacción sin observarse pérdida ni de actividad ni de enantioselectividad. Además, cabe resaltar que los rendimientos que se obtienen con este sustrato son de buenos a excelentes a lo largo de todas las recuperaciones (74-91%).

En el caso de la reacción con benzaldehído, el catalizador también puede ser recuperado a lo largo de 8 ciclos, pero en este caso se observa un descenso tanto de rendimiento como de enantioselectividad a partir del quinto ciclo.

*Tabla 4.8:* Resultados de la reacción de Henry entre benzaldehído y nitrometano con el complejo con DiBox(in).<sup>a</sup>



Ligando ( $L^*$ )	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Box(In)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	--	53	86
Box(In)-Bn <sup>d</sup>	--	37	77
DiBox(In)	1	<5	--

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol),  $L^*\text{-Cu(OAc)}_2$  (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (*R*)-2-nitro-1-fenileanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo con 2 mL de iPrOH.

Como se observa en la tabla los resultados con los ligandos box(In)-Me<sub>2</sub> monotópicos son buenos, casi igualando los obtenidos con las box(iPr)-Me<sub>2</sub>. Sin embargo, en el caso del uso del ligando ditópico DiBox(In) no fue posible pasar de un 5% de rendimiento.

Buscando en la bibliografía, encontramos que se había descrito la baja solubilidad de los complejos Cu-box(In)-Me<sub>2</sub> en el medio de reacción (iPrOH) cuando se usaban ligandos con grupos similares al bencilo en el puente de la bis(oxazolina).<sup>218</sup> De hecho, los autores empleaban mezclas de iPrOH:THF como disolvente de la reacción de Henry para mejorar la solubilidad de los complejos y obtener mejores resultados. En vista de esto decidimos llevar a cabo un estudio para optimizar las condiciones de reacción con este tipo de ligandos box(In)-Bn.

En la Tabla 4.9 se muestra el estudio que se llevó a cabo con distintos disolventes, mezclas de disolventes y volúmenes para intentar mejorar los resultados obtenidos en la reacción entre benzaldehído y nitrometano catalizada por complejos box(In)-Bn:Cu(OAc)<sub>2</sub>.

<sup>218</sup> Yuryev, R.; Liese, A. *Synlett* **2009**, 2589.

*Tabla 4.9:* Resultados de las pruebas de optimización de la reacción de Henry con benzaldehído y nitrometano, usando el ligando box(In)-Bn.<sup>a</sup>

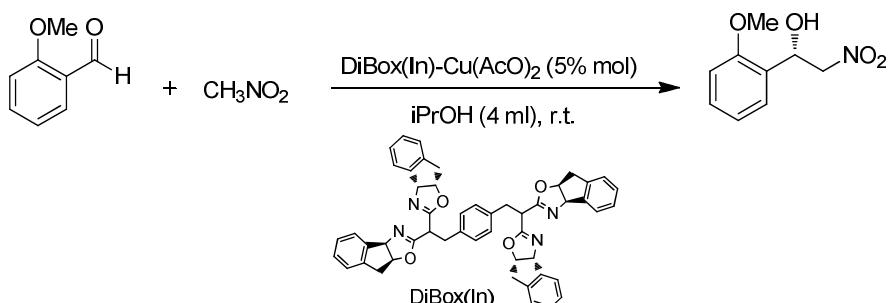
Entrada	Disolvente	Volumen (mL)	Tiempo (h)	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	iPrOH	2	24	37	77
2	iPrOH	4	24	15	90
3	iPrOH/THF (3:2)	2	24	23	68
4	iPrOH/THF (1:1)	4	24	8	92
5	iPrOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	4	24	4	80
6	tBuOH	2	24	33	79
7	1-BuOH	2	24	6	72
8	BnOH	2	24	n.d <sup>d</sup>	59
9 <sup>e</sup>	iPrOH	2	24	12	91
10	EtOH	2	24	0	0
11	iPrOH	2	48	4	64

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), temperatura ambiente. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-2-nitro-1-fenileanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> no determinado, fue imposible eliminar el disolvente. <sup>e</sup> La reacción se llevó a cabo con ultrasonidos en su inicio (30 min).

Se empezó añadiendo más cantidad de iPrOH a la reacción (4 mL) pero aunque se obtuvo un ee del 90% el rendimiento disminuyó hasta el 15% (Tabla 4.9, entrada 2). A continuación se emplearon varias mezclas de iPrOH:THF y iPrOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tabla 4.9, entradas 3-5) pero aunque los ee no eran malos el problema de solubilidad de los complejos no mejoraba y seguían quedando en forma de emulsión en el medio de reacción lo que se refleja en los rendimientos obtenidos. Finalmente se decidió probar otros alcoholes como disolventes para intentar mejorar la solubilidad. Aunque con tBuOH (Tabla 4.9, entrada 6) se obtuvieron los mismos resultados que se obtenían con iPrOH, en ningún otro caso hubo mejora. Incluso se utilizó un baño de ultrasonidos para intentar disolver una mayor cantidad de complejo (Tabla 4.9, entrada 9) pero se obtuvieron resultados similares.

A pesar de los resultados obtenidos con benzaldehído se decidió llevar a cabo la reacción usando como sustrato de partida o-anisaldehído puesto que había sido el sustrato con el que mejores resultados se habían obtenido en los apartados anteriores. Los resultados se muestran en la Tabla 4.10, y como se puede observar, para nuestra sorpresa, las reacciones transcurrían incluso con los ligandos con grupos bencilo en el puente de manera bastante satisfactoria.

*Tabla 4.10:* Resultados de la reacción de Henry entre *o*-anisaldehído y nitrometano con el complejo con DiBox(*In*).<sup>a</sup>



Ligando	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Box( <i>In</i> )-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	--	92	82
Box( <i>In</i> )-Bn <sup>d</sup>	--	54	90
DiBox( <i>In</i> )	1	67	60
	2	88	67
	3	84	71
	4	73	76
	5	79	80
	6	42	86
	7	38	75

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (*S*)-2-nitro-1-feniletanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo con 2 mL de iPrOH.

En la Tabla 4.10 se ve que con el complejo con el ligando box(*In*)-Me<sub>2</sub> se obtienen muy buenos resultados tanto de actividad como de enantioselectividad. Con el complejo con box(*In*)-Bn el rendimiento disminuye aunque la enantioselectividad es también excelente. Con estos resultados obtenidos con los ligandos monotópicos se pasaron a utilizar los polímeros de coordinación con el ligando DiBox(*In*). Los resultados obtenidos en este caso fueron muy similares a los obtenidos con el ligando box(*In*)-Me<sub>2</sub> con rendimientos superiores al 92% y excesos enantioméricos entre 64 y 80%, demostrando que cuando el sustrato de partida es *o*-anisaldehído la reacción transcurre con muy buenos resultados.

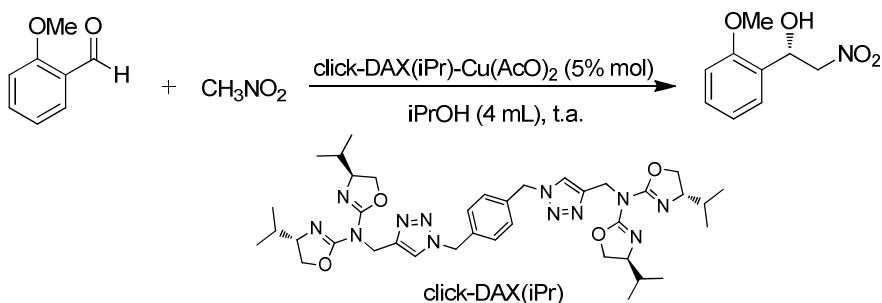
Además de los nuevos ligandos de tipo bis(oxazolina), también probamos los ligandos politópicos de tipo azabis(oxazolina) descritos previamente por nuestro grupo de investigación,<sup>62</sup> un ligando ditópico (click-DAX(iPr)), uno trítópico (TAX(iPr)) y uno tetratópico (click-QAX(iPr)), este último no se había descrito previamente y forma parte de los nuevos ligandos preparados en esta tesis doctoral. Con los ligandos con más de dos posiciones de coordinación pretendíamos que la recuperabilidad del catalizador fuera más eficaz ya que el polímero de coordinación formado sería

<sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2691.

más estable. Los resultados obtenidos con los complejos catalíticos se presentan en las Tablas 4.11, 4.12 y 4.13.

En estos casos llevamos a cabo la reacción de Henry solamente con *o*-anisaldehído ya que hemos visto que es este sustrato el que mejores resultados ha dado hasta el momento. En todos los casos incluiremos también el resultado obtenido con azabox(iPr)-Me, el ligando monotópico equivalente, por comparación.

Tabla 4.11: Resultados de la reacción de Henry con el complejo con click-DAX(iPr).<sup>a</sup>



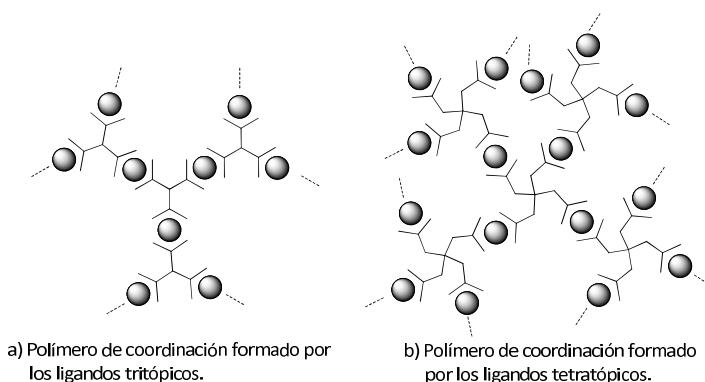
Ligando	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Azabox(iPr)-Me <sup>d</sup>	--	93	94
Click-DAX(iPr)	1	96	91
	2	95	90
	3	95	90
	4	94	94
	5	90	94
	6	80	94
	7	80	93
	8	78	92
	9	75	90
	10	70	90
	11	65	90
	12 <sup>d</sup>	95	88

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L<sup>\*</sup>-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo con 2 mL de iPrOH. <sup>e</sup> Adición de un 20% más de catalizador con respecto al inicial.

A la vista de los resultados de la Tabla 4.11 podemos decir que utilizando el complejo con el ligando click-DAX(iPr) se obtienen unos resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad excelentes (96% y 91%). Estos resultados son comparables a los obtenidos con el complejo con el ligando azabox(iPr)-Me. Además, el catalizador puede ser recuperado a lo largo de 11 ciclos sin apreciarse pérdida de enantioselectividad en ninguno de ellos, solamente se

observa una ligera caída del rendimiento a partir del noveno ciclo. La bajada del rendimiento se puede atribuir a la extracción de parte del catalizador en las sucesivas recuperaciones, posiblemente por la solubilización parcial de éste en el medio de extracción. Para corroborarlo, añadimos más complejo catalítico (un 20% de lo que añadimos al principio) tras haber recuperado el catalizador por undécima vez (Tabla 4.11, ciclo 12). Observamos que aunque la enantioselectividad se mantiene en valores similares (88% ee), un hecho esperable, el rendimiento se recupera, alcanzando un valor del 95%.

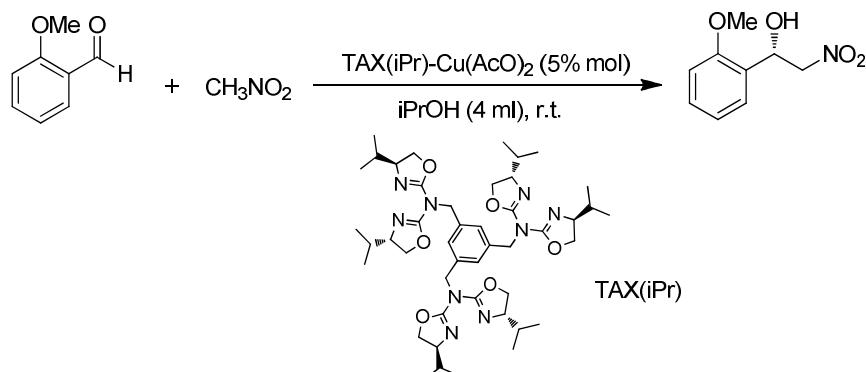
En el caso de los ligandos TAX y click-QAX es importante tener en cuenta la estequiometría metal–ligando utilizada. En el caso de TAX(iPr) utilizaremos 1,5 eq. de Cu(AcO)<sub>2</sub> por cada equivalente de ligando ya que esta es la estequiometría más eficaz en la que se dará el ensamblaje del polímero de coordinación. En el caso de click-QAX(iPr) la estequiometría Cu(AcO)<sub>2</sub>–Ligando será 2:1 (Figura 4.13).



**Figura 4.13:** Polímeros de coordinación tipo formados con los ligandos tritópicos y tetratópicos.

Teniendo en cuenta esto llevamos a cabo la reacción en primer lugar con TAX(iPr), los resultados se muestran en la Tabla 4.12. Este ligando, al poseer tres posiciones de coordinación puede coordinarse de forma más eficaz al cobre al término de la reacción y formar, en principio, un polímero de coordinación más fácilmente reciclabl e.

Tabla 4.12: Resultados de la reacción de Henry con el complejo con TAX(iPr).



Ligando	Ciclo	% Rto.	% ee
Azabox(iPr)-Me <sup>d</sup>	--	100	90
TAX(iPr)	1	71	91
	2	82	90
	3	80	90
	4	76	88
	5	79	87
	6	65	82
	7	53	82
	8	18	80
	9	16	79
	10	8	78

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehido (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo con 2 mL de iPrOH.

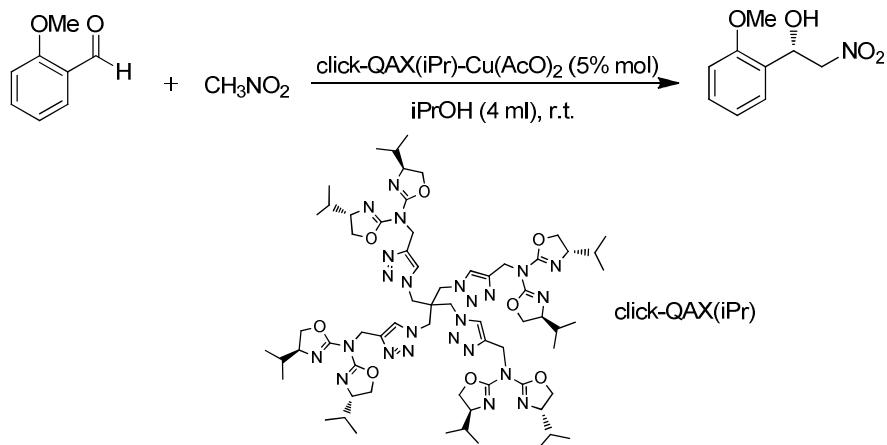
Con el complejo con el ligando TAX(iPr) (Tabla 4.12) podemos ver que se obtienen resultados de enantioselectividad muy buenos (91%) comparables a lo que se obtienen con el complejo con azabox(iPr)-Me aunque el rendimiento obtenido es algo inferior (71%).

El catalizador puede ser recuperado a lo largo de 10 ciclos de reacción, los 5 primeros sin pérdida ni de rendimiento ni de enantioselectividad, en los cinco siguientes se observa una bajada progresiva de los resultados, siendo más acusada en el caso del rendimiento, pasando de un 79% en el quinto ciclo, a un 8% en el décimo.

La pérdida de rendimiento, igual que se ha comentado para el caso del complejo con click-DAX(iPr), puede ser atribuida a la extracción de pequeñas cantidades de catalizador a lo largo de las sucesivas recuperaciones.

Al contrario de lo esperado, con el complejo catalítico con el ligando TAX(iPr) no se mejora la recuperabilidad en comparación con su equivalente ditópico DAX(iPr) sino que se obtuvieron resultados inferiores.

Tabla 4.13: Resultados de la reacción de Henry con el complejo con click-QAX(iPr).<sup>a</sup>



Ligando	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Azabox(iPr)-Me <sup>d</sup>	--	93	94
Click-QAX(iPr)	1	51	92
	2	68	91
	3	68	90
	4	71	92
	5	69	91
	6	75	89
	7	76	90
	8	69	89
	9	60	89
	10	54	90
	11	64	89
12 <sup>e</sup>	46	87	
13 <sup>f</sup>	50	86	

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %, %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo con 2 mL de iPrOH. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo con 6 mL de iPrOH. <sup>f</sup> Adición de un 5% mol de catalizador.

Los resultados esperados en la reacción con complejos de cobre con este ligando, deberían ser parecidos a los obtenidos con la click-DAX(iPr) por su estructura similar. Como podemos ver en la Tabla 4.13, la enantioselectividad obtenida sí que es similar a la obtenida con click-DAX(iPr), 91% en el caso de click-DAX(iPr) y 92% en el caso de click-QAX(iPr).

Desgraciadamente el rendimiento obtenido es algo inferior. Este hecho podría ser debido al parcial desensamblaje del polímero de coordinación, debido a la mayor complejidad de la red polimérica en este caso. Para comprobarlo, se procedió a llevar a cabo varias pruebas.

En primer lugar se realizó una decimosegunda recuperación utilizando 6 mL de iPrOH en lugar de 4, de este modo, como se comentaba al principio de este capítulo, por la presencia de un mayor número de moléculas coordinantes en el medio desplazaríamos el equilibrio ensamblaje-desensamblaje del polímero hacia las especies monoméricas que son las catalíticamente activas. Desgraciadamente, no se observó una mejora de los resultados, alcanzándose un rendimiento del 46%, posiblemente esto se deba a que al tratarse de la decimosegunda recuperación, como hemos visto anteriormente, se haya extraído parte del catalizador y aunque se aumente el desensamblaje del mismo, la cantidad de catalizador presente no sea suficiente. Por eso, llevamos a cabo un decimotercer ciclo en el que añadimos un 5% mol de catalizador, de este modo corroboraríamos si el bajo rendimiento era debido a la falta de catalizador. En este caso, aunque la enantioselectividad presenta muy buenos resultados como en todos los casos anteriores, el rendimiento se mantiene en el 50%.

Como se ha comentado antes, con este ligando tetratópico, la proporción Ligando/Cobre es de 2:1, siendo ésta la estequiometría óptima para la formación del polímero de coordinación, pero también podría ser posible aumentar la proporción de cobre para intentar aumentar el rendimiento de la reacción sin perjudicar la formación del polímero de coordinación. Para probar esto llevamos a cabo la reacción con una proporción Ligando/Cobre 1:3. Lo obtenido se presenta en la Tabla 4.14:

*Tabla 4.14: Resultados de la reacción de Henry con el complejo click-QAX(iPr)-Cu con estequiometría 1:3.<sup>a</sup>*

Catalizador	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
Click-QAX(iPr)-Cu (1:3)	1	70	80
	2	50	94

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitrometano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. (S)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetanol es el enantiómero mayoritario en todos los casos.

Podemos ver en la Tabla 4.14 que aumentar la proporción de cobre hace que el rendimiento aumente, sin embargo la enantioselectividad disminuye. Esto se debe a la presencia de cobre libre en el medio de reacción ya que no se ha conseguido que el 100% del cobre sea complejado por las unidades azabis(oxazolina). En la recuperación del catalizador vemos que se alcanza de nuevo el valor de enantioselectividad que se había obtenido con la estequiometría 2:1, probablemente debido a que en el proceso de extracción de los productos el cobre que no estaba complejado formando el polímero de coordinación se ha eliminado también del medio.

Desafortunadamente, el rendimiento vuelve a alcanzar los valores moderados que se han obtenido en los casos anteriores.

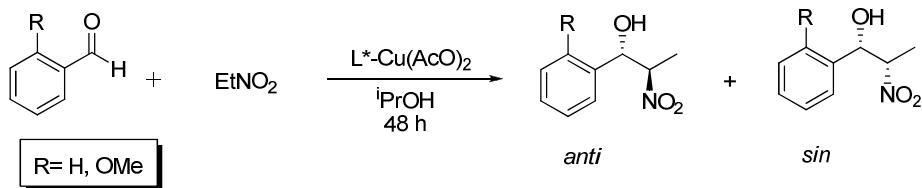
Como según nuestra experiencia, la obtención de rendimientos moderados se debe a la mala liberación de las especies catalíticamente activas por descomplejación parcial del polímero de coordinación, se decidió repetir de nuevo la prueba del aumento del volumen de reacción (6 mL de iPrOH) pero en este caso utilizando catalizador nuevo. De este modo se consiguió alcanzar valores de enantioselectividad (91%) del orden a los obtenidos con 4 mL de disolvente, el rendimiento aumenta ligeramente (80%), superior al mejor obtenido en las recuperaciones, pero tampoco se llegaron a alcanzar los valores de más de 90% de rendimiento obtenidos con click-DAX(iPr).

Al utilizar los polímeros de coordinación con ligandos tritópicos y politópicos no se consiguen alcanzar los buenos resultados de rendimiento obtenidos con los ligandos ditópicos, a pesar de los buenos resultados de enantioselectividad. Esto consideramos que es debido a una mala descomplejación de los polímeros en el medio de reacción, no hemos sido capaces de liberar completamente los sitios activos presentes en el catalizador y de este modo alcanzar su máxima actividad.

#### 4.3.3.5.- RESULTADOS CON OTROS NITRODERIVADOS

Para completar el estudio de la reacción de Henry decidimos ampliar la aplicabilidad de la misma. Ya habíamos estudiado la influencia de utilizar uno u otro aldehído aromático, en este apartado estudiaremos la influencia del nitroderivado. Se probó a llevar a cabo la reacción con nitroetano, 2-metil-1-nitropropano,<sup>219</sup> 2-nitroacetato de metilo y nitrometilbenceno,<sup>220</sup> sin embargo, excepto con el nitroetano, a pesar de que la reacción de Henry tenía lugar, no nos fue posible llevar a cabo la determinación de los resultados de enantioselectividad.

Se comenzó el estudio llevando a cabo la reacción con nitroetano ya que era uno de los nitroderivados más utilizados en la reacción de Henry.



**Esquema 4.9:** Estudio de la reacción de Henry con dos aldehídos aromáticos y nitroetano.

<sup>219</sup> N. Kornblum , H. E. Ugnade, *Org. Synth.*, **1958**, 38, 75.

<sup>220</sup> N. Kornblum, W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4333.

Igual que se había hecho con nitrometano se llevó a cabo el estudio de la reacción de Henry con nitroetano y los dos aldehídos aromáticos que mejores resultados habían dado, benzaldehído y *o*-anisaldehído (Esquema 4.9). En este caso se obtienen dos pares de enantiómeros que son diastereómeros entre sí, el *anti* y el *sin*, por lo que en las tablas de resultados que se presentan a continuación se incluirá también la relación diastereomérica obtenida.

Comenzaremos con la reacción entre benzaldehído y nitroetano con los ligandos ditópicos sintetizados. Los resultados se presentan en la Tabla 4.15.

Tabla 4.15: Resultados de la reacción de Henry entre benzaldehído y nitroetano con varios ligandos ditópicos.<sup>a</sup>

Ligando	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	Anti/Sin	% ee (anti) <sup>c</sup>	% ee (sin) <sup>d</sup>
Azabox(iPr)-Me <sup>e</sup>	--	70	47/53	64	79
	1	45	52/48	60	83
	2	55	55/45	82	88
	3	41	61/39	87	90
	4	48	58/42	85	89
	5	22	65/35	84	88
	6	18	65/35	83	85
	7	5	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	62	47/53	34	63
	1	38	36/64	27	30
	2	44	37/63	40	40
	3	55	40/60	39	57
	4	47	66/34	84	51
	5	54	73/27	78	52
	6	60	59/41	54	49
	7	50	57/43	39	44
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	7	74/26	92	66
	1	40	54/46	79	93
	2	36	78/22	87	82
	3	34	80/20	82	81
	4	28	71/29	67	57
	5	48	50/50	7	5
	6	68	55/45	18	38
	7	48	66/34	47	55
Box(Ph)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	48	58/42	26	46
	1	68	58/42	54	54
	2	48	68/32	54	54
	3	45	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
	4	34	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
	5	43	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
	6	5	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
	7	5	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitroetano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es (1*S*,2*R*)-2-nitro-1-fenilpropan-1-ol. <sup>d</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *sin* es (1*S*,2*S*)-2-nitro-1-fenilpropan-1-ol. <sup>e</sup> La reacción se lleva a cabo con 2 mL de iPrOH. <sup>f</sup> No determinado.

Como se observa en la Tabla 4.15, Los valores obtenidos con el complejo Cu-DAX(iPr) son, tanto de diastereoselectividad como de exceso enantiomérico para el producto *anti* y para el producto *sin*, mejores que los obtenidos con su análogo monotópico. Pero se produce un ligero descenso en el rendimiento. El catalizador puede ser recuperado durante 7 ciclos catalíticos con valores de enantioselectividad constantes pero con un descenso progresivo del rendimiento.

Con los complejos Cu-DiBox(iPr) se observa que al llevar a cabo el primer ciclo de reacción hay una menor actividad y enantioselectividad cuando se compara con su homólogo monotópico aunque aumenta ligeramente en los ciclos sucesivos. En el tercer ciclo se obtienen valores prácticamente idénticos a los obtenidos con el complejo Cu-box(iPr)-Me<sub>2</sub>. Puede observarse que a partir del cuarto ciclo de reacción se produce un aumento tanto de producto *anti* como de su exceso enantiomérico, llegando a producirse una inversión en la relación *anti/sin*. La recuperabilidad del catalizador en este caso es buena, pudiéndose llevar a cabo hasta siete ciclos catalíticos sin pérdida ni de rendimiento ni de enantioselectividad a lo largo de los mismos.

En el caso de los ligandos con sustituyente tBu puede verse que para el caso del complejo Cu-box(tBu)-Me<sub>2</sub> se obtiene un rendimiento bajo pero con unos excesos enantioméricos relativamente altos, así como una buena relación *anti/sin* (74/26). Al utilizar el complejo Cu-ligando ditópico, se produce un aumento de la actividad pasándose de un 7% de rendimiento a un 40%. La diastereo y la enantioselectividad presentan buenos valores, estables y análogos a los obtenidos con el ligando monotópico a partir del segundo ciclo de reacción. Desgraciadamente los rendimientos obtenidos son, en todos los casos de moderados a bajos. En este caso el catalizador se ha recuperado durante cuatro ciclos de reacción obteniéndose valores de rendimiento y de enantioselectividad estables durante los tres primeros y descendiendo ligeramente en el cuarto.

Con los ligandos con Ph como sustituyente, los resultados de enantio y diastereoselectividad tanto con los complejos Cu-ligando monotópico, como con los complejos Cu-ligando ditópico son moderados siendo el rendimiento del orden al obtenido con el complejo Cu-DiBox(tBu). Con este catalizador la reacción se ha podido llevar a cabo durante cuatro ciclos, con valores estables de rendimiento y de enantioselectividad durante todos ellos.

Por último se probó con los complejos con el ligando box(Ind). Cuando la bis(oxazolina) está metilada en el puente se obtienen resultados moderados de rendimiento y de enantioselectividad. Sin embargo, cuando la bis(oxazolina) está bencilada en el puente, tal y como ocurría en la reacción con nitrometano, no se consigue la solubilización del complejo catalítico, es por eso que el rendimiento obtenido es tan bajo (5%). Debido a este bajo rendimiento no se pudieron determinar los valores de enantio y diastereoselectividad. Con estos resultados y con nuestra experiencia previa en la reacción con nitrometano, se decidió no probar con el polímero de coordinación en esta reacción con benzaldehído.

Los resultados de la relación *anti/sin* con los complejos de cobre con ligandos monotópicos son moderados, los mejores son los proporcionados por el complejo con box(tBu)-Me<sub>2</sub> (74/26). Lo mismo sucede con el exceso enantiomérico *anti* (92%). El valor más alto de exceso enantiomérico *sin* (79%) y de rendimiento (70%) se obtiene con el complejo Cu-azabox(iPr)-Me. Los rendimientos con nitroetano son, en general, ligeramente inferiores a los obtenidos con nitrometano como consecuencia de la menor actividad del polímero con este sustrato.

A la vista de los resultados se puede decir que la recuperabilidad del catalizador en este tipo de sistemas no es tan adecuada como en el caso de la reacción con nitrometano, se puede apreciar que con DAX(iPr) por ejemplo el rendimiento desciende ligeramente a partir del cuarto ciclo de reacción, como ya se ha comentado anteriormente esto podría ser debido a extracciones

de catalizador junto con los productos en las recuperaciones. Se pensó en el ligando TAX(iPr) con tres sitios de coordinación al cobre, los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 6.16:

Tabla 4.16: Resultados de la reacción de Henry entre benzaldehído y nitroetano con TAX(iPr).<sup>a</sup>

Ligando	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	Anti/Sin	% ee (anti) <sup>c</sup>	% ee (sin) <sup>d</sup>
Azabox(iPr)-Me <sup>e</sup>	--	70	47/53	64	79
TAX(iPr)	1	80	49/51	30	62
	2	95	52/48	34	69
	3	95	64/36	61	75
	4	93	55/45	66	78
	5	90	50/50	56	78
	6	86	54/46	58	74
	7	80	56/44	78	80
	8	80	54/46	69	79

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitroetano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es (1*S*,2*R*)-2-nitro-1-fenilpropan-1-ol. <sup>d</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *sin* es (1*S*,2*S*)-2-nitro-1-fenilpropan-1-ol. <sup>e</sup> La reacción se lleva a cabo con 2 mL de iPrOH.

En la tabla podemos ver que con los complejos con TAX(iPr) se pueden llevar a cabo al menos 8 ciclos de reacción con muy buenos resultados de rendimiento, superiores a los que se obtienen con el complejo con el ligando monotópico y mejorando la recuperabilidad del catalizador notablemente con respecto a DAX(iPr) (Tabla 4.15). La enantioselectividad durante los dos primeros ciclos de reacción es algo inferior a la obtenida con el complejo con azabox(iPr), pero se recupera en los seis siguientes, como hemos visto en otros apartados de este trabajo esto se debe a la presencia de cobre libre en el medio de reacción el cual se elimina en las sucesivas recuperaciones. Los excesos enantioméricos aunque son comparables a los obtenidos con azabox(iPr)-Cu, son ligeramente inferiores a los obtenidos con DAX(iPr)-Cu.

A continuación se recogen los resultados obtenidos en la reacción entre *o*-anisaldehído y nitroetano (Tabla 4.17).

*Tabla 4.17:* Resultados de la reacción de Henry entre *o*-anisaldehído y nitroetano con varios ligandos ditópicos.<sup>a</sup>

Ligando	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	Anti/Sin	% ee (anti) <sup>c</sup>	% ee (sin) <sup>d</sup>
Azabox(iPr)-Me <sup>e</sup>	--	47	57/43	77	91
DAX(iPr)	1	70	55/45	75	91
	2	60	49/51	40	80
	3	74	52/48	67	87
	4	71	54/46	64	86
	5	66	48/52	61	89
	6	51	54/46	50	86
	7	40	59/41	72	92
	8	27	58/42	55	90
Box(iPr)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	58	62/38	66	80
DiBox(iPr)	1	46	52/48	20	38
	2	53	55/45	37	51
	3	64	60/40	30	49
	4	54	74/26	69	65
	5	72	74/26	67	64
	6	72	70/30	58	62
	7	45	64/36	40	63
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	13	92/8	89	9
DiBox(tBu)	1	70	62/38	63	70
	2	29	63/37	65	76
	3	28	63/37	68	74
Box(Ph)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	49	57/43	19	42
DiBox(Ph)	1	80	59/41	16	46
	2	72	67/33	39	54
	3	70	59/41	13	52
	4	60	68/32	43	61
Box(In)-Me <sub>2</sub> <sup>e</sup>	--	94	58/42	49	90
Box(In)-Bn <sup>e</sup>	--	34	61/39	15	80
DiBox(In)	1	86	72/28	66	78
	2	95	65/35	62	79
	3	85	67/33	66	77
	4	77	69/31	70	78
	5	64	70/30	72	80
	6	62	71/29	74	81
	7	64	71/29	74	82
	8	47	72/28	72	77
	9	50	72/28	73	77
	10	80	70/30	70	76
	11	40	72/28	72	75
	12	89	66/34	71	74
	13	75	67/33	70	72
	14	69	67/33	70	72

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitroetano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es (1*S*,2*R*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol. <sup>d</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *sin* es (1*S*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol. <sup>e</sup> La reacción se lleva a cabo con 2 mL de iPrOH.

Como se ve en la Tabla 4.17 el ligando DAX(<sup>t</sup>Pr) permite obtener resultados similares a su análogo monotópico mejorándose además el rendimiento, pasamos de un 47% con la azabox(iPr) a un 70% con la DAX(iPr). Aunque se obtienen valores erráticos en la enantioselectividad del producto *anti*, los valores obtenidos en el exceso enantiomérico *sin* son moderadamente altos. La recuperación del catalizador ha sido posible a lo largo de al menos 8 ciclos de reacción con valores de enantioselectividad y rendimiento estables a lo largo de las 5 primeras recuperaciones, y un ligero descenso de los mismos en los siguientes.

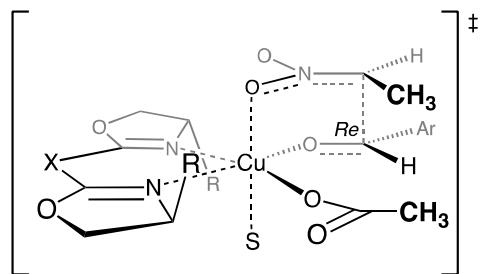
Al utilizar el complejo Cu-DiBox(iPr) se obtienen resultados de excesos enantioméricos tanto de los productos *anti* como *sin* ligeramente inferiores a los obtenidos con el complejo Cu-box(iPr)-Me<sub>2</sub>. El rendimiento y la relación *anti/sin* es similar en ambos casos. En este caso el catalizador puede recuperarse a lo largo de al menos 7 ciclos con valores estables de rendimiento y enantioselectividad durante los 6 primeros.

Con el complejo Cu-DiBox(tBu) mejora el rendimiento notablemente (70%) y el exceso enantiomérico *sin* (70%) respecto al complejo Cu-box(tBu)-Me<sub>2</sub> aunque son mayores la relación *anti/sin* y el exceso enantiomérico *anti* de ésta última (92/8) y (89%) respectivamente. La recuperabilidad del catalizador en este caso no es tan buena como en los anteriores, el complejo polimérico se ha recuperado durante 3 ciclos pero desde el segundo se produce un descenso importante del rendimiento (de 70% a 29%).

Al utilizar Cu-DiBox(Ph) en lugar del complejo Cu-box(Ph)-Me<sub>2</sub> se obtienen resultados de enantio y diastereoselectividad similares a los obtenidos con el ligando monotópico, produciéndose un aumento en el rendimiento de la reacciones. Los buenos resultados se mantienen durante al menos cuatro ciclos de reacción.

Con Cu-DiBox(In) se obtienen resultados de rendimiento en general moderados, algo inferiores a los obtenidos con el complejo de cobre con el ligando monotópico box(In)-Me<sub>2</sub>, y bastante mejores que los rendimientos obtenidos con los complejos con el ligando box(In)-Bn. En cuanto a los excesos enantioméricos, se observa que los ee *sin* son similares a los obtenidos con el complejo de cobre con el ligando box(In)-Me<sub>2</sub>. Sin embargo, los ee *anti* son bastante superiores que los obtenidos con cualquiera de los dos ligandos monotópicos. La recuperabilidad de este catalizador es excelente, se han llevado a cabo 14 ciclos de reacción con resultados estables de rendimiento y de enantioselectividad a lo largo de todos ellos.

Hemos visto que en casi todos los casos, independientemente del ligando quiral empleado, la diastereoselectividad *anti/sin* no es demasiado alta. Esto puede ser explicado por la baja repulsión estérica entre la cadena alquílica del nitrocompuesto y el anillo aromático del aldehído (Figura 4.14). Además, la enantioselectividad observada en el producto *anti* es, en todos los casos, menor a la del diastereómero *sin*. Esto podría ser explicado por la desestabilización relativa del estado de transición de menor energía debido a la repulsión estérica entre el grupo metilo del nitroetano y el ion acetato (Figura 4.14).



**Figura 4.14:** Modelos estereoquímicos para explicar la baja diastereoselectividad encontrada y la menor enantioselectividad observada en el producto *anti*.

Tras el análisis de todas las reacciones podemos concluir que al llevar a cabo la reacción con *o*-anisaldehído y los complejos con los ligandos bis(oxazolina) los mejores resultados de diastereoselectividad son los proporcionados por la box(tBu)-Me<sub>2</sub> (92/8), lo mismo sucede con el exceso enantiomérico del producto *anti* (89%). Por otra parte, el mejor rendimiento se obtiene con la box(Ind)-Me<sub>2</sub> y el valor más alto de exceso enantiomérico del producto *sin* es el proporcionado por la azabox(iPr)-Me. Podemos decir que no hay un ligando idóneo para todos los aspectos de esta reacción.

Después de llevar a cabo las reacciones con los ligandos ditópicos convencionales se probaron los ligandos de tipo azabis(oxazolina) sintetizados, la click-DAX(iPr) y la TAX(iPr). Siendo que estos ligandos habían presentado los mejores resultados, sobre todo en recuperabilidad del polímero de coordinación, pensamos que pueden ser una buena alternativa en este caso con nitroetano y *o*-anisaldehído, donde la recuperabilidad es inferior en la mayoría de los casos, tal y como vimos en el caso de benzaldehído y nitroetano con el complejo con TAX(iPr). Los resultados se presentan en las Tablas 4.18 y 4.19.

*Tabla 4.18:* Resultados de la reacción de Henry con *o*-anisaldehído y nitroetano con el complejo con click-DAX(iPr).<sup>a</sup>

Ligando	Aldehído	Ciclo	% Rto. <sup>b</sup>	Anti/Sin	% ee (anti) <sup>c</sup>	% ee (sin) <sup>d</sup>
Azabox(iPr)-Me <sup>e</sup>	<i>o</i> -anisaldehído	--	47	57/43	77	91
		1	98	72/28	8	54
		2	88	69/31	22	57
		3	70	57/43	47	54
		4	80	63/37	71	65
		5	65	62/38	72	66
		6	62	63/37	73	83
		7	60	62/38	74	86
		8	65	64/36	63	86
		9	78	62/38	60	84
		10	78	59/41	50	84
		11	73	61/39	44	64
		12	73	64/36	43	52

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitroetano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es (1*S*,2*R*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol. <sup>d</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *sin* es (1*S*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol. <sup>e</sup> La reacción se lleva a cabo con 2 mL de iPrOH.

Podemos observar en la Tabla 4.18 que al utilizar el complejo con el ligando click-DAX(iPr) los rendimientos obtenidos son mucho mayores que los obtenidos con el complejo con azabox(iPr), alcanzándose un 98% de rendimiento y una buena diastereoselectividad, 72/28, en el primer ciclo. Durante los primeros ciclos de recuperación del polímero de coordinación, los excesos enantioméricos obtenidos son más bajos que con azabox(iPr), éstos se recuperan a partir del cuarto ciclo. El catalizador puede ser recuperado a lo largo de 12 ciclos de reacción con rendimientos superiores a los obtenidos con el complejo homogéneo y excesos enantioméricos un poco inferiores. Además, con este catalizador se mejoran la recuperabilidad del catalizador con respecto a DAX(iPr)-Cu en cuanto a rendimiento, alcanzándose 12 ciclos con buen rendimiento, sin embargo los resultados de exceso enantiomérico obtenidos son algo inferiores que con ese catalizador.

*Tabla 4.19:* Resultados de la reacción de Henry con o-anisaldehído y nitroetano con el complejo con TAX(iPr).

Ligando	Aldehído	Ciclo	% Rto.	Anti/Sin	% ee (anti)	% ee (sin)
Azabox(iPr)-Me TAX(iPr)	o-anisaldehído	--	47	57/43	77	91
		1	88	64/36	18	53
		2	85	56/44	31	73
		3	80	55/45	60	70
		4	75	55/45	63	76
		5	73	57/43	68	85
		6	60	63/38	65	84
		7	70	67/31	67	82
		8	77	53/47	59	80
		9	73	58/42	65	73
		10	69	55/45	56	75
		11	65	56/44	46	73
		12	65	58/42	49	69

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: benzaldehído (1 mmol), nitroetano (10 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 5 mol %), 4 mL de iPrOH como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por <sup>1</sup>H-RMN usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es (1*S*,2*R*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol. <sup>d</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *sin* es (1*S*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol. <sup>e</sup> La reacción se lleva a cabo con 2 mL de iPrOH.

En esta Tabla 4.19 se puede ver que estos complejos Cu-TAX(iPr) permiten obtener buenos rendimientos durante al menos 8 ciclos sucesivos de reacción mejorando también los resultados de recuperabilidad de los complejos Cu-DAX(iPr). Sin embargo, como ocurría con el complejo con click-DAX(iPr), los excesos enantioméricos obtenidos con Cu-TAX(iPr) son ligeramente inferiores a los obtenidos con Cu-DAX(iPr).

#### 4.4.- CONCLUSIONES

- Se ha observado que el desensamblaje total y la completa solubilización de los polímeros de coordinación en el medio de reacción ha sido esencial para obtener la máxima capacidad catalítica de estos sistemas.
- Los ligandos politópicos sintetizados coordinados con cobre se han utilizado como catalizadores siguiendo la estrategia de “liberación y captura” en la reacción de Henry entre benzaldehído/*o*-anisaldehido y nitrometano. Se han obtenido resultados de rendimiento y enantioselectividad de moderados (con sustituyentes *terc*-butilo, fenilo e indano) a excelentes (con sustituyente isopropilo)
- La reacción de Henry se probó a llevar a cabo con otros nitroderivados, nitroetano, 2-metil-1-nitropropano, 2-nitroacetato de metilo y nitrometilbenceno, sin embargo, excepto con nitroetano, aunque la reacción tenía lugar, no fue posible la determinación los resultados de enantioselectividad.
- Los complejos Cu-DiBox(iPr), Cu-DiBox(tBu), Cu-DiBox(Ph), Cu-DiBox(Ind), Cu-Dax(iPr), Cu-click-DAX(iPr) y Cu-TAX(iPr) se han utilizado como catalizadores en la reacción de Henry con benzaldehído/*o*-anisaldehido y nitroetano, conduciendo de nuevo a resultados de moderados a excelentes en cuanto a actividad, diastereo y enantioselectividad.
- Todos los polímeros de coordinación han sido recuperados durante varios ciclos de reacción, con resultados de rendimiento y enantioselectividad constantes a lo largo de los mismos. Los mejores resultados se han obtenido con el complejo Cu-DAX(iPr) en la reacción entre *o*-anisaldehido y nitrometano.



# CAPÍTULO 5:

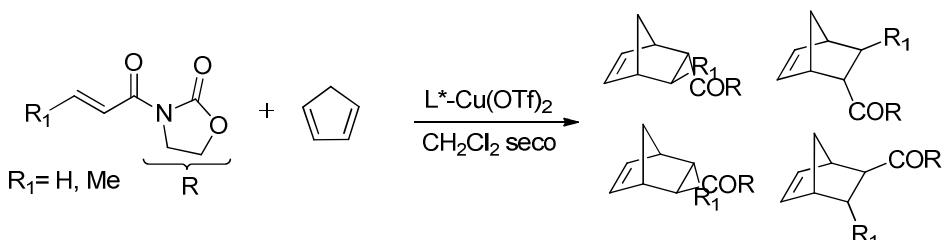
## OTRAS REACCIONES



Para aumentar la aplicabilidad de los ligandos y catalizadores que hemos preparado a lo largo de este trabajo, se decidió probarlos en otras reacciones orgánicas de interés.

## 5.1.- REACCIÓN DE DIELS-ALDER

### 5.1.1.- ANTECEDENTES



**Esquema 5.1:** Reacción de Diels-Alder que se ha utilizado en este trabajo.

Otto Diels y Kurt Alder documentaron por primera vez la reacción entre el 1,3-butadieno (dieno) y el eteno (dienófilo) en 1928, por lo que obtuvieron el premio Nobel de Química en 1950. Desde ese momento hay un gran número de publicaciones acerca de este tema, y un importante interés en la versión enantioselectiva de la reacción,<sup>221</sup> incluyendo los catalizadores quirales.<sup>222</sup>

En 1991 Corey y colaboradores describieron por primera vez la reacción de Diels-Alder enantioselectiva, catalizada por un complejo de Fe(III) con el ligando box(Ph), obteniendo un excelente diastereoselectividad hacia el producto *endo* (99:1) con un 86% de exceso enantiomérico.<sup>223</sup> Algo más adelante, Davies<sup>224</sup> y Evans<sup>225</sup> describieron independientemente la misma reacción, en este caso catalizada por complejos de Cu(II) ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  más concretamente) complejados con bis(oxazolinas). En el caso de Davies, con una espiro-box(Ind) a -65°C se consiguió alcanzar una diastereoselectividad del 97% hacia el producto *endo* con un 96% ee. Evans por su parte, utilizando con el ligando box(tBu), obtuvo también un importante diastereocontrol hacia el producto *endo* con más del 98% ee.

Todas las reacciones que se han comentado hasta el momento son entre un dienófilo capaz de formar complejos quelato, la crotonil (o acriloil) oxazolidinona, y ciclopentadieno un dieno clásico (Esquema 5.1). En la amplia mayoría de la reacciones descritas en la literatura catalizadas por complejos con bis(oxazolinas) se obtiene muy mayoritariamente el producto *endo*. Existe un ejemplo muy específico en el que se obtiene el producto *exo* mayoritariamente, descrito recientemente por Gouverneur y colaboradores.<sup>226</sup> Estos autores llevan a cabo la reacción entre

<sup>221</sup> Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 876.

<sup>222</sup> Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493.

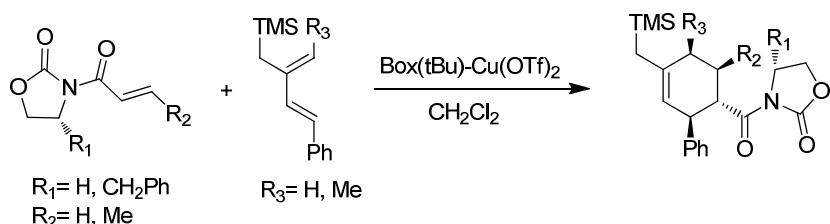
<sup>223</sup> Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. -Y.; *J. Am. Chem. SOC.* **1991**, 113, 729.

<sup>224</sup> Davies, I. W.; Gerena, L.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 114.

<sup>225</sup> Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559.

<sup>226</sup> Lam, Y. -H.; Bobbio, C.; Cooper, I. R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5106.

una variante de la crotonil oxazolidinona y varios dienos silitados (Esquema 5.2). Los productos de estas reacciones son mayoritariamente *exo* y se obtienen con buena enantioselectividad.



**Esquema 5.2:** Reacción descrita por Gouverneur y colaboradores.

El paso lógico para mejorar la catálisis de la reacción de Diels-Alder consiste en la utilización de catalizadores heterogéneos y/o recuperables. En la bibliografía hay numerosos ejemplos utilizando este tipo de catalizadores, entre los que vamos a resaltar algunos en los que se inmovilizan los complejos quirales bis(oxazolina)-cobre sobre sólidos utilizando diferentes métodos.

Por ejemplo, se han desarrollado catalizadores anclados covalentemente en sílice.<sup>227</sup> En estos catalizadores son los ligandos box(tBu) modificadas las que son inmovilizadas covalentemente. Posteriormente el Cu(OTf)<sub>2</sub> compleja a estas bis(oxazolinas), y son estos sistemas los que catalizan la reacción de Diels-Alder entre acriloil oxazolidinona y ciclopentadieno, mejorando los resultados obtenidos en fase homogénea. El catalizador es recuperado durante un único ciclo.

Hemos comentado en capítulos anteriores los inconvenientes que supone el anclado covalente del catalizador al soporte. Para evitarlos, Li y colaboradores han desarrollado un catalizador en el que también soportan el complejo box(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub>,<sup>228</sup> pero en este caso la interacción soporte-complejo metálico es no covalente. Los complejos son anclados por formación de puentes de hidrógeno entre el contranión del cobre y los grupos hidroxilos de la sílice. En este caso llevan a cabo la reacción de Diels-Alder entre crotonil oxazolidinona y ciclopentadieno, obteniendo buenas conversiones, con mayoría de producto *endo* y un 91% ee durante tres ciclos de reacción.

En lugar de sílice también se han preparado catalizadores inmovilizados no covalentemente sobre arcillas. Mayoral y colaboradores han hecho un importante avance en la preparación de catalizadores con complejos box-Cu inmovilizados por interacciones electrostáticas sobre laponita,<sup>229</sup> una arcilla sintética. Para la reacción de Diels-Alder con el complejo box(Ph) con diferentes metales, aunque se consigue obtener una buena conversión y

<sup>227</sup> Tanaka, S.; Tada, M.; Iwasawa, Y. *J. Catal.* **2007**, 245, 173.

<sup>228</sup> Wang, H.; Liu, X.; Xia, H.; Liu, P.; Gao, J.; Ying, P.; Xiao, J.; Li, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1025.

<sup>229</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Harmer, M. A.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 165, 211.

una buena selectividad *endo*, no se alcanzan los excesos enantioméricos obtenidos con los complejos homólogos en fase homogénea.

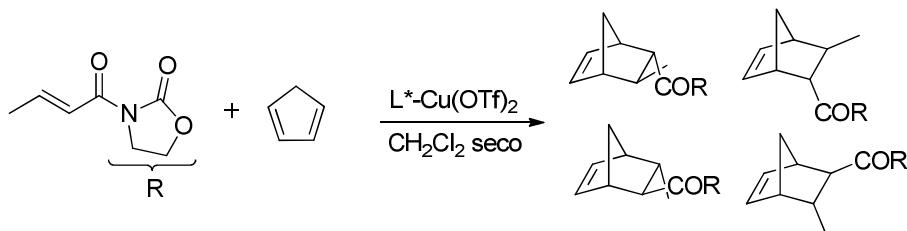
Como sistema de inmovilización líquido/líquido, los líquidos iónicos también han sido utilizados recientemente en esta reacción. Wang y colaboradores han desarrollado unos ligandos bis(oxazolina) modificados en el puente con unidades imidazolio,<sup>230</sup> estos ligandos complejados con Cu(OTf)<sub>2</sub> pueden ser inmovilizados en [bmim][NTf<sub>2</sub>] y promover la reacción entre acriloil oxazolidinona y ciclohexadieno con una conversión del 98%, 85% de producto *endo* y 97% de exceso enantiomérico. Además se ha podido recuperar el catalizador durante al menos 20 ciclos sin pérdida ni de actividad ni de enantioselectividad.

Para esta reacción también se han desarrollado catalizadores que pueden ser precipitados selectivamente al finalizar la reacción. Por ejemplo, se han utilizado polímeros solubles como soporte de los ligandos box. Un ligando box(tBu) modificado en el puente se ha anclado a PEG.<sup>231</sup> Tras complejarse con Cu(OTf)<sub>2</sub>, este catalizador soportado es soluble en las condiciones de la reacción. Con este sistema catalítico se obtienen buenas conversiones en la reacción de Diels-Alder así como buena selectividad *endo*, pero la enantioselectividad obtenida es muy pobre. Los autores no llevan a cabo la recuperación del catalizador.

En vista de los resultados descritos con catalizadores recuperables en la reacción de Diels–Alder se decidió probar nuestro sistema catalítico en esta misma reacción.

### 5.1.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los polímeros de coordinación con varios de los ligandos ditópicos con unidades bis(oxazolina) se probaron en la reacción enantioselectiva de Diels–Alder entre crotonil oxazolidinona y ciclopentadieno (Esquema 5.3).



**Esquema 5.3:** Reacción de Diels–Alder utilizada en este trabajo.

<sup>230</sup> Zhou, Z. -M.; Li, Z. -H.; Hao, X. -Y.; Dong, X.; Li, X.; Dai, L.; Liu, Y. -Q.; Zhang, J.; Huang, H. -F.; Li, X.; Wang, J. -L. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2963.

<sup>231</sup> Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, M.; Pitollo, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3160.

### 5.1.2.1- *Condiciones de reacción y determinación de resultados*

La reacción de Diels-Alder seleccionada (Esquema 5.3) había sido estudiada en nuestro grupo de investigación, por lo que se utilizaron las condiciones que mejores resultados habían proporcionado. Como sal de cobre se utilizó Cu(OTf)<sub>2</sub>. El ligando que conducía a los mejores resultados era la box(tBu)-Me<sub>2</sub>, sin embargo se decidió probar también el que tiene isopropilo como sustituyente así como ligandos azabox que no se habían utilizado anteriormente en esta reacción. Después de un primer estudio con ligandos monotópicos se llevarán a cabo las reacciones usando los ditópicos.

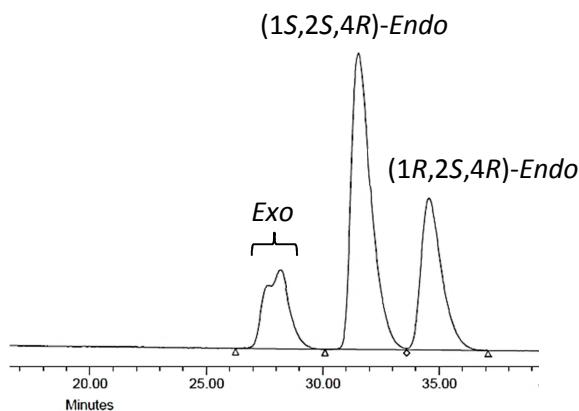
En esta reacción el catalizador se añade en un 15% mol respecto a la crotonil oxazolidinona ya que es la proporción que conduce a los mejores resultados, la preparación del complejo catalítico dependerá de si estamos utilizando los catalizadores homogéneos tradicionales, o los polímeros de coordinación. Con los primeros la formación del polímero se llevará a cabo disolviendo un equivalente de ligando y un equivalente de Cu(OTf)<sub>2</sub> en diclorometano, tras la agitación se observa que la sal de cobre no complejada no se disuelve, por lo que microfiltramos la disolución quedándonos únicamente con el complejo quiral disuelto.

Con los polímeros de coordinación con los ligandos ditópicos el complejo se forma en el disolvente en el que se lleve a cabo la reacción, pesando un equivalente de ligando ditópico y un equivalente de Cu(OTf)<sub>2</sub>. En este caso no se puede microfiltrar la disolución ya que se eliminaría parte del polímero formado, por este motivo se añade un exceso de ligando quiral y evitar así la presencia de cobre libre que pueda catalizar la reacción de forma no enantioselectiva.

Tanto si el complejo catalítico es con ligandos monotópicos o ditópicos cuando el disolvente de la reacción sea CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bastará con añadir sobre el complejo disuelto más diclorometano, la crotonil oxazolidinona y el ciclopentadieno recién destilado. Si el disolvente es diferente hay que eliminar a presión reducida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de añadir los reactivos y el disolvente de la reacción.

Las reacciones se monitorizan por cromatografía de gases, tras 24 horas de reacción en casi todos los casos se observa la desaparición del pico de la crotonil oxazolidinona. Cuando la reacción ha terminado en el caso de los complejos homogéneos, se elimina el catalizador adsorbiéndolo en sílice y el filtrado se analiza directamente. En el caso de los complejos con ligandos ditópicos se evapora el disolvente de reacción, a continuación se adiciona Et<sub>2</sub>O, para la formación del polímero de coordinación que precipita como sólido en el fondo del vial, y para disolver los productos y restos de reactivos. El sobrenadante se retira y se repite la operación dos veces más. El sobrenadante obtenido se analiza para la determinación de resultados.

La determinación del rendimiento de la reacción se lleva a cabo mediante CG previa adición de un patrón interno al crudo de reacción obtenido tras filtrar o recuperar el catalizador, y tras la realización de una recta de calibrado. La determinación de la enantioselectividad se lleva a cabo por HPLC con columnas quirales, fue necesario encontrar un método optimizado en el que los productos *endo* fueran dos picos perfectamente separados. Esto se consiguió con la columna Chiracel OD (Figura 5.1).



**Figura 5.1:** Cromatograma de la reacción de Diels–Alder estudiada en este trabajo.

#### 5.1.2.2.- Resultados catalíticos

En cuanto a los resultados catalíticos, en primer lugar se comenzó llevando a cabo la reacción con los complejos homogéneos clásicos,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-box-Me}_2$ , los resultados se muestran en la Tabla 5.1.

**Tabla 5.1:** Resultados de la reacción de Diels-Alder con los complejos box-Cu(OTf)<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Ligando	% cat.	% Rto. <sup>b</sup>	Endo/exo <sup>c</sup>	%ee endo <sup>c</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	10	100	87/13	30
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	15	100	87/13	34
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	10	69	79/21	25
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	15	78	85/15	87
Azabox(iPr)-Me <sub>2</sub>	10	88	83/17	34
Azabox(iPr)-Me <sub>2</sub>	15	91	83/17	62
Azabox(tBu)-Me <sub>2</sub>	15	64	89/11	63

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: crotonil oxazolidinona (0,5 mmol), ciclopentadieno (6 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub>, 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por Cromatografía de Gases usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico y la relación endo/exo fueron determinados por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD. El enantiómero mayoritario en el caso del producto endo es 3-((1S,2S,4R)-3-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonil)oxazolidin-2-ona.

Podemos observar de los resultados de la Tabla 5.1 que en todos los casos se obtiene mayoría del producto *endo*, y que el mejor resultado de rendimiento se obtiene con box(iPr)-Me<sub>2</sub>, independientemente del porcentaje de catalizador empleado. La mejor enantioselectividad mejor se obtiene con box(tBu)-Me<sub>2</sub>, pero únicamente cuando se utiliza un 15% de catalizador, si el porcentaje utilizado es del 10%, aunque la reacción progresá, no se observa nada de inducción. Este mismo hecho, aunque no tan notablemente, se observa también con azabox(iPr)-Me<sub>2</sub>, al utilizar un 10% de catalizador el rendimiento es bueno pero el exceso enantiomérico es bastante

bajo, sin embargo, al aumentar al 15% la enantioselectividad obtenida se dobla, pasando de un 34% ee a un 62% ee. Con azabox(tBu)-Me se obtienen resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad moderados.

Como los mejores resultados de enantioselectividad se habían obtenido con el ligando box(tBu)-Me<sub>2</sub> se decidió empezar con el estudio de los complejos con ligandos con este mismo sustituyente.

*Tabla 5.2:* Resultados de la reacción de Diels-Alder con los complejos DiBox(tBu)-Cu(OTf)<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Ligando	Disolvente	% Rto. <sup>b</sup>	Endo/exo <sup>c</sup>	%ee endo <sup>c</sup>
Box(tBu)-Me <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	78	85/15	87
DiBox(tBu)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	73/27	10
DiBox(tBu)	MeOH	12	79/21	0
DiBox(tBu)	TFE	100	82/18	8
Box(tBu)-Me <sub>2</sub> <sup>d</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	49	86/14	85
DiBox(tBu) <sup>e</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100	82/18	15
Azabox(tBu)-Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	64	89/11	63
Azabox(tBu)-Bn	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88	87/13	13

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: crotonil oxazolidinona (0,5 mmol), ciclopentadieno (6 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> 0,075 mmol (15% mol), 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por Cromatografía de Gases usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico y la relación endo/exo fueron determinados por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *endo* es 3-((1*S*,2*S*,4*R*)-3-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonil)oxazolidin-2-ona. <sup>d</sup> Se utilizaron 2 equivalentes de box(tBu)-Me<sub>2</sub> y 1 equivalente de Cu(OTf)<sub>2</sub>, formándose el complejo L<sub>2</sub>Cu. <sup>e</sup> Se utilizó 1 equivalente de DiBox(tBu) y 2 equivalentes de Cu(OTf)<sub>2</sub>, formándose el complejo LCu<sub>2</sub>.

Se observa en la Tabla 5.2 que al usar los polímeros de coordinación con DiBox(tBu) en las mismas condiciones que con box(tBu)-Me<sub>2</sub>, hay un notable descenso tanto del rendimiento como de la enantioselectividad. Este hecho podría deberse a la mala liberación de los sitios activos durante la reacción, aunque en diclorometano la disolución era de aspecto transparente durante el transcurso de la reacción, podían quedar oligómeros de pequeño tamaño que hicieran que el número de especies catalíticamente activas en el medio fuera menor. Hecho que ya habíamos observado con la reacción de Henry. Es por esto que se decidió llevar a cabo la reacción en varios disolventes coordinantes, como son el MeOH y el TFE (trifluoroetanol). Vemos que con el primero se obtienen peores resultados incluso que con diclorometano, probablemente por las propiedades coordinantes del MeOH que impedirían la formación del quelato entre el cobre y la crotonil oxazolidinona. Con TFE, aunque el rendimiento fue del 100% lo que confirmaría la presencia de oligómeros al usar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, no se consigue obtener inducción asimétrica.

Como continuación de los experimentos anteriores se decidió hacer dos pruebas más para comprobar que nuestra hipótesis de una incompleta despolimerización era correcta. En primer lugar se llevó a cabo la reacción con 2 equivalentes de box(tBu)-Me<sub>2</sub> y 1 equivalente de cobre (Tabla 5.2), de esta manera reproduciríamos los sitios bloqueados que se presentan en el polímero de coordinación ya que en estas condiciones se favorece la formación de complejos

$L_2Cu$ , se puede ver que efectivamente sí hay una disminución del rendimiento, aunque la enantioselectividad es la misma que con el complejo tradicional. Por otro lado se llevó a cabo la reacción con 1 equivalente de ligando DiBox(tBu) y 2 equivalentes de cobre lo que daría lugar a complejos  $LCu_2$ , de este modo tenemos únicamente especies homogéneas catalíticamente activas, equivalentes en principio, a las box(tBu)-Me<sub>2</sub>-Cu. Como se ve en la Tabla 5.2, el rendimiento en este caso alcanza el 100%, lo que demuestra que la coordinación de la crotonil oxazolidinona es adecuada, de forma similar a lo que ocurría al usar TFE como disolvente, sin embargo, de nuevo el exceso enantiomérico *endo* es muy bajo (15%).

Con todos estos resultados, parece claro que el desensamblaje parcial del polímero de coordinación en el medio de reacción es el factor responsable de la obtención de rendimientos bajos. Sin embargo, el que no se puedan alcanzar los excesos enantioméricos obtenidos con el complejo con el ligando box(tBu)-Me<sub>2</sub> parece estar relacionado con diferencias estructurales entre el ligando monotópico y ditópico. Esto se demuestra con los resultados obtenidos con los ligandos monotópicos azabox que también se recogen en la Tabla 5.2.

Al comparar los resultados con los complejos con ligandos azabox(tBu)-Me y azabox(tBu)-Bn se ve que aunque los rendimientos no son bajos en ninguno de los dos casos, los excesos enantioméricos son completamente diferentes. Mientras que con el ligando con un grupo metilo en el puente se obtiene un 63% ee *endo* cuando lleva un grupo bencílico se reduce a un 13%. Los ligandos DiBox o DAX también llevan un grupo bencílico en el puente y también conducen a enantioselectividades bajas o nulas, lo que parece confirmar que ese grupo bencílico modifica las preferencias conformacionales del complejo catalítico impidiendo la inducción asimétrica.

A pesar de estos resultados con DiBox(tBu) se decidió probar también los complejos con ligandos ditópicos con sustituyentes isopropilo, los valores obtenidos se muestran en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3: Resultados de la reacción de Diels-Alder con los complejos DiBox(iPr) y DAX(iPr).<sup>a</sup>

Ligando	% Rto. <sup>b</sup>	Endo/exo <sup>c</sup>	%ee endo <sup>c</sup>
Box(iPr)-Me <sub>2</sub>	100	87/13	35
DiBox(iPr)	21	80/20	24
Azabox(iPr)-Me	91	83/17	62
DAX(iPr)	30	89/11	39

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: crotonil oxazolidinona (0,5 mmol), ciclopentadieno (6 mmol), L\*-Cu(OAc)<sub>2</sub> 0,075 mmol (15% mol), 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, temperatura ambiente, 24 h. <sup>b</sup> Los rendimientos fueron determinados por Cromatografía de Gases usando un patrón interno. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico y la relación endo/exo fueron determinados por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD. El enantiómero mayoritario en el caso del producto *endo* es 3-((1*S*,2*S*,4*R*)-3-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonil)oxazolidin-2-ona. <sup>d</sup> Se utilizaron 2 equivalentes de box(tBu)-Me<sub>2</sub> y 1 equivalente de Cu(OTf)<sub>2</sub>, formándose el complejo  $L_2Cu$ .

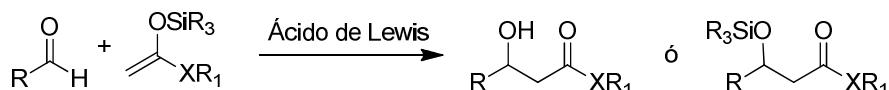
Se observa de nuevo que al utilizar como catalizadores los complejos con los ligandos ditópicos DiBox(iPr) y DAX(iPr) los rendimientos descienden notablemente, indicando que no se ha producido el desensamblaje total del polímero de coordinación por no ser el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suficientemente coordinante. En cuanto a los excesos enantioméricos, éstos también se reducen cuando se usan los ligandos ditópicos que poseen grupos bencilo en el puente aunque la reducción no es tan acusada como en el caso de los ligandos con sustituyentes terc-butilo, probablemente por la diferencia de tamaño entre los dos tipos de sustituyentes.

En vistas de estos resultados con los ligandos ditópicos y la problemática de su grupo bencilo como conector, se decidió no llevar a cabo el estudio completo con el resto de ligandos multítópicos.

## 5.2.- REACCIÓN ALDÓLICA DE MUKAIYAMA

### 5.2.1.- ANTECEDENTES

Las reacciones de adición de silil enol éteres a aldehídos mediadas por ácidos de Lewis fueron descubiertas en el año 1977 por Mukaiyama y colaboradores,<sup>232</sup> dando origen a la reacción de adición aldólica que lleva su mismo nombre.



**Esquema 5.4:** Reacción propuesta por Mukaiyama y colaboradores.

Desde su descubrimiento, esta reacción ha sido muy estudiada por su evidente interés sintético. Como catalizadores de la misma se han empleado una gran variedad de ácidos de Lewis<sup>233</sup>. Mukaiyama y colaboradores inicialmente emplearon  $TiCl_4$ , pero se han llevado a cabo reacciones con  $Mg(II)$ ,  $Zn(II)$ ,  $B(III)$ ,  $Al(III)$ ,  $Cu(II)$ , carbocationes...<sup>234</sup> El mecanismo de la reacción ha sido objeto de un intenso estudio, aunque en este caso hay una gran variabilidad de mecanismos propuestos dependiendo del metal empleado para la catálisis.

La variante estereoselectiva de la reacción se puede plantear de dos modos: (a) mediante el empleo de auxiliares quirales; (b) mediante el uso de catalizadores quirales. Esta última opción resulta la más atractiva por el fenómeno de la multiplicación de la quiralidad.

La aplicación de catalizadores quirales de cobre basados en bis(oxazolinas) para la promoción de la reacción de Mukaiyama fue inicialmente investigada por Evans y colaboradores.<sup>235,236,237</sup> Estos estudios demostraron que en las reacciones catalizadas por cobre la estructura del carbonilo electrófilo juega un papel importante en la enantioselectividad de la reacción. Así, sólo aquellos sustratos que son capaces de formar complejos quelato de cinco miembros con el cobre dan lugar a una alta enantioselectividad (Figura 5.2). De lo contrario, la enantioselectividad es baja o incluso se obtiene una mezcla racémica.

<sup>232</sup> Mukaiyama, T. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817.

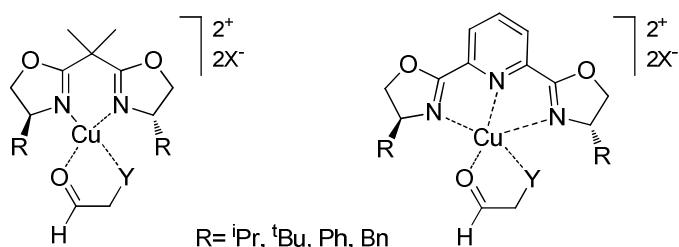
<sup>233</sup> Mukaiyama Aldol Reaction, Vol. III, 997

<sup>234</sup> a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. b) Lin, L.; Wang, D.; Li, D-J. *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*, **2011**, *2*, 582.

<sup>235</sup> Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.

<sup>236</sup> Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.

<sup>237</sup> Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480.



**Figura 5.2:** Complejos quelato de cinco miembros sustrato-catalizador.

Debido a las importantes ventajas ya comentadas, los catalizadores heterogéneos también han sido utilizados en la reacción aldólica de Mukaiyama. Los primeros estudios se basaron en la inmovilización de catalizadores homogéneos aquirales. El primero en aplicar esta técnica fue el propio Mukaiyama<sup>238</sup> quien inmovilizó sales de tritilo sobre un copolímero de estireno con un 2% de divinilbenceno (DVB). Posteriormente, se desarrollaron catalizadores insolubles por reacción de dendrímeros funcionalizados con grupos amino y Sc(OTf)<sub>3</sub>, capaces de actuar como ácidos de Lewis y catalizar la reacción de Mukaiyama con buenos rendimientos.<sup>239</sup>

También se han usado como catalizadores arcillas como la Montmorillonita K10,<sup>240</sup> la cual puede usarse directamente sin realizar un intercambio iónico previo, debido a su carácter de ácido de Brønsted. Este sólido puede usarse en ausencia de disolvente o en agua, lo que mejora los aspectos medioambientales de la reacción. Los rendimientos obtenidos con esta arcilla son buenos aunque se obtienen bajas diastereoselectividades.

Otro tipo de catalizadores sólidos empleados en esta reacción son las zeolitas, TS-1 y Ti- $\beta$ ,<sup>241</sup> así como algunos sólidos mesoporosos.<sup>242</sup>

El número de sistemas heterogéneos descritos es aún menor cuando se trata de la versión enantioselectiva de la reacción. La bibliografía recoge el uso de polímeros como soportes, en los cuales el complejo catalítico ha sido anclado mediante enlace covalente.<sup>243,244</sup> También se ha descrito el uso de sistemas bifásicos acuosos, en los que se emplean mezclas de agua con disolventes orgánicos en diferentes proporciones. Este es el caso del uso de complejos dendríticos bis(oxazolina)-Cu, solubles en el medio de reacción (EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1) y recuperables por precipitación.<sup>245</sup>

También se ha utilizado agua como disolvente junto con un complejo de bis(oxazolina) soportado en polietilenglicol (PEG<sub>5000</sub>). La presencia de este soporte asegura la solubilidad del

<sup>238</sup> Mukaiyama, T.; Iwakiri, H., *Chem. Lett.* **1985**, 1363.

<sup>239</sup> Reetz, M. T.; Giebel, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2498.

<sup>240</sup> Loh, T. P.; Li, X. R., *Tetrahedron* **1999**, 55, 10789.

<sup>241</sup> Sasidharan, M; Kumar, R., *J. Catal.* **2003**, 220, 326.

<sup>242</sup> Garro, R.; Navarro, M. T.; Primo, J.; Corma, A., *J. Catal.* **2005**, 233, 342.

<sup>243</sup> Orlandi, S.; Mandoli, A.; Pini, D.; Salvadori, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2519.

<sup>244</sup> Itsuno, S.; Arima, S.; Haraguchi, N., *Tetrahedron* **2005**, 61, 12074.

<sup>245</sup> Yang, B. Y.; Chen, X. M.; Deng, G. J.; Zhang, Y. L.; Fan, Q. H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3535.

complejo en agua. Después de la reacción los productos se extraen con Et<sub>2</sub>O y el catalizador permanece en la fase acuosa, lo que permite su reutilización.<sup>246</sup>

Todos estos trabajos describen unos resultados de enantioselectividad de moderados a excelentes.

En nuestro grupo de investigación también se ha estudiado la versión heterogénea de la condensación aldólica de Mukaiyama. Para ello se han utilizado diversos soportes sólidos sobre los que se ha inmovilizado el complejo catalítico bis(oxazolina)-cobre por diferentes métodos obteniéndose buenos resultados.<sup>247,248,249</sup> Una de las estrategias utilizadas fue la inmovilización del complejo catalítico quiral por intercambio iónico en los soportes laponita y nafión NR50 y en otra estrategia diferente, el ligando quiral se inmovilizó por formación de enlaces covalentes en una resina Merrifield. Al llevar a cabo la reacción con el catalizador laponita-cobre-bis(oxazolina) se observó un comportamiento difícil de explicar ya que se obtenía un incremento en la actividad del catalizador, así como en la enantioselectividad obtenida, se pasó de un 16% ee *anti* en fase homogénea a un 90% ee *anti* en fase heterogénea. También se observó una variación en la diastereoselectividad en comparación con lo observado en fase homogénea, mientras que el diastereómero *sin* era el mayoritario en fase homogénea (38/62), en fase heterogénea el que estaba en mayor proporción era el *anti* (84/14). Esto se atribuyó a un efecto de la superficie del catalizador.<sup>248,249</sup>

En vista de estos antecedentes y de la experiencia de nuestro grupo de investigación en la reacción aldólica de Mukaiyama, se decidió estudiar el uso de nuestros polímeros de coordinación en esta reacción.

## 5.2.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.2.2.1.- *Condiciones de reacción y determinación de resultados*

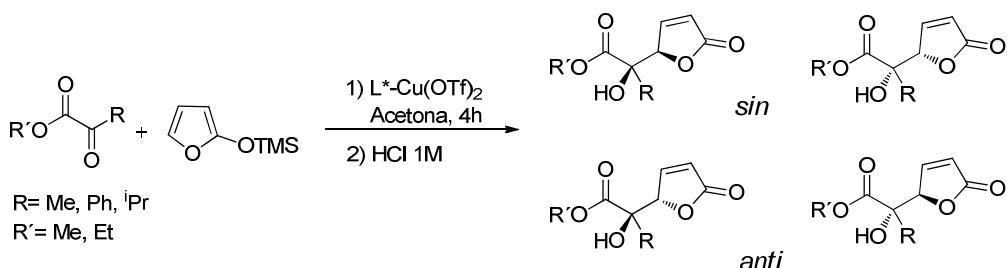
Para llevar a cabo el estudio de la reacción se emplearon tres  $\alpha$ -cetoésteres diferentes (R= Me, Ph, iPr) para comprobar cuál era la influencia del sustrato sobre la estereoselectividad. Como reactivo sililado se utilizó un silil éter voluminoso con el que ya se habían obtenido buenos resultados en trabajos previos tanto en el grupo de investigación como en otros, el trimetilsililoxifurano (Esquema 5.5).

<sup>246</sup> Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Celentano, G., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3401.

<sup>247</sup> Fraile, J. M.; Pérez, I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1680.

<sup>248</sup> Fraile, J. M.; Pérez, I.; Mayoral, J. A., *J. Catal.* **2007**, 252, 303.

<sup>249</sup> Fabra, M. J.; Fraile, J. M.; Herreras, C. I.; Lahoz, F. J.; Mayoral, J. A.; Pérez, I., *Chem. Commun.* **2008**, 5402.



Esquema 5.5: Reacciones aldólicas de Mukaiyama utilizadas en este trabajo.

Como se aprecia en el esquema 5.5, en la reacción entre 2-trimetilsiloxifurano y los tres  $\alpha$ -cetoésteres escogidos, se generan dos centros estereogénicos, lo que origina dos pares de enantiómeros, diastereómeros entre sí. La terminología empleada para referirse a los diastereómeros es la de *sin* y *anti*, que indica la posición relativa de los grupos oxigenados en la conformación gauche, como muestra el esquema. Al tratarse de dos centros estereogénicos sería también posible usar la nomenclatura *like*, cuando los dos tienen la misma configuración absoluta (lo que ocurre en los *anti*) y *unlike* cuando la configuración absoluta es diferente (caso de los *sin*).

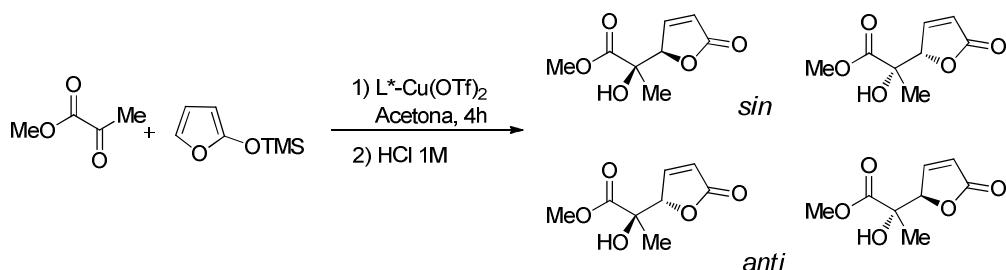
Dado que la bis(oxazolina) con grupos fenilo (box(Ph)) era el ligando con el que mejores resultados de enantioselectividad se obtenían, se decidió ensayar el ligando ditópico equivalente, DiBox(Ph) en esta reacción usando Cu(OTf)<sub>2</sub>. La reacción había sido probada previamente en varios disolventes (hexano, THF, Et<sub>2</sub>O, acetona,...), como los mejores resultados se obtenían en acetona se decidió utilizar este disolvente como medio de reacción.

La metodología de trabajo para esta reacción es equivalente a la que se ha descrito anteriormente, el primer paso será la formación del complejo catalítico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tras microfiltrar y eliminar de este modo el Cu(OTf)<sub>2</sub> sin complejar, el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evapora y se añaden los reactivos y la acetona como disolvente. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo mediante cromatografía de gases hasta la conversión completa del sililéter que aunque se encuentra en ligero exceso, se consume antes debido a la reacción paralela de hidrólisis para dar la lactona correspondiente.

La determinación de la enantioselectividad se lleva a cabo por HPLC con columnas quirales, fue necesario optimizar un método de separación para cada una de las reacciones utilizadas.

#### 5.2.2.2.- Resultados catalíticos

El primer  $\alpha$ -cetoéster que se estudió fue el piruvato de metilo (R=Me) (Esquema 5.6). Se eligió comenzar con éste ya que es el sustrato más común descrito en la literatura a la hora de llevar a cabo esta reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.4. Se ha eliminado en todas las tablas la columna correspondiente a la conversión porque es del 100% en todos los casos.



**Esquema 5.6:** Reacción aldólica de Mukaiyama viníloga con piruvato de metilo (Re=Me).

**Tabla 5.4:** Resultados de la reacción aldólica de Mukaiyama entre piruvato de metilo (R=Me) y 2-trimetilsiloxifurano en acetona.<sup>a</sup>

Ligando	Recuperación	anti/sin	%ee anti <sup>b,c</sup>	%ee sin <sup>b</sup>
Box(Ph)	--	95/5	86	33
DiBox(Ph)	1	97/3	94	14
	2	97/3	23	26
	3	97/3	33	6
	4	97/3	61	14
	5	97/3	70	18
	6	97/3	55	8
	7	97/3	63	4
	8	93/7	75	0
	9	93/7	43	0
	10	96/5	32	0
	11	95/5	62	0
	12	96/4	58	0
	13	95/5	55	0

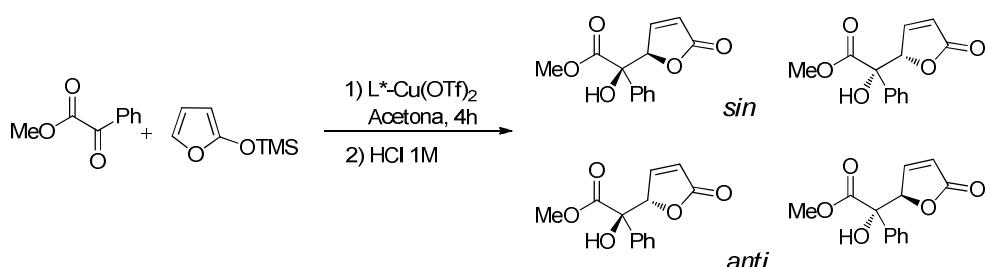
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,5 mmol de piruvato de metilo y 0,6 mmol de trimetilsiloxifurano, 10% mol (0,05 mmol) de  $\text{CuOTf}_2\text{-L}^*$ , 2 mL de acetona como disolvente, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel AD-H. <sup>c</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es el (1'R,5R)-5-(1'-Hidroxi-1'-metoxicarboniletil)-2,5-furan-2(5*H*)-ona.

Viendo los resultados de la tabla podemos decir que en el primer ciclo de la reacción con DiBox(Ph)-Cu los valores de la relación *anti/sin* y el % ee *anti* son ligeramente mejores que los obtenidos con el complejo box(Ph)-Cu, aunque hay una pérdida significativa en la enantioselectividad de los productos *sin* (33% ee → 14% ee).

Otro efecto llamativo se observa en las recuperaciones del catalizador de esta reacción. Mientras que la relación diastereomérica se mantiene constante a lo largo de todos los ciclos realizados, los resultados de los excesos enantioméricos, tanto de los productos *anti* como *sin*, son erráticos y no mantienen ninguna tendencia clara. Hay que indicar, no obstante, que para el caso de los productos *sin*, al obtenerse sólo un 3-5% de este diastereómero hace que la determinación de sus excesos enantioméricos no sea completamente fiable.

Ya se había observado en otros estudios previos en nuestro grupo que el disolvente usado influye notablemente en este tipo de reacciones, aunque su efecto no está claro.<sup>248,249</sup> Recientemente se ha observado también en nuestro grupo de investigación que incluso la presencia de trazas de agua afectan marcadamente a la enantioselectividad, haciendo en algunos casos que sin agua la reacción no presente nada de enantioselectividad y con agua la inducción sea muy elevada. Una posible explicación a esta variabilidad de resultados podría estar relacionada con dicha presencia de agua ya que la acetona usada como disolvente se empleó directamente como se suministra comercialmente sin ningún tipo de tratamiento previo. Sin embargo, esto no explicaría por qué el mismo efecto no se ha observado en el caso de las reacciones con los otros sustratos como se verá a continuación (Tablas 5.5 y 5.6).

Posteriormente se estudió el  $\alpha$ -cetoéster 2-fenil-2-oxoacetato de metilo ( $R=Ph$ ) (Esquema 5.7). Los resultados se recopilan en la Tabla 5.5.



**Esquema 5.7:** Reacción aldólica de Mukaiyama viníloga con 2-fenil-2-oxoacetato de metilo ( $R=Ph$ ).

**Tabla 5.5:** Resultados de la reacción aldólica de Mukaiyama viníloga entre 2-fenil-2-oxoacetato de metilo ( $R=Ph$ ) y 2-trimetilsiloxifurano en acetona.<sup>a</sup>

Ligando	Recuperación	anti/sin	%ee anti <sup>b,c</sup>	%ee sin <sup>b</sup>
Box(Ph)	--	92/8	91	14
DiBox(Ph)	1	94/6	95	0
	2	87/13	83	10
	3	88/12	75	20
	4	90/10	78	0
	5	93/7	85	0
	6	80/20	92	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 2-fenil-2-oxoacetato de metilo y 0,6 mmol de trimetilsiloxifurano, 10% mol (0,05 mmol) de  $(\text{CuOTf})_2\text{-L}^*$ , 2 mL de acetona como disolvente, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel IB. <sup>c</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es el (1'R,5R)-5-(1'-Fenil-1'-hidroxi-1'-metoxicarbonilmetil)-2,5-furan-2(5H)-ona.

<sup>248</sup> Fraile, J. M.; Pérez, I.; Mayoral, J. A., *J. Catal.* **2007**, 252, 303.

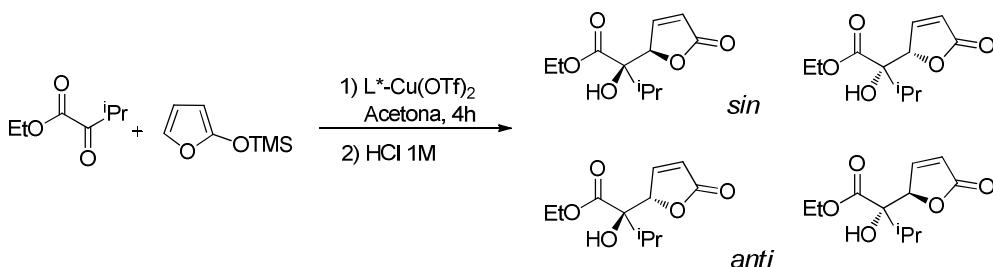
<sup>249</sup> Fabra, M. J.; Fraile, J. M.; Herreras, C. I.; Lahoz, F. J.; Mayoral, J. A.; Pérez, I., *Chem. Commun.* **2008**, 5402.

Como en todos los casos que se describen, el progreso de la reacción se siguió por cromatografía de gases, obteniéndose conversiones del 100% en todos los ciclos de reacción.

Los resultados muestran que, de nuevo, en el primer ciclo de reacción los resultados con el complejo DiBox(Ph) son ligeramente mejores que con el complejo con el ligando monotópico. Sólo en el caso del % ee en el diastereómero *sin* obtenemos un 0%, aunque de nuevo hay que tomar ese valor con precaución ya que el rendimiento en ese producto es relativamente pequeño, al menos en este caso (6%).

En los estudios de recuperación nos encontramos con una situación un poco mejor que con el  $\alpha$ -cetoéster anterior ( $R=Me$ ): la diastereoselectividad quizás no es tan estable, pero los % ee no llegan a ser tan erráticos como los obtenidos cuando  $R=Me$  (sobre todo en el caso de los diastereómeros *anti*).

Por último para la reacción con 3-metil-2-oxobutirato de etilo ( $R=iPr$ ) (Esquema 5.8), los resultados se muestran en la Tabla 5.6.



**Esquema 5.8:** Reacción aldólica de Mukaiyama con 3-metil-2-oxobutirato de etilo ( $R=iPr$ ).

**Tabla 5.6:** Resultados de la reacción aldólica de Mukaiyama viníloga entre 3-metil-2-oxobutirato de etilo ( $R=iPr$ ) y 2-trimetilsiloxifurano en acetona.<sup>a</sup>

Ligando	Recuperación	anti/sin	%ee anti <sup>b,c</sup>	%ee sin <sup>b,d</sup>
Box(Ph)	--	86/14	94	45
DiBox(Ph)	1	89/11	96	52
	2	90/10	95	46
	3	86/14	97	44
	2	89/11	96	42
	5	87/13	93	38
	6	88/12	91	40
	7	90/10	92	38
	8	93/7	87	36

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 2-fenil-2-oxoacetato de metilo y 0,6 mmol de trimetilsiloxifurano, 10% mol (0,05 mmol) de CuOTf)<sub>2</sub>-L\*, 2 mL de acetona como disolvente, temperatura ambiente.

<sup>b</sup> Determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel IB. <sup>c</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *anti* es el (1'S, 5S)-2-hidroxi-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)butanoato de etilo.

<sup>d</sup> El enantiómero mayoritario en el caso del producto *sin* es el *sin* 1.

De los resultados recogidos en la Tabla 5.6 con DiBox(Ph)-Cu se puede ver que con este catalizador se obtienen resultados comparables a los que se obtenían al usar el complejo con el ligando monotópico (box(Ph)-Cu) e incluso se superan, llegando a alcanzarse una relación diastereomérica *anti/sin* de 89/11 en el primer ciclo y unos % ee ligeramente mayores, sobre todo en el caso de los diastereómeros *sin* (45% ee → 52% ee).

En comparación con los otros  $\alpha$ -cetoésteres utilizados, se ve que cuando R=Me o R=Ph hay un ligero efecto positivo en la diastereoselectividad (97/3 (R=Me) vs 89/11 (R=iPr)), aunque es difícil dar una explicación a este efecto ya que no existen demasiado datos sobre el mecanismo de la reacción aldólica de Mukaiyama.

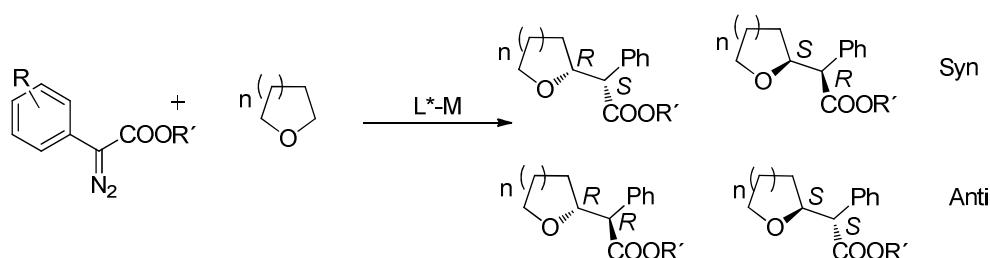
Por otro lado, la gran ventaja a la hora de usar los ligandos ditópicos, como se ha demostrado en las tablas anteriores, es que gracias al mecanismo de “*liberación y captura*”, nos permite obtener catalizadores recuperables. Como se muestra en esta última tabla, fue posible llevar a cabo 8 ciclos de reacción con resultados similares, y sólo a partir del séptimo ciclo se aprecia una ligera caída en los excesos enantioméricos de los compuestos *anti* y *sin*. Hay que resaltar estos resultados ya que son los mejores obtenidos con polímeros de coordinación en la reacción aldólica de Mukaiyama.

Sin embargo esta reacción presentaba numerosos aspectos que desconocíamos y los cuales estaban fuera de nuestro control, fue por eso que no se continuó con un estudio más exhaustivo del resto de polímeros de coordinación obtenidos con esta reacción.

### 5.3.- REACCIÓN DE INSERCIÓN C-H DE CARBENOS

#### 5.3.1.- ANTECEDENTES

Uno de los retos de la síntesis orgánica en la actualidad es la funcionalización selectiva de enlaces C-H poco activados para la formación de enlaces C-C. Se trata de una reacción que requiere la utilización de agentes muy reactivos, debido a la estabilidad de los enlaces C-H, y donde además se tienen que superar muchos problemas regioquímicos (Esquema 5.9). Durante los últimos 30 años se han hecho muchos esfuerzos para conseguir la activación C-H selectiva de alkanos y éteres a través de la química organometálica.



**Esquema 5.9:** Reacción de inserción C-H utilizada en este trabajo.

La inserción C-H intermolecular se consideró durante mucho tiempo como un proceso de escasa utilidad sintética, ya que mostraba una pobre quimioselectividad como consecuencia de la tendencia a la dimerización de los carbenos derivados de diazoacetatos de alquilo. La situación es totalmente diferente con carbenos que contengan simultáneamente grupos electroatractores (por ejemplo, el grupo éster), y grupos electrodadores (vinilo, fenilo, etc.) (diazocompuesto de la Figura \_\_\_, por ejemplo). La química de este tipo de carbenos ha sido estudiada durante las últimas dos décadas por Davies.<sup>250,251,252</sup> Este tipo de carbenos son mucho más quimioselectivos y tienen menos tendencia a la dimerización que los carbenos derivados de diazoacetatos de alquilo. Por ello se pensó que este tipo de carbenos podrían ser útiles para llevar a cabo inserciones C-H intermoleculares catalíticas y asimétricas. La mayor estabilidad de los carbenos con grupos atractores y dadores respecto a los carbenos derivados de diazoacetatos de alquilo, es la responsable de que posean una menor tendencia a la dimerización y que sean, por tanto, más quimioselectivos.

Para evaluar el efecto de la estructura del carbeno sobre la eficiencia de la reacción de inserción C-H intermolecular, en el grupo de Davies se llevaron a cabo una serie de reacciones con distintos carbenos utilizando tetrapivalato de dirodio como catalizador (Esquema 5.10).<sup>253</sup> Los

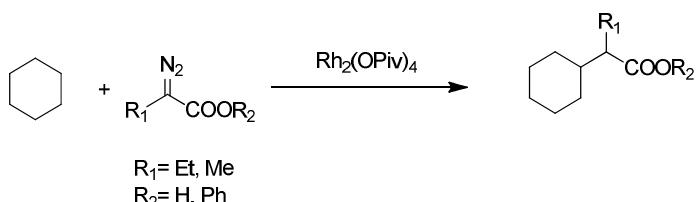
<sup>250</sup> Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.

<sup>251</sup> Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075; b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063.

<sup>252</sup> Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 47.

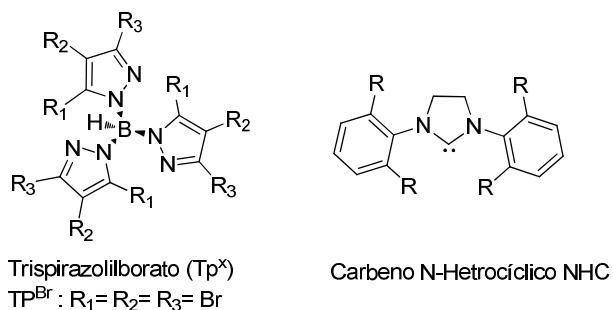
<sup>253</sup> Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*,

autores de este trabajo observaron que la reacción con diazoacetato de etilo conduce al producto de inserción C-H con un rendimiento del 10%, siendo los correspondientes dímeros del carbeno los productos predominantes. Por el contrario, utilizando fenildiazoacetato de metilo se alcanza un rendimiento de inserción del 94%.



**Esquema 5.10:** Inserción C-H en ciclohexano catalizada por  $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$  descrita por Davies y colaboradores.

Durante la última década, el grupo de Pérez y colaboradores ha venido utilizando como catalizadores complejos de los tres metales del grupo 11 y dos familias de ligandos: los trispiazolilboratos ( $\text{Tp}^X$ ) y los ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC) (Figura 5.3),<sup>254</sup> para la inserción de diazoacetato de etilo en enlace C-H de varios sustratos saturados e insaturados. Los sistemas  $\text{Tp}^X\text{-M}$  (M=Cu, Ag) y NHC-M (M=Cu, Ag, Au) muestran interesantes propiedades catalíticas en la reacción de inserción C-H no enantioselectiva con diazoacetato de etilo para una gran variedad de sustratos. Debido a estos buenos resultados se ha despertado un gran interés por la exploración de otros complejos de cobre con ligandos nitrógeno dadores, como catalizadores para estas reacciones. Un ejemplo de ello son los complejos de cobre con ligandos de tipo tris(2-piridil)metano<sup>255</sup> o los ligandos de tipo porfirina.<sup>256</sup>



**Figura 5.3:** Estructura general de ligandos trispiazolilborato ( $\text{Tp}^X$ ) y ligandos de tipo carbeno N-Heterocíclico (NHC).

4417.

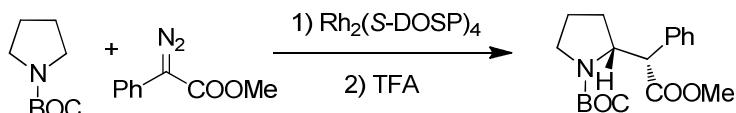
<sup>254</sup> Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.

<sup>255</sup> Pérez, J.; Morales, D.; García-Escudero, L. A.; Martínez-García, H.; Miguel, D.; Bernad, P. *Dalton Trans.* **2009**, 375.

<sup>256</sup> Mbuvi, H. M.; Woo, K. L. *Organometallics* **2008**, *27*, 637.

También se ha descrito la versión enantioselectiva de esta reacción,<sup>251</sup> el rodio ha sido el metal más utilizado, al complejarse con ligandos quirales, como catalizador enantioselectivo. Se han descrito ejemplos en la literatura de reacciones de inserción C-H enantioselectivas catalizadas por complejos quirales con otros metales como iridio<sup>257</sup>, cobre,<sup>258</sup> plata u oro.<sup>259,254</sup>

Existen muy pocos ejemplos en la literatura acerca del uso de catalizadores heterogéneos en la reacción de inserción enantioselectiva de carbenos en enlaces C-H. Davies ha descrito la inmovilización del complejo  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$  sobre una resina de poliestireno altamente entrecruzada y funcionalizada con grupos bencilogimetilpiridina, así como su aplicación como catalizador heterogéneo en estas reacciones (Esquema 5.11), alcanzando buenos rendimientos y selectividades<sup>260</sup>



**Esquema 5.11:** Reacción de inserción C-H en *N*-BOC-pirrolidina con fenildiazoacetato de metilo descrita por Davies y colaboradores.

Viendo los buenos resultados obtenidos en la bibliografía con los catalizadores de cobre con ligandos N-dadores, y los escasos ejemplos de catalizadores heterogéneos recuperables aplicados a esta reacción, en nuestro grupo de investigación se decidió llevar a cabo la reacción de inserción C-H en THF catalizada por complejos de cobre en disolución e inmovilizados en laponita.<sup>261</sup> Se obtuvieron buenos resultados con los complejos box y azabox con  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  tanto en fase homogénea como en fase heterogénea. El mejor resultado se obtiene en fase homogénea con el complejo azabox(iPr)-Cu: 74% de conversión y 64% ee. Por el contrario, en fase heterogénea (con el complejo inmovilizado no covalentemente sobre laponita) los mejores resultados se obtiene con box(Ph)-Cu (66% de rendimiento y 84% ee). Este resultado es muy interesante porque se observa un importante incremento de la enantioselectividad al pasar del complejo homogéneo al inmovilizado (59% → 84% ee), indicando un fuerte efecto del soporte.

Como se acaba de comentar los mejores resultados en esta reacción de inserción C-H se obtuvieron con catalizadores heterogéneos en nuestro grupo de investigación. Sin embargo,

<sup>251</sup> Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.

<sup>257</sup> Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14218.

<sup>258</sup> Müller, P.; Bolea, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 483. b) Doyle, M. P.; Phillips, I. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3155.

<sup>259</sup> Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 1200.

<sup>254</sup> Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.

<sup>260</sup> Davies, H. M. L.; Walji, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 479.

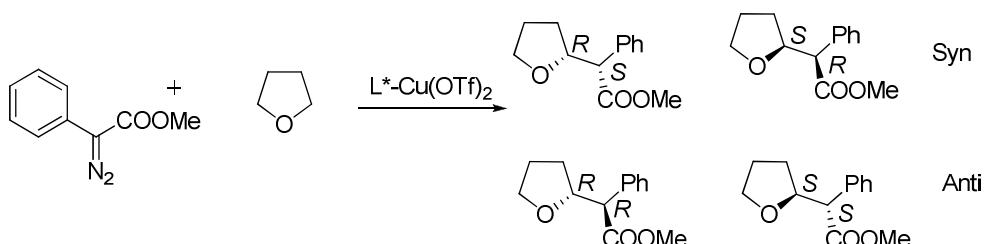
<sup>261</sup> Fraile, J. M.; López-Ram-de-Viu, P.; Mayoral, J. A.; Roldán, M.; Santafé-Valero, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6075.

debido al reducido número de sistemas catalíticos aplicados a esta reacción, decidimos ensayar nuestros polímeros de coordinación en la misma aplicando la estrategia de “*liberación y captura*”.

### 5.3.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

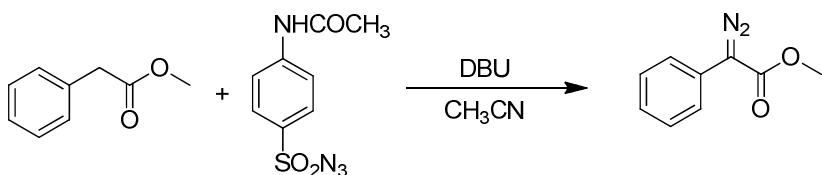
#### 5.3.2.1.- *Condiciones de reacción y determinación de resultados*

La reacción de inserción en enlaces C-H que se eligió para llevar a cabo las reacciones es la que se muestra en el Esquema 5.12, que tiene lugar entre fenildiazoacetato de metilo y THF. Como ligando quiral se seleccionó DAX(iPr) cuyos resultados se comparan con los obtenidos con el ligando monotópico azabox(iPr)-Me y la sal de cobre Cu(OTf)<sub>2</sub>.



**Esquema 5.12:** Esquema de la reacción entre fenil diazoacetato de metilo y tetrahidrofurano utilizada en este trabajo.

Antes de comenzar las reacciones hay que llevar a cabo la síntesis del fenildiazoacetato de metilo el cual se prepara según un procedimiento descrito en la literatura,<sup>262</sup> que se basa en la reacción de fenilacetato de metilo con azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (Esquema 5.13).



**Esquema 5.13:** Síntesis del fenil diazoacetato de metilo.

Se trata de una síntesis relativamente sencilla, que tras la purificación mediante cromatografía en columna permite obtener el diazocompuesto con un rendimiento en torno al 60%. El producto obtenido ha de almacenarse refrigerado y en ausencia de luz para evitar su descomposición.

<sup>262</sup> Starmans, W. A. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 629.

Las reacciones de inserción C-H en THF transcurren a reflujo del propio reactivo, el THF, que actúa como disolvente. Debido al método operativo de recuperación de los catalizadores, en el cual era necesario centrifugar para separar el catalizador del crudo de reacción y así extraer los productos, la reacción tuvo que llevarse a cabo en un tubo de centrífuga con un tapón. Además, para evitar la dimerización del diazocompuesto y mejorar así la quimioselectividad, el fenildiazoacetato de metilo se adicionó lentamente diluido en THF utilizando una bomba de jeringa.

Las reacciones fueron seguidas por cromatografía de gases hasta observar la desaparición del pico del diazocompuesto, normalmente una hora después de la completa adición del reactivo. Tras la recuperación del catalizador fue necesario realizar la purificación de los productos por cromatografía en columna para analizar los excesos enantioméricos por HPLC con columna quiral y obtener unos chromatogramas sin interferencias de posibles subproductos.

### 5.3.2.2.- Resultados catalíticos

Los resultados obtenidos con DAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub> en la reacción de inserción C-H se muestran en la Tabla 5.7.

*Tabla 5.7:* Resultados de la reacción de inserción entre fenil diazoacetato de metilo y tetrahidrofurano catalizada por DAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Ligando	Recuperación	% Rto. <sup>b</sup>	Sin/ Anti	% ee Sin <sup>c,d</sup>	%ee Anti <sup>c,e</sup>
Azabox(iPr)-Me	--	50	51/49	63	59
DAX(iPr)	1	63	51/49	72	66
	2	80	52/48	64	63
	3	43	50/50	64	58
	4	7	50/50	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,5 mmol de diazoacetato de metilo y 5 mL de THF, 2% (0,01 mmol) de Cu(OTf)<sub>2</sub>-L\*, 77 °C. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por cromatografía de gases con *n*-decano como patrón interno. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC utilizando una columna Chiracel OD-H.

<sup>d</sup> El enantiómero mayoritario es el (2*R*,*αS*)-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo. <sup>e</sup> El enantiómero mayoritario es el (2*S*,*αS*)-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo. <sup>f</sup> No determinado.

Con el complejo con el ligando azabox(iPr)-Me se consiguieron reproducir los resultados tanto de enantioselectividad como de rendimiento obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>261</sup>

Al llevar a cabo la reacción con el polímero de coordinación con DAX(iPr) se observa que se produce un ligero aumento tanto en la conversión de la reacción como en la enantioselectividad de ambos diastereómeros. El catalizador puede ser recuperado durante tres

<sup>261</sup> Fraile, J. M.; López-Ram-de-Viu, P.; Mayoral, J. A.; Roldán, M.; Santafé-Valero, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6075.

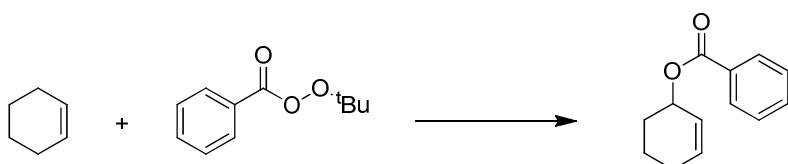
ciclos manteniendo estos buenos resultados, sin embargo en la cuarta recuperación el rendimiento disminuye notablemente haciendo imposible detectar los productos por HPLC.

Una explicación al hecho de que el catalizador únicamente pueda ser recuperado tres veces podría ser el envenenamiento del mismo por la gran cantidad de polímeros formados procedentes del diazocompuesto que no son extraídos junto con los productos al final de cada reacción

## 5.4.- REACCIÓN DE OXIDACIÓN ALÍLICA DE KHARASCH-SOSNOVSKY

### 5.4.1.- ANTECEDENTES

En 1958 Kharasch y Sosnovsky describieron por primera vez la reacción regioselectiva de ciclohexeno con perbenzoato de *terc*-butilo (Esquema 5.8) para dar benzoato de ciclohexenilo, como producto único a través de una oxidación alílica. La reacción requería la adición de una cantidad catalítica de una sal de cobre o cobalto.<sup>263</sup>



**Esquema 5.14:** Oxidación regioselectiva de ciclohexeno. Reacción de Kharasch-Sosnovsky.

La versión enantioselectiva de la reacción se describió en la patente de Araki y Nagase en 1977,<sup>264,265</sup> los autores utilizaron el aminoácido bis(L-prolinato) complejado con Cu(II) para llevar a cabo la reacción. De este modo lograron alcanzar un 17% ee para la oxidación de ciclohexeno con perbenzoato de *terc*-butilo. A pesar del bajo resultados muchos otros autores han llevado a cabo la reacción utilizando aminoácidos como auxiliares quirales. Por ejemplo, algo más recientemente, Andersson y colaboradores investigaron el uso de ligandos quirales similares a la prolina pero con una mayor rigidez estructural,<sup>266,267</sup> intentando con ello lograr un estado de transición más ordenado y por tanto un aumento de la inducción asimétrica. Con estos ligandos en algunos casos superaron el 60% ee, siendo estos los mejores resultados de enantioselectividad hasta el momento mediante el empleo de derivados de aminoácidos como ligandos quirales.

Los ligandos derivados de oxazolina también han sido utilizados como ligandos quirales en esta reacción. Los primeros que los utilizaron fueron Yang y colaboradores,<sup>268</sup> utilizaron un complejo de cobre con dos salicil-oxazolinas quirales, sin embargo de este modo no consiguieron lograr inducción asimétrica. Fue en 1995, cuando Pfaltz y colaboradores lograron mejorar los excesos enantioméricos descritos hasta el momento gracias al uso de bis(oxazolinas) como promotores quirales.<sup>269</sup> Con estos catalizadores se superó el 70% ee a temperatura ambiente y el 89% ee a bajas temperaturas.

<sup>263</sup> Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.

<sup>264</sup> Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* 1989, *89*, 257.

<sup>265</sup> M. Araki, T. N.; **1976**, Vol. *Ger. Ofthen.* *26*, 25030.

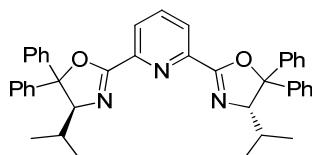
<sup>266</sup> Sodergren, M. J.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7577.

<sup>267</sup> Brandt, P.; Andersson, P. G. *Synlett* **2000**, 1092.

<sup>268</sup> Yang, H.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *J. Mol. Catal.* **1994**, *91*, 319.

<sup>269</sup> Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831.

Desde el artículo de Pfaltz y colaboradores el aumento de ejemplos en la bibliografía de la reacción asimétrica de Kharasch-Sosnovsky catalizada por complejos con ligandos bis(oxazolina) ha aumentado considerablemente. Los mejores resultados obtenidos con complejos con ligandos de tipo bis(oxazolina) los lograron Singh y Ginotra,<sup>270,271</sup> utilizaron la piridin-bis(5,5-difeniloxazolina) con sustituyentes isopropilo (Figura 5.4) y consiguieron obtener resultados de más del 90% ee para ciclohexeno y cicloocteno.



**Figura 5.4:** Piridin-bis(5,5-difeniloxazolina) de isopropilo empleada por Singh y Ginotra.

Para la reacción de Kharasch-Sosnovsky también se han diseñado catalizadores recuperables, el primero de ellos fue uno no enantioselectivo, en el 2000 Sartori y colaboradores describieron el primer sistema recuperable para esta reacción,<sup>272</sup> utilizando zeolitas modificadas como catalizadores. Con la Cu-Na-HSZ-320 describieron rendimientos del 70% para el ciclohexeno. Además el catalizador se pudo recuperar durante 10 ciclos sin observar pérdida de actividad (78% de rendimiento para la última recuperación).

Los sistemas recuperables líquido/líquido también han sido estudiados para esta reacción, por ejemplo Le Bras y Muzart desarrollaron un sistema recuperable usando agua como disolvente.<sup>273</sup> La sal de cobre  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$  se complejó con el ligando  $[(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2)\text{NCH}_2]_2$  lo que la hacía soluble en el medio acuoso. La reacción transcurrió en 48 horas a 80°C con un 67% de rendimiento. Tras la reacción los productos se trajeron con un disolvente orgánico y la fase acuosa con el catalizador pudo ser reutilizada durante tres ciclos sin pérdida de propiedades.

La primera versión de un catalizador enantioselectivo se basó en la misma estrategia. En 2003 los mismos autores prepararon un nuevo sistema catalítico recuperable usando como medio de reacción una mezcla de agua y dietilénglico.<sup>274</sup> La L-prolina complejada con  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  formaba un complejo catalítico quiral con el cual los autores fueron capaces de obtener rendimientos en torno al 70% y excesos enantioméricos en torno al 30% durante cuatro ciclos de reacción.

Hasta el momento los mejores resultados con catalizadores recuperables para la reacción de Kharasch-Sosnovsky han sido descritos por nuestro grupo de investigación. Se han desarrollado sistemas multifásicos utilizando tanto los líquidos iónicos como unos nuevos disolventes fluorados

<sup>270</sup> Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3573.

<sup>271</sup> Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4370.

<sup>272</sup> Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Bigi, F.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8947.

<sup>273</sup> Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 431.

<sup>274</sup> Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 1911.

derivados del glicerol.<sup>275</sup> Con [bmim][PF<sub>6</sub>] los mejores resultados se obtienen con el complejo box(iPr)-CuPF<sub>6</sub>. En el primer ciclo de reacción se obtiene un rendimiento del 73% y un exceso enantiomérico del 50%; el catalizador se recupera durante tres ciclos de reacción, pero desgraciadamente los resultados empeoran durante las recuperaciones llegando hasta un 36% de rendimiento y un 34% ee en el último ciclo. Con los disolventes neotéricos derivados del glicerol los resultados mejoran apreciablemente, utilizando un complejo 2:1 de un ligando click-DAX(iPr) (ligando ditópico) con CuPF<sub>6</sub> se obtienen resultados de más del 75% de rendimiento y de enantioselectividad de más del 80% ee durante cuatro ciclos de reacción.

Sin embargo, los mejores resultados se han obtenido con los polímeros de coordinación con ligandos ditópicos de tipo DAX siguiendo la estrategia de recuperación de “liberación y captura”.<sup>63</sup> Se ha llevado a cabo la reacción de Kharasch-Sosnovsky entre tres cicloalquenos y perbenzoato de *terc*-butilo obteniendo buenos resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad durante varias recuperaciones, estos resultados se muestran en la Tabla 5.8.

*Tabla 5.8.: Resultados de la reacción de Kharasch-Sosnovsky con complejos DAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub> obtenidos por Mayoral y colaboradores.<sup>a</sup>*

Alqueno	Recuperación	% Conv. <sup>b</sup>	%ee <sup>c</sup>
Ciclopenteno	1	89	85
	2	85	80
	3	84	78
	4	83	75
	5	79	65
	6	78	53
	7	74	53
Ciclohexeno	1	88	84
	2	84	81
	3	82	77
	4	81	74
	5	79	63
	6	77	54
	7	72	51
Ciclohepteno	1	92	90
	2	88	84
	3	86	81
	4	85	78
	5	82	73
	6	80	68
	7	77	65

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de perbenzoato de *terc*-butilo, 10 mmol de cicloalqueno, 2,5% mol (0,025 mmol) de L\*-Cu(OTf)<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup> Determinada por HPLC. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. El enantiómero mayoritario es el (*S*) en todos los casos.

<sup>275</sup> Aldea, L.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 8285.

<sup>63</sup> Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3417.

A la vista de los resultados de la tabla vemos que en todos los casos se obtienen resultados de enantioselectividad y de actividad muy buenos, sin embargo, a lo largo de las recuperaciones la enantioselectividad sufre un progresivo descenso, aunque la conversión se mantiene constante.

Viendo estos resultados con los complejos con DAX(iPr) nos planteamos que quizás el problema de la perdida de enantioselectividad a lo largo de las reacciones era debido a la extracción de ligando quiral a lo largo de las recuperaciones. De hecho en el trabajo hecho previamente se observaba que al añadir más ligando quiral se recuperaban los valores de enantioselectividad. Para evitar esa pérdida de enantioselectividad y mejorar los resultados decidimos llevar a cabo la reacción con el ligando TAX(iPr), un ligando tritópico, el cual por tener tres sitios de coordinación con el cobre debería formar un polímero de coordinación más estable.

## 5.4.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

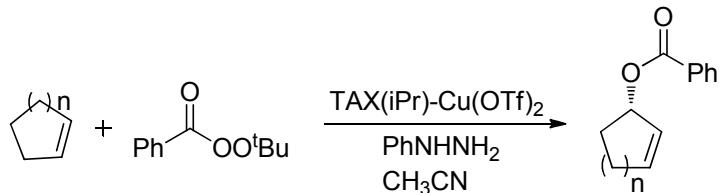
### 5.4.2.1.- *Condiciones de reacción y determinación de resultados*

Las condiciones de reacción fueron las mismas que se utilizaron en el trabajo previo realizado en el grupo.<sup>63</sup> La única diferencia es la estequiométría del complejo, para el ligando tritópico TAX la proporción ligando/cobre óptima para la formación del polímero de coordinación es la 2:3 en lugar de la 1:1 usada en el caso de DAX.

También se hizo una ligera modificación en la determinación de los resultados, en este caso se determinó el rendimiento por <sup>1</sup>H-RMN utilizando mesitileno como patrón interno en lugar de calcular la conversión por HPLC. Es por esto que los resultados de rendimiento presentados en el apartado siguiente son ligeramente inferiores a los de conversión de la tabla anterior.

### 5.4.2.2.- *Resultados catalíticos*

La reacción de Kharasch – Sosnovsky se llevó a cabo usando los tres sustratos de partida empleados anteriormente: ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno. Los resultados se recogen en la Tabla 5.9.



**Esquema 5.15:** Reacción de Kharasch-Sosnovsky que se va a utilizar.

<sup>63</sup> Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3417.

Tabla 5.9: Resultados de la reacción de Kharasch-Sosnovsky con complejos TAX(iPr)-Cu(OTf)<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Alqueno	Recuperación	% Rto. <sup>b</sup>	%ee <sup>c</sup>
Ciclopenteno	1	46	87
	2	62	86
	3	70	85
	4	66	81
	5	62	73
	6	51	75
	7	46	68
Ciclohexeno	1	44	87
	2	47	86
	3	56	85
	4	66	83
	5	70	81
	6	71	78
	7	62	74
	8	62	76
	9	75	73
	10	65	69
	11	70	47
Ciclohepteno	1	41	91
	2	55	88
	3	69	82
	4	74	77
	5	67	65
	6	51	60
	7	56	58

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de perbenzoato de terc-butilo, 10 mmol de cicloalqueno, 2,5% mol (0,025 mmol) de L\*-Cu(OTf)<sub>2</sub>, temperatura ambiente. <sup>b</sup>

Determinado por <sup>1</sup>H-RMN con mesitileno como patrón interno. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. El enantiómero mayoritario es el (S) en todos los casos.

Se puede ver en la Tabla 5.9 que con los sustratos ciclopenteno y ciclohexeno se mejoran los resultados de enantioselectividad obtenidos con DAX(iPr). En las primeras reacciones el aumento no es muy significativo pero puede observarse que la enantioselectividad se mantiene constante durante más ciclos de reacción. Aunque también se observa un descenso progresivo de la enantioselectividad en este caso es menos acusado.

En el caso del ciclohepteno por el contrario, el cambiar del ligando DAX(iPr) al ligando TAX(iPr) no supone ninguna mejoría, no se consigue que se mantengan los excesos enantioméricos constantes durante más recuperaciones y al igual que ocurría con DAX(iPr) a partir del cuarto ciclo descienden progresivamente.

## 5.5.- CONCLUSIONES

- En la reacción de Diels–Alder se obtienen buenos resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad con el complejo Cu-Box(tBu)-Me<sub>2</sub>. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con el complejo ditópico Cu-DiBox(tBu) aunque los rendimientos son buenos, se obtienen malos resultados de enantioselectividad, esto se debe a la presencia del grupo bencilo, el cual modifica las preferencias conformacionales del complejo catalítico impidiendo la inducción asimétrica.

- La reacción aldólica de Mukaiyama viníloga entre tres cetoésters y 2-trimetilsiloxifurano se ha llevado a cabo catalizada por el polímero de coordinación Cu-DiBox(Ph) siguiendo la estrategia de “liberación y captura”.

- En el caso del piruvato de metilo los resultados de enantioselectividad son moderados y erráticos a lo largo de las recuperaciones del catalizador, la diatereoselectividad en este caso es excelente.

- En la reacción con 2-fenil-2-oxoacetato de metilo el catalizador ha podido ser recuperado durante al menos 6 ciclos catalíticos con buenos resultados tanto de enantioselectividad como de diastereoselectividad a lo largo de todos ellos.

- Con el cetoéster 3-metil-2-oxobutirato se obtienen los mejores resultados. El catalizador fue posible recuperarlo durante al menos 8 ciclos catalíticos con buenas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades *anti* durante todas las recuperaciones.

- La reacción de inserción C-H en THF se llevó a cabo con el polímero de coordinación Cu-DAX(iPr). Fue posible recuperar el catalizador siguiendo la estrategia de liberación y captura durante tres ciclos catalíticos con resultados moderados tanto de rendimiento como de enantioselectividad. La mala recuperabilidad del catalizador puede ser explicada por el envenenamiento del mismo por los polímeros formados en el transcurso de la reacción procedentes del diazocompuesto.

- En la reacción de Kharasch–Sosnovsky con el complejo Cu-TAX(iPr), con los sustratos ciclopenteno y ciclohexeno se obtuvieron resultados de enantioselectividad mejores y durante más ciclos catalíticos que con Cu-DAX(iPr). Sin embargo, con el ciclohepteno no se observa ninguna mejoría.

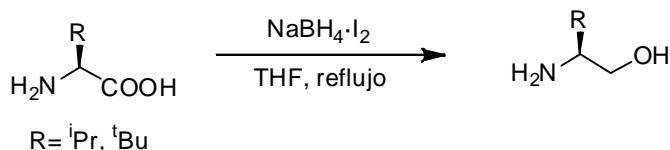
**PARTE**

**EXPERIMENTAL**



## 6.1.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO AZABIS(OXAZOLINA)

### 6.1.1.- Síntesis de (*S*)-valinol ((2*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol) y de (*S*)-*terc*-leucinol ((2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol)



En un matraz de dos bocas se prepara una disolución de 6,92 g (183 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en 100 mL de THF; una vez se haya disuelto la mayor parte se añaden 8,90 g (76 mmol) de L-valina o 9,79 g (76 mmol) de L-*terc*-leucina. A continuación, se lleva la disolución a 0 °C y se adiciona lentamente una disolución de 19,30 g (76 mmol) de  $\text{I}_2$  en 50 mL de THF. Cuando termina la adición de  $\text{I}_2$  la reacción se lleva a refluo durante 18 horas.

Transcurrido el tiempo de reacción, se introduce el matraz en un baño de hielo y se añade metanol hasta que no se observe evolución de gas y la disolución esté transparente. En ese momento se evapora el disolvente a vacío. A continuación se añaden 150 mL de una disolución de KOH al 20% y se deja agitando durante 4 horas. La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 mL). Las fracciones orgánicas obtenidas se juntan, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se evaporan a vacío. Cuando el producto obtenido es el valinol es necesario purificarlo mediante destilación en horno de bolas (11 mbar, 100 °C). Si el producto que se obtiene es *terc*-leucinol no es necesario. Se obtienen 4,47 g (43,3 mmol) de (*S*)-valinol, transcurriendo la reacción con un 57% de rendimiento, y 5,23 g (44,6 mmol) de (*S*)-*terc*-leucinol, lo que supone un 59% de rendimiento.

#### (*S*)-valinol:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , δ ppm, 400 MHz): 3,62 (dd, 1H,  $J= 10,5$  Hz,  $J= 3,9$  Hz), 3,27 (dd, 1H,  $J= 10,5$  Hz,  $J= 8,8$  Hz), 2,53 (m, 1H), 1,95 (sa, 3H), 1,54 (m, 1H), 0,91 (d, 3H,  $J= 3,1$  Hz), 0,89 (d, 3H,  $J= 3,1$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , δ ppm, 100 MHz): 64,4, 58,3, 31,1, 19,2, 18,3.

p. f.: 30-34 °C

m/z (ESI+): 104

IR: 3343  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +10$  ( c 1,0,  $\text{H}_2\text{O}$ )

**(S)-terc-leucinol:**

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 3,70 (dd, 1H,  $J= 10,2$  Hz,  $J= 3,9$  Hz), 3,19 (t, 1H,  $J= 10,5$  Hz), 2,49 (dd, 1H,  $J= 10,2$  Hz,  $J= 3,9$  Hz), 0,89 (s, 9H).

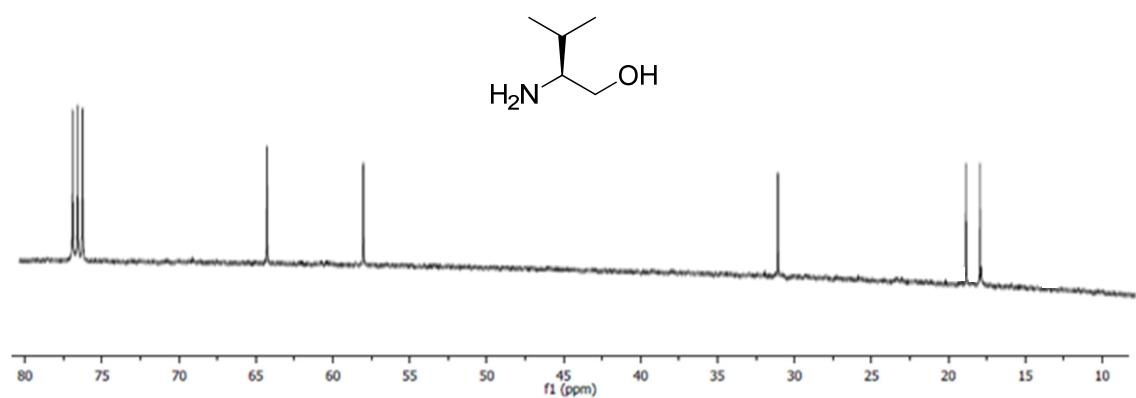
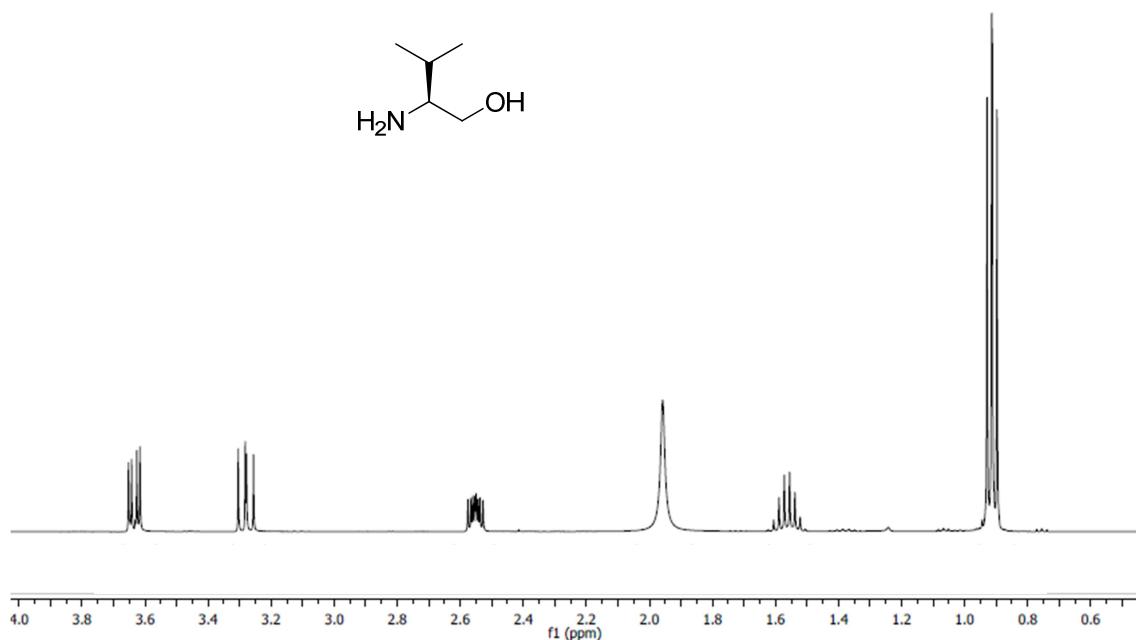
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 62,4, 61,7, 33,1, 26,3.

p. f.: 30-34 °C

m/z (ESI+): 118

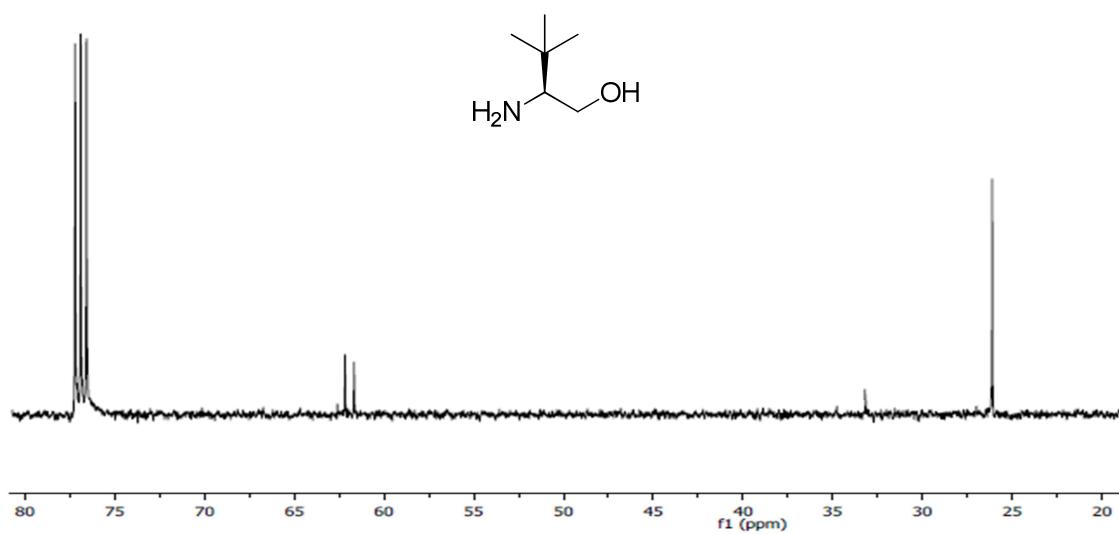
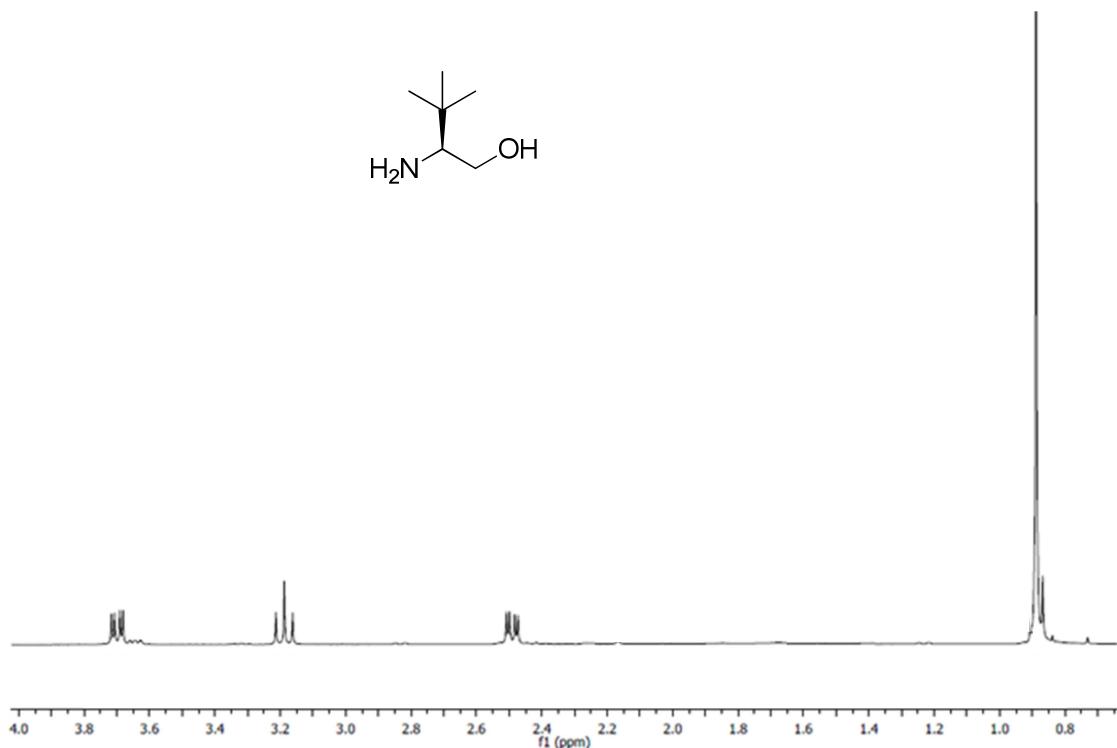
IR: 3364  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +37$  ( c 1,5, EtOH)

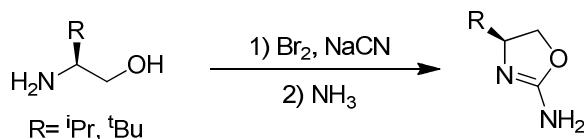


Parte Experimental

---



### 6.1.2.- Síntesis de aminodihidroxazol(iPr) (2-amino-(4*S*)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol) y de aminodihidroxazol(tBu) (2-amino-(4*S*)-4-*terc*-butil-4,5-dihidro-oxazol)



En un matraz de dos bocas se prepara una disolución de 2,15 mL (41,4 mmol) de Br<sub>2</sub> en 50 mL de MeOH seco, se pone en baño de hielo y se añaden durante una hora, bajo atmósfera de argón, 2,03 g (41,4 mmol) de NaCN. Al finalizar se añaden 3,88 g (37,6 mmol) de (*S*)-valinol o 4,41 g (37,6 mmol) de (*S*)-*terc*-leucinol disueltos en 10 mL de MeOH seco y se continúa agitando la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente.

Transcurrido este tiempo, se añaden 18 mL de una disolución acuosa de NH<sub>3</sub> al 25%, la mezcla se agita y a continuación se evapora la mayor parte del disolvente a vacío. El residuo se disuelve en 50 mL de una disolución acuosa de NaOH al 20%. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas se juntan, se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. Por último, se realizan dos recristalizaciones sucesivas en acetona del sólido obtenido. Se obtuvieron 2,41 g (18,8 mmol) del aminodihidroxazol con grupos isopropilo transcurriendo la reacción con un 50% de rendimiento y 2,56 g (18,0 mmol) del aminodihidroxazol con grupos *terc*-butilo lo que supone un 48% de rendimiento.

#### 2-amino-(4*S*)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 5,05 (sa, 2H), 4,29 (dd, 1H, J= 8,8 Hz, J= 8,1 Hz), 3,95 (dd, 1H, J= 8,1 Hz, J= 7,0 Hz), 3,74 (ddd, 1H, J= 8,8 Hz, J= 8,7 Hz, J= 7,0 Hz), 1,65 (m, 1H), 0,94 (d, 3H, J= 6,7 Hz), 0,86 (d, 3H, J= 6,7 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 160,7, 71,1, 69,9, 33,3, 18,8, 18,3.

p. f.: 170-173 °C

m/z (ESI+): 129

IR: 3425, 1693, 1643, 1409 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>= -23 ( c 0,95, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2-amino-(4S)-4-terc-butil-4,5-dihidro-oxazol:**

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 4,20 (dd, 1H,  $J= 9,2$  Hz,  $J= 8,3$  Hz), 4,06 (dd, 1H,  $J= 8,3$  Hz,  $J= 7,1$  Hz), 3,74 (dd, 1H,  $J= 9,2$  Hz,  $J= 7,1$  Hz), 0,86 (s, 9H).

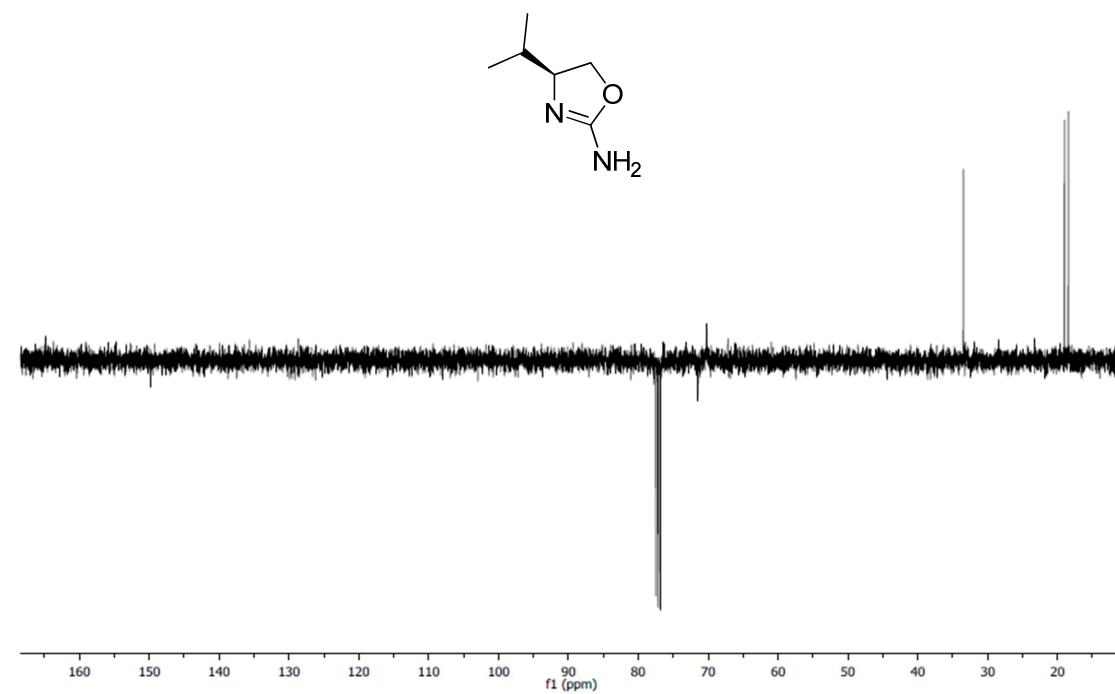
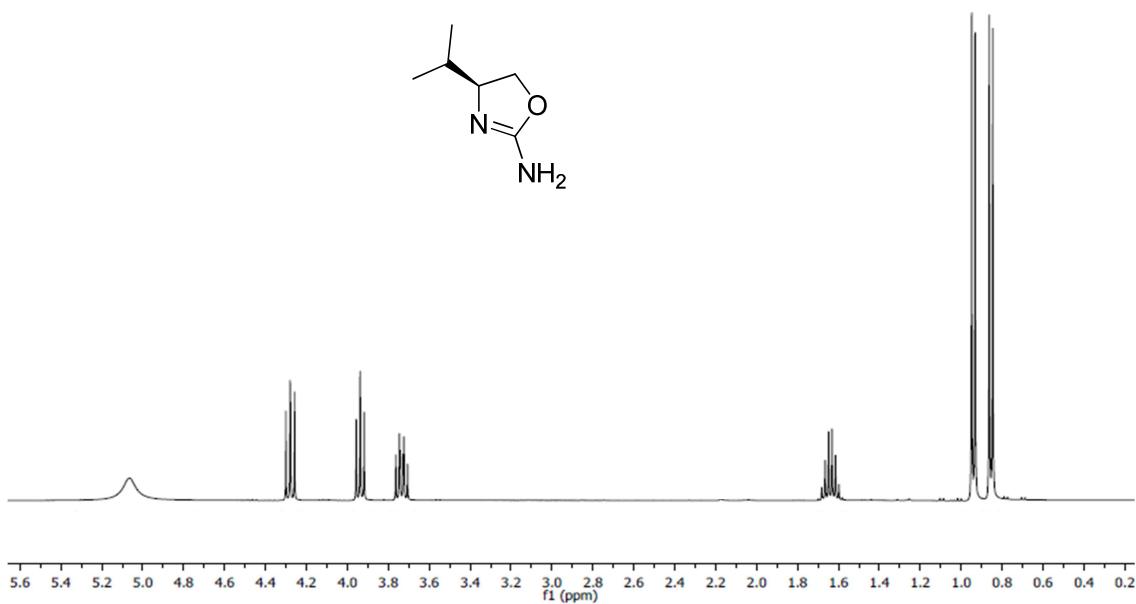
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 161,0, 73,7, 69,5, 33,7, 25,6.

p. f.: 196-198 °C

m/z (ESI+): 143

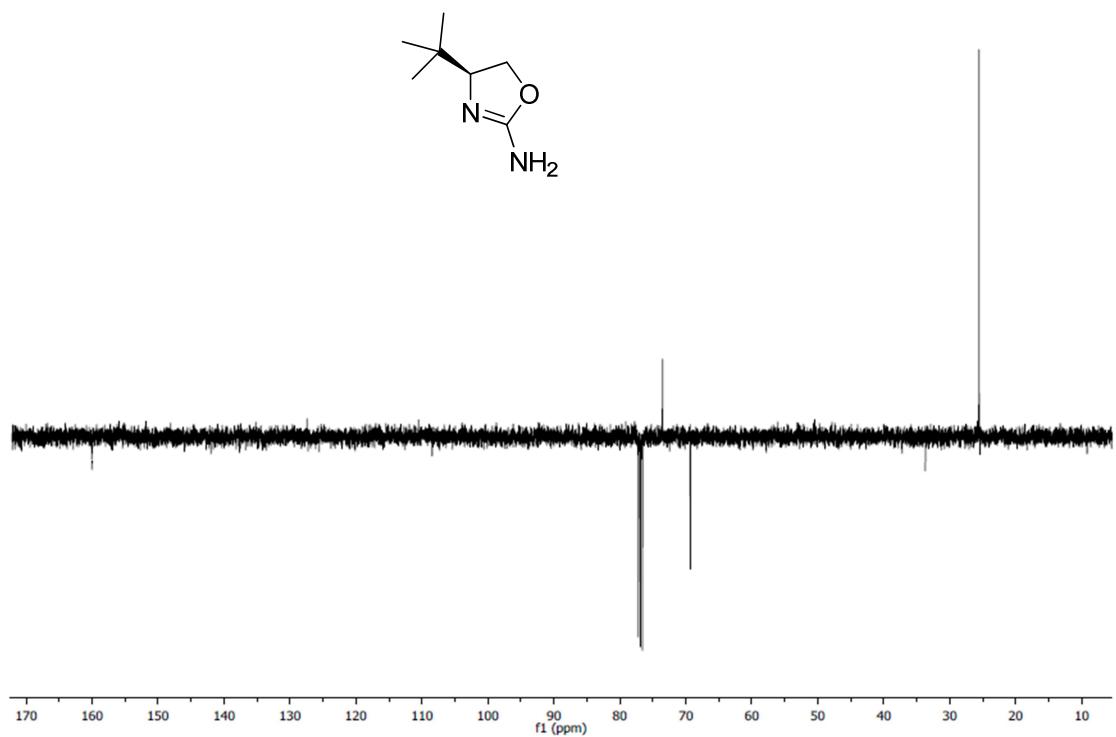
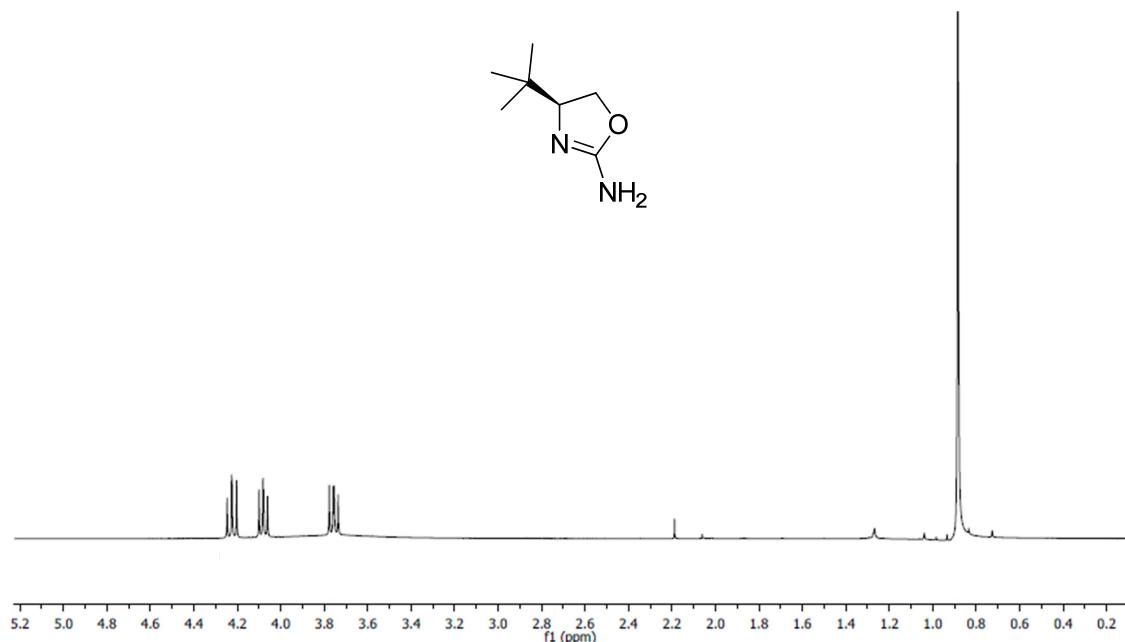
IR: 1653  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -41$  ( c 0,5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

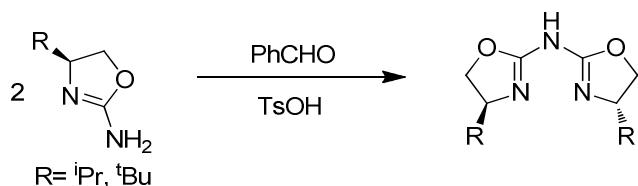


Parte Experimental

---



### **6.1.3.- Síntesis de Azabox(iPr) (2,2'-imino-bis[(4S)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol]) y de Azabox(tBu) (2,2'-imino-bis[(4S)-4-terc-butil-4,5-dihidro-oxazol])**



En un matraz de dos bocas se añade el aminodihidrooxazol correspondiente (11 mmol) junto con 0,55 mL (5,5 mmol) de benzaldehído, 104 mg (0,55 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico (monohidratado) y 30 mL de tolueno seco. La reacción se lleva a refljo durante 22 horas utilizando un Dean-Stark.

Transcurrido este tiempo de reacción, el disolvente se evapora a vacío y el producto de reacción se purifica mediante cromatografía de media presión (CombiFlash®) utilizando sílice como fase estacionaria y como eluyente *n*-hexano y 2-propanol. En el caso de la azabox(iPr) el gradiente utilizado va de 0% a 80% de <sup>1</sup>PrOH en 16 min. El tiempo de retención del producto es de 9,8 min. En el caso de la azabox(tBu) el gradiente va de 0% a 100% de <sup>1</sup>PrOH en 15 min. El producto se obtiene a un tiempo de retención de 14 min.

Se obtuvieron 763,4 mg (3,19 mmol) de azabox(iPr), lo que supone un 58% de rendimiento y 735,3 mg (2,75 mmol) de azabox(tBu) transcurriendo la reacción con un 50% de rendimiento.

## AzaBox(iPr):

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 4,37 (dd, 2H,  $J=8,8$  Hz,  $J=8,6$  Hz), 4,04 (dd, 2H,  $J=8,6$  Hz,  $J=7,1$  Hz), 3,80 (ddd, 2H,  $J=8,8$  Hz,  $J=8,0$  Hz,  $J=7,1$  Hz), 1,7 (m, 1H), 0,97 (d, 3H,  $J=6,7$  Hz), 0,89 (d, 3H,  $J=6,7$  Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 165,9, 69,3, 65,6, 33,0, 18,6, 18,1.

Análisis elemental: % calculado para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 60,23, H 8,85, N 17,56, % encontrado: C 60,28, H 8,83, N 17,55.

p. f.: 72-74 °C

m/z (ESI+): 240

IR: 1671 cm<sup>-1</sup>

$$[\alpha]^{20}_D = +118,9 \text{ (c } 1,0, \text{CH}_3\text{OH})$$

**Azabox(tBu):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 4,29(dd, 2H, J= 9,3 Hz, J= 8,9 Hz), 4,14 (dd, 2H, J= 8,9 Hz, J= 6,7 Hz), 3,81 (dd, 2H, J= 9,3 Hz, J= 6,7 Hz), 0,89 (s, 18H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 166,1, 68,8, 67,4, 33,6, 20,0.

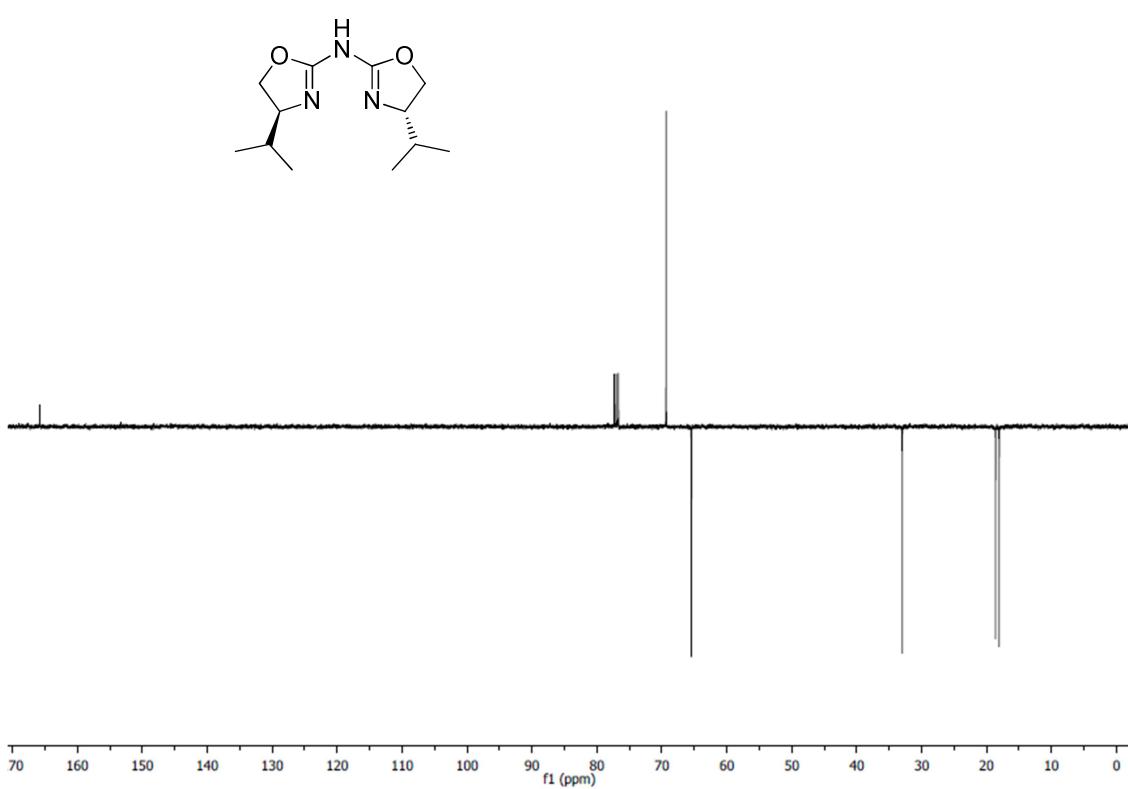
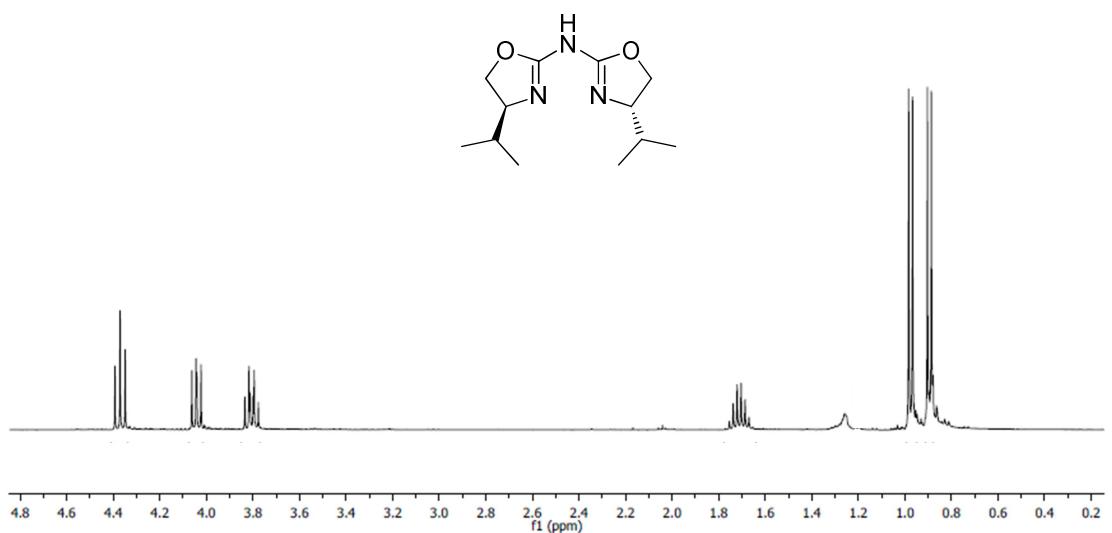
Análisis elemental: % calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 62,89, H 9,42, N 15,72, % encontrado: C 63,08, H 9,30, N 15,41.

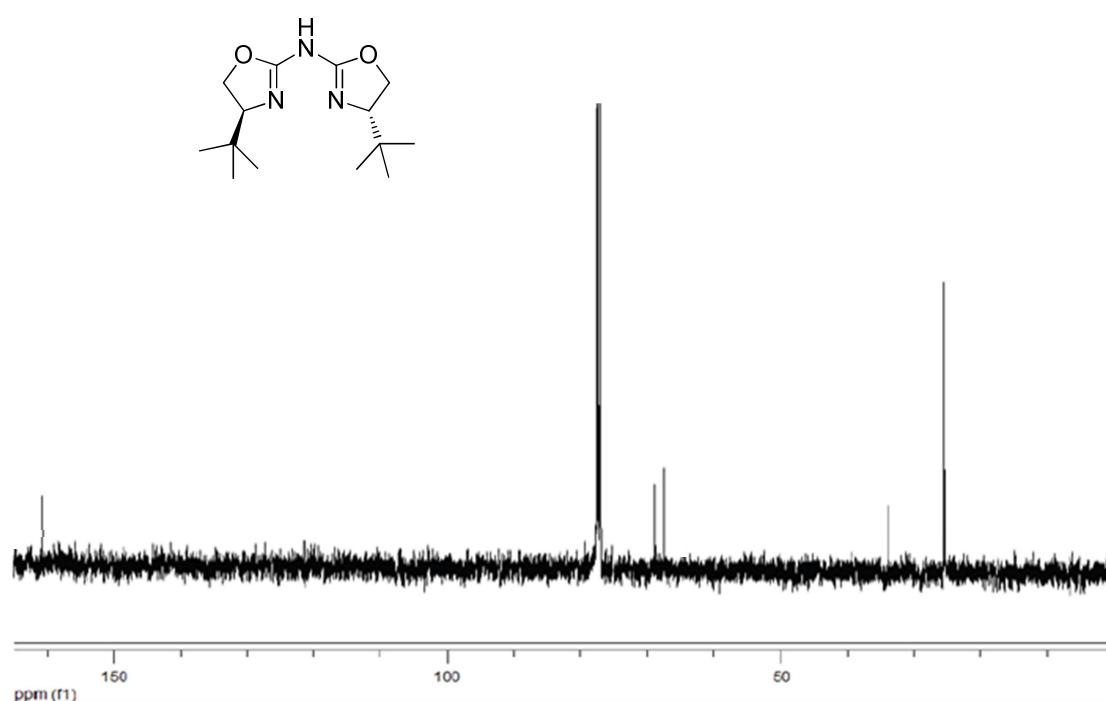
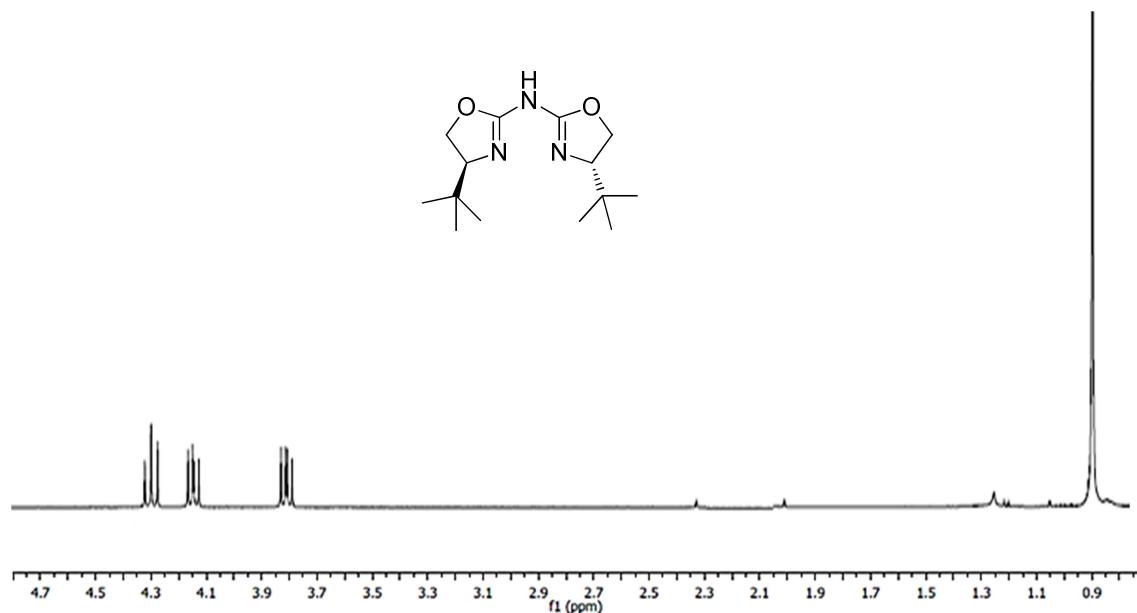
p. f.: 152-154 °C

m/z (ESI+): 268

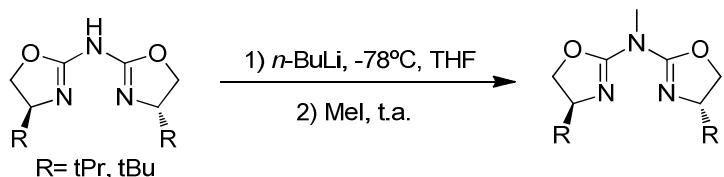
IR: 1674 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>= +148,6 ( c 1,0, CH<sub>3</sub>OH)





**6.1.4.- Síntesis de Azabox(iPr)-Me ( 2,2'-metilimino-bis-[ (4S)- 4-isopropil- 4,5-dihidro-oxazol]) y de Azabox(tBu) -Me ( 2,2'-metilimino-bis-[ (4S)- 4-terc-butil- 4,5-dihidro-oxazol])**



En un Schlenk se disuelve la azabis(oxazolina) correspondiente (1 mmol) en 10 mL de THF seco bajo atmósfera de argón y la disolución se enfriá a -78 °C. Se añaden lentamente 688  $\mu$ L (1 mmol) de una disolución al 15% de *n*-BuLi 1,6 M en hexano. Tras la adición, la reacción se deja agitando durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se añaden 312  $\mu$ L (5 mmol) de CH<sub>3</sub>I y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evapora el disolvente a vacío. A continuación se añaden 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> junto con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora a vacío. El rendimiento es prácticamente cuantitativo para los dos productos.

**Azabox(iPr)-Me:**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 4,40 (dd, 2H, *J*= 9,1 Hz, *J*= 8,4 Hz), 4,13 (dd, 2H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 7,2 Hz), 3,87 (ddd, 2H, *J*= 9,1 Hz, *J*= 7,2 Hz, *J*= 6,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,96 (d, 6H, *J*= 6,8 Hz), 0,87 (d, 6H, *J*= 6,7 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 157,7, 71,6, 69,7, 37,1, 32,8, 18,7, 17,7.

Análisis elemental: % calculado para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 61,63, H 9,15, N 16,56, % encontrado: C 61,61, H 9,13, N 16,55.

p. f.: 152-154 °C

m/z (ESI+): 268

IR: 1674 cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]^{20}_D = +148,6$  ( c 1,0, CH<sub>3</sub>OH)

**Azabox(tBu)-Me:**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 4,31(dd, 2H, J= 9,4Hz, J= 8,6Hz), 4,21 (dd, 2H, J= 8,6 Hz, J= 6,7 Hz), 3,78 (dd, 2H, J= 9,5 Hz, J= 6,7 Hz), 3,38 (s, 3H), 0,85 (s, 18H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 157,7, 73,2, 70,3, 37,3, 33,9, 25,5.

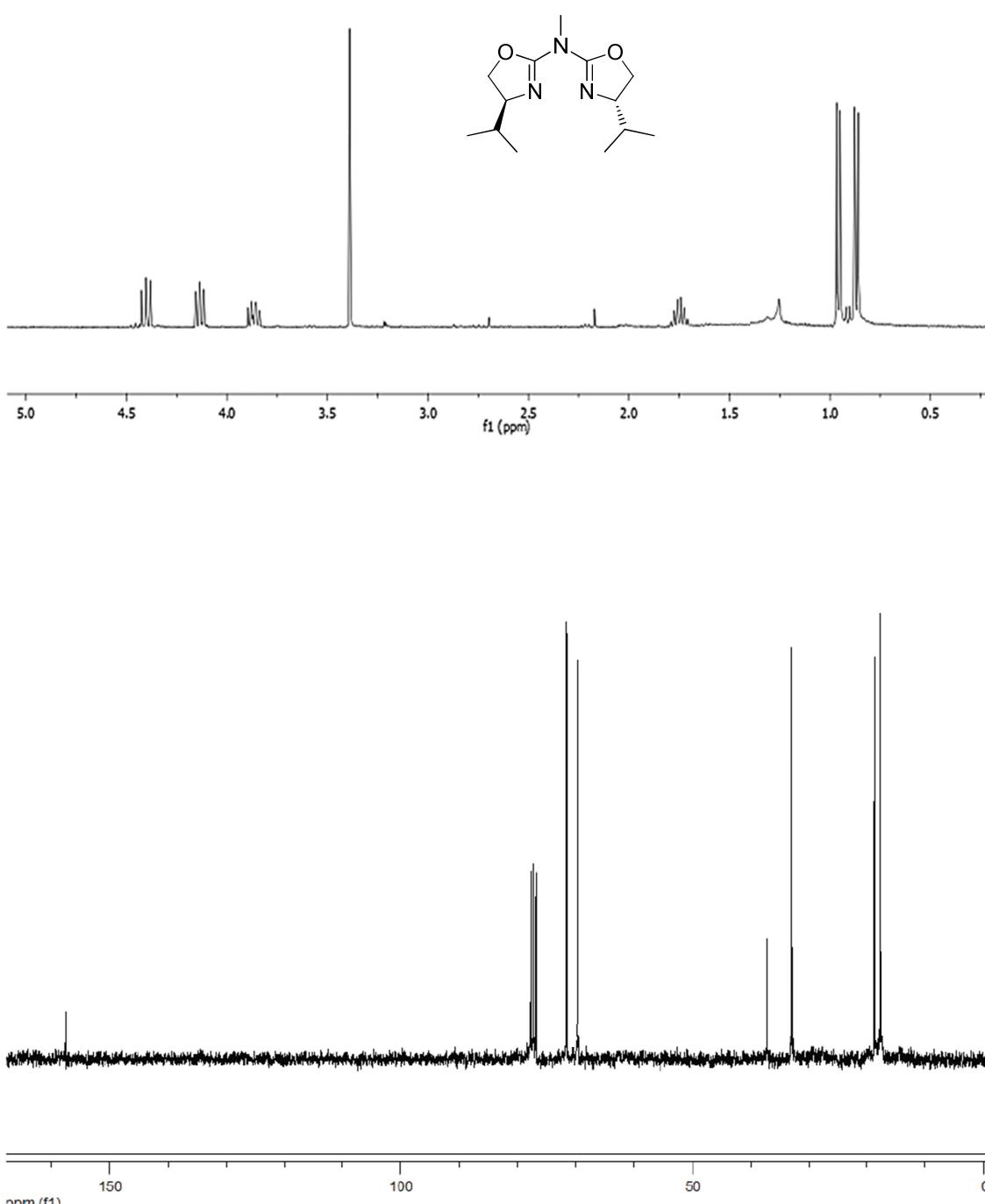
Análisis elemental: % calculado para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 64,02, H 9,67, N 14,93, % encontrado: C 64,00, H 9,70, N 14,91.

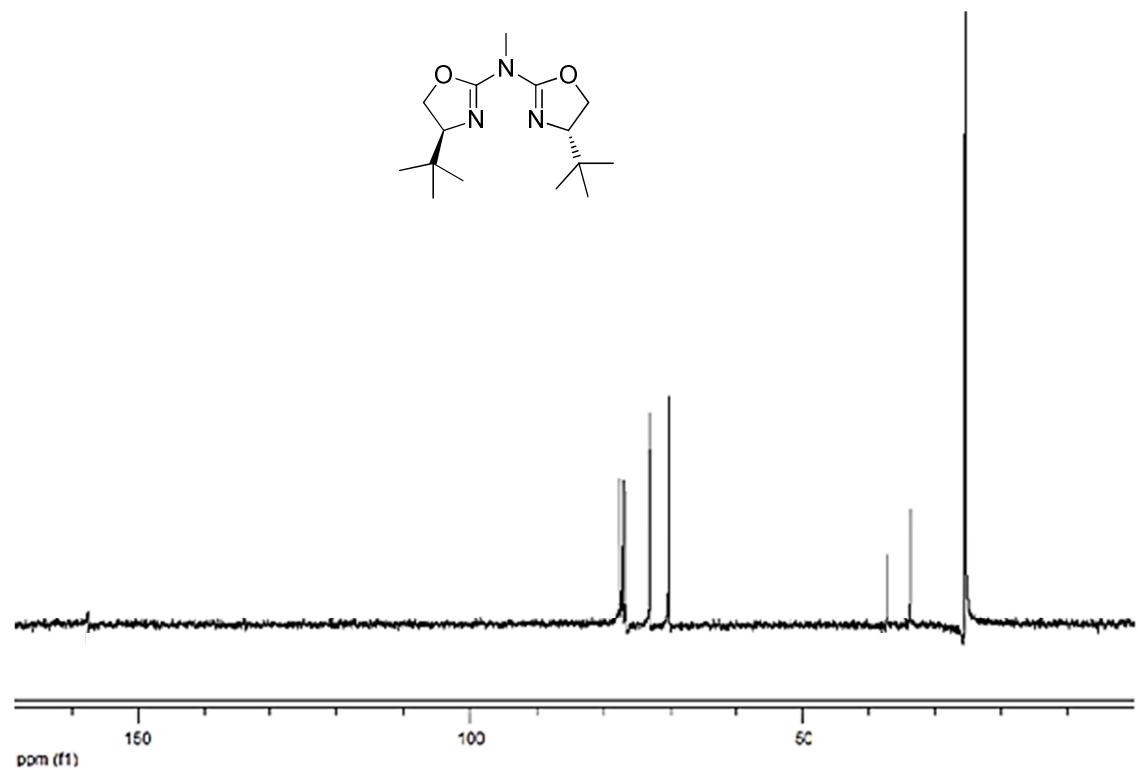
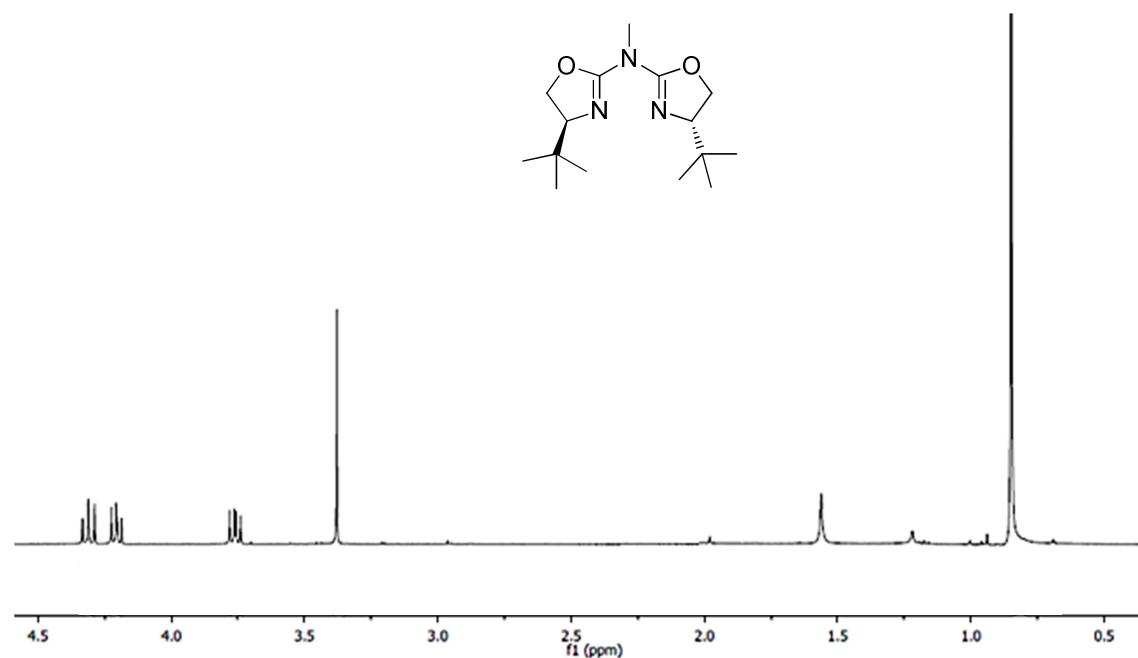
p. f.: 109-111 °C

m/z (ESI+): 282

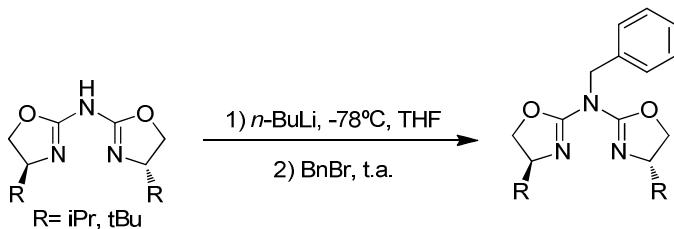
IR: 1644 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>= -22,6 ( c 1,0, CH<sub>3</sub>OH)





**6.1.5.- Síntesis de Azabox(iPr)-Bn ((S)-N-bencil-4-isopropil-N-((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4,5-dihidrooxazol-2-amina) y de Azabox(tBu)-Bn ((S)-N-benzil-4-(terc-butil)-N-((S)-4-(terc-butil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4,5-dihidrooxazol-2-amina)**



En un tubo Schlenk se disuelve la azabis(oxazolina) correspondiente (1 mmol) en 10 mL de THF seco bajo atmósfera de argón y la disolución se enfriá a -78 °C. Se añaden lentamente 688 µL (1 mmol) de una disolución al 15% de *n*-BuLi 1,6 M en hexano. Tras la adición, la reacción se deja agitando durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se añaden 119 µL (1 mmol) de bromuro de bencilo. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evapora a vacío. A continuación se añaden 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> junto con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora a vacío. El rendimiento es prácticamente cuantitativo para los dos productos.

**Azabox(iPr)-Bn:**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,32-7,26 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 5,02 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz), 4,93 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz), 4,38 (dd, 2H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 8,3 Hz), 4,05 (dd, 2H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,2 Hz), 3,81 (ddd, 2H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,2 Hz), 1,56-1,72 (m, 2H), 0,81 (d, 6H, *J* = 5,5 Hz), 0,74 (d, 6H, *J* = 5,5 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 156,0, 144,5, 128,4, 128,3, 125,9, 69,4, 65,5, 37,9, 33,0, 18,7, 18,1.

HR-MS (ESI+) [MH<sup>+</sup>] = 330,2193, calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 330,2176

IR: 1667 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -17,5 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**Azabox(tBu)-Bn:**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,42-7,40 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J= 14,9 Hz), 4,97(d, 1H, J= 14,9 Hz), 4,31 (dd, 2H, J= 8,6 Hz, J= 9,5 Hz), 4,20 (dd, 2H, J= 6,5 Hz, J= 8,6 Hz), 3,78 (dd, 2H; J= 6,5 Hz, J= 9,5 Hz), 0,77 (s, 18H).

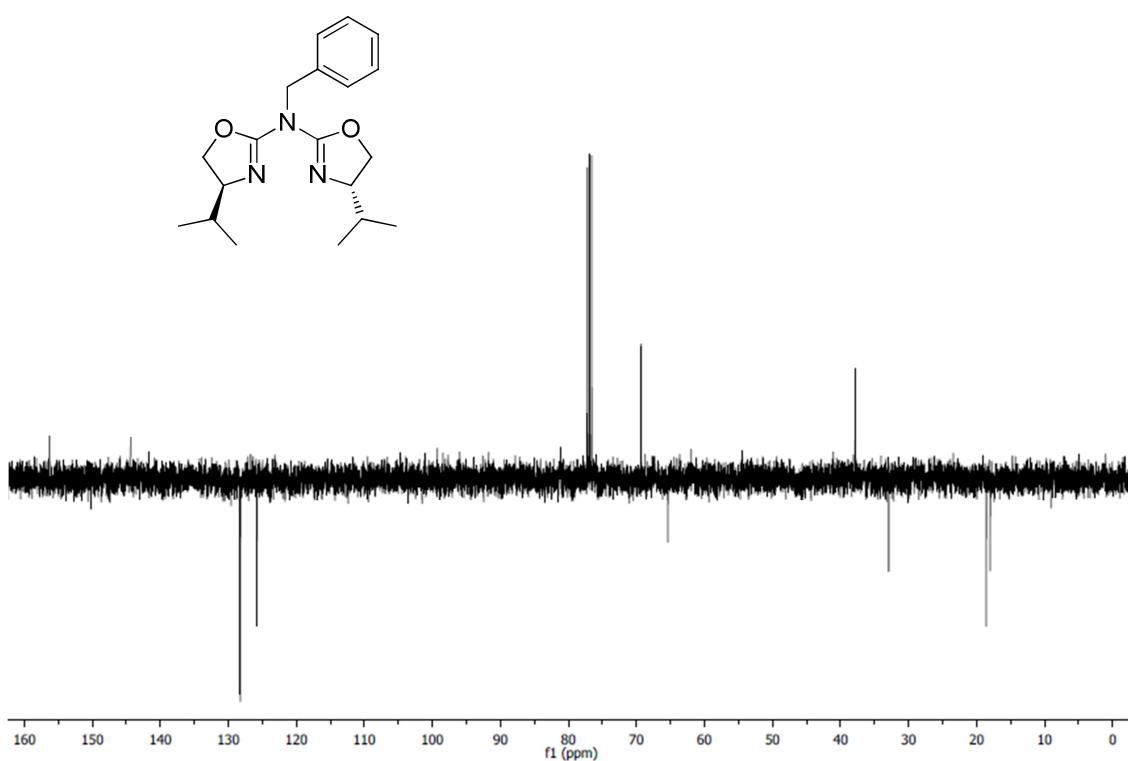
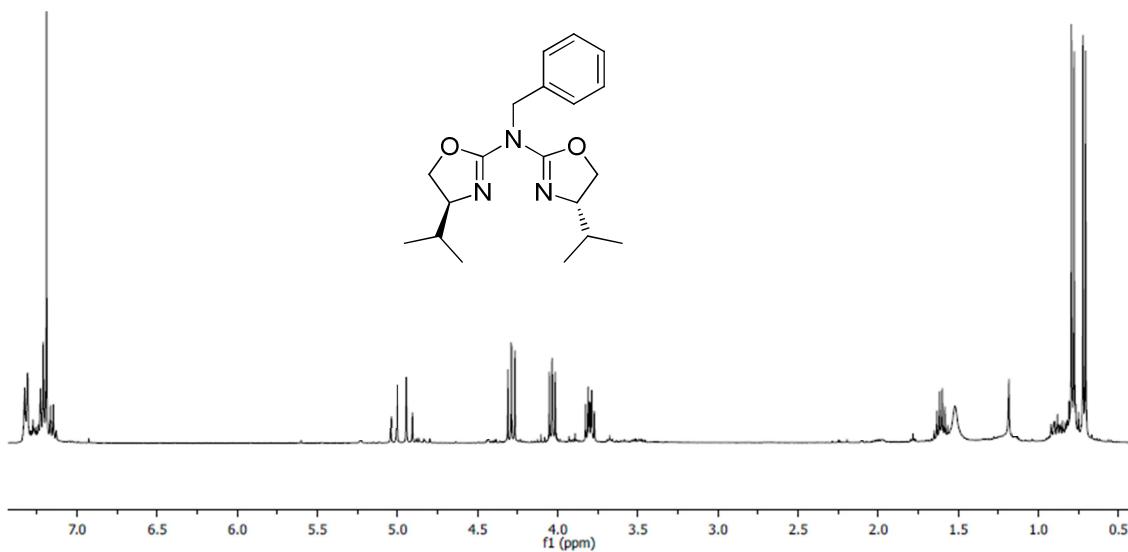
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 157,2, 137,8, 128,2, 128,1, 127,1, 73,4, 70,1, 53,3, 33,9, 25,4.

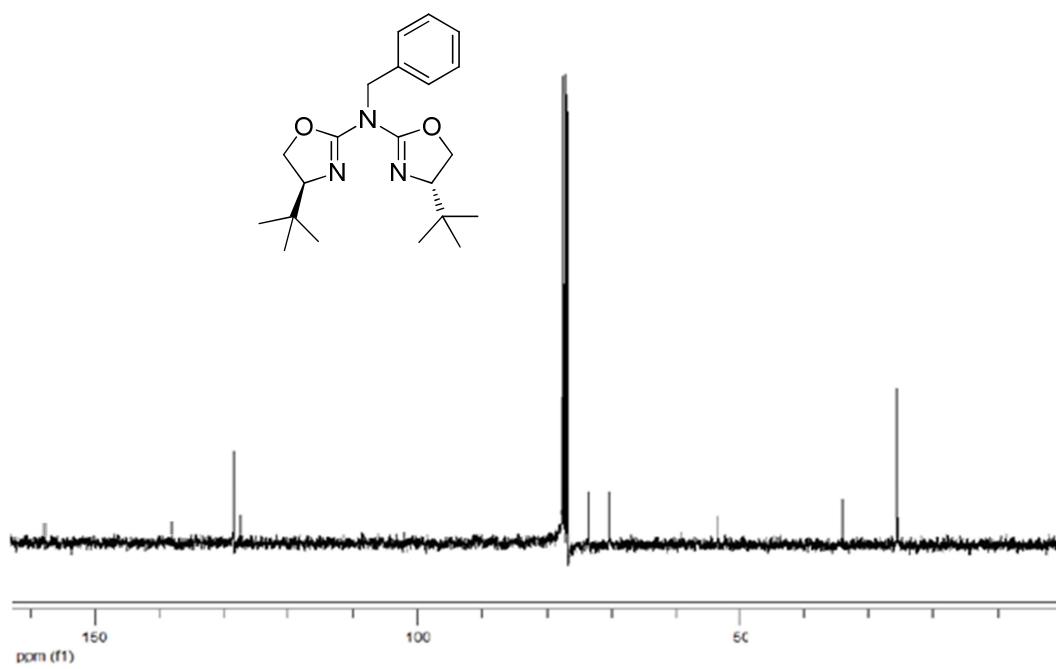
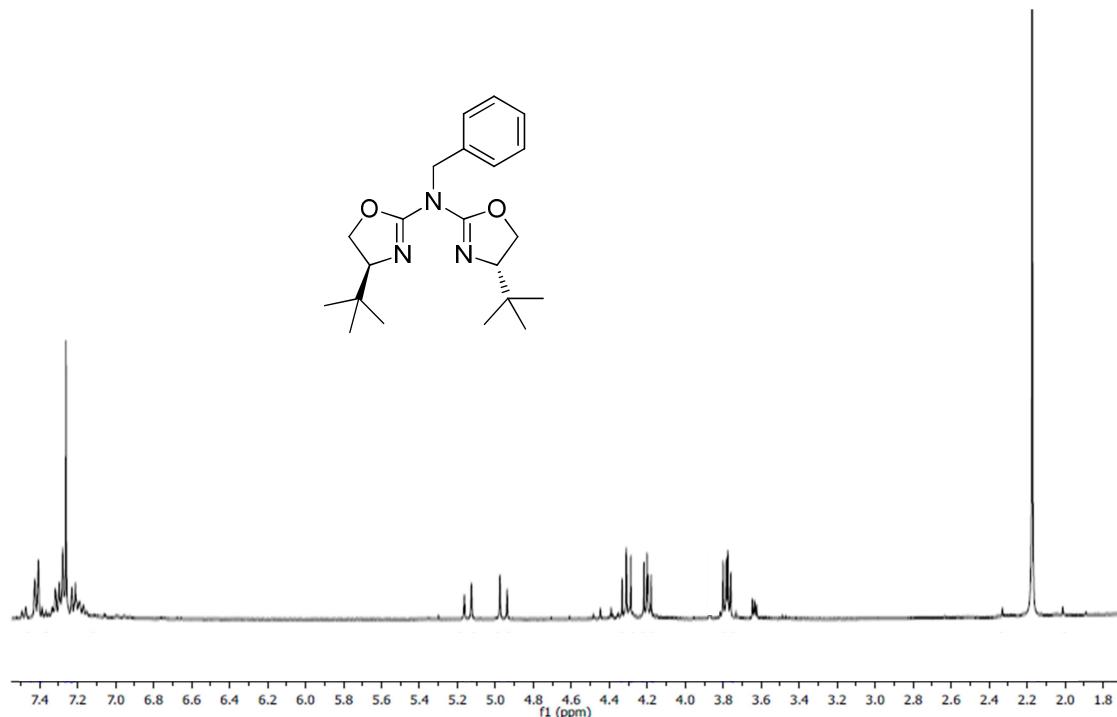
Análisis elemental: % calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 70,51, H 8,70, N 11,69, % encontrado: C 69,7, H 9,10, N 11,21.

m/z (ESI+): 358

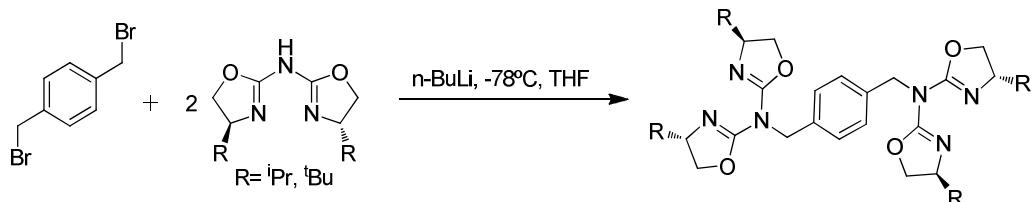
IR: 1644 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>= -20,2 ( c 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)





**6.1.6.- Síntesis de DAX(iPr) 2,2',2'',2'''-(N,N,N',N'-(1,4-fenilenodimetanamina)tetrail((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol) y de DAX(tBu) 2,2',2'',2'''-(N,N,N',N'-(1,4-fenilenodimetanamina)tetrail((S)-4-terc-butil-4,5-dihidrooxazol)**



Se añade en un Schlenk 1 mmol de la azabis(oxazolina) correspondiente y 10 mL del THF seco, se pone el sistema en atmósfera inerte y a -78 °C. Con una jeringa se toman 688 µL (1 mmol) de una disolución al 15% de *n*-BuLi 1,6 M en hexano y se añaden lentamente a la mezcla de reacción. Tras la adición, la reacción se deja agitando durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se adicionan 118,7 mg (0,45 mmol) de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno disueltos en 2 mL de THF seco. La disolución se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evapora el disolvente a vacío y se adicionan 10 mL de disolución acuosa saturada en NaHCO<sub>3</sub>. Para recuperar el producto se realizan tres extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Los extractos orgánicos se juntan y se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora a vacío. Se realiza la purificación mediante recristalización en acetona. Se obtuvieron 255,6 mg (0,440 mmol) de DAX(iPr), lo que supone un 83% de rendimiento y 243,2 mg (0,38 mmol) de DAX(tBu), un 87% de rendimiento.

**DAX(iPr):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,30 (s, 4H), 5,02 (d, 2H, *J*= 15,2 Hz), 4,96 (d, 2H, *J*= 15,2 Hz), 4,34 (dd, 4H, *J*= 9,2 Hz, *J*= 8,4 Hz), 4,08 (dd, 4H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 6,8 Hz), 3,85 (m, 4 H), 1,67 (m, 4H), 0,86 (d, 12H, *J*= 6,8 Hz), 0,78 (d, 12H, *J*= 6,8 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 157,1, 136,5, 127,6, 71,3, 69,9, 52,6, 32,8, 18,6, 17,7.

Análisis elemental: % calculado (C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>): C 66,18, H 8,33, N 14,47, % encontrado: C 66,15, H 8,21, N 14,21.

p. f.: 114-116 °C

m/z (ESI+): = 581

IR: 1641 cm<sup>-1</sup>,

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>: - 66,7 (c 0,99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**DAX(tBu):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,34 (s, 4 H), 5,05 (d, 2H, J= 14,9 Hz), 4,96 (d, 2H, J= 14,9 Hz), 4,29 (dd, 4H, J= 9,2 Hz, J= 8,8 Hz), 4,18 (dd, 4H, J= 8,4 Hz, J= 6,4 Hz), 3,77 (dd, 4H, J= 9,2 Hz, J= 6,4 Hz), 0,79 (s, 36H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d= 157,2, 136,5, 127,8, 73,4, 70,1, 52,9, 34,0, 25,5.

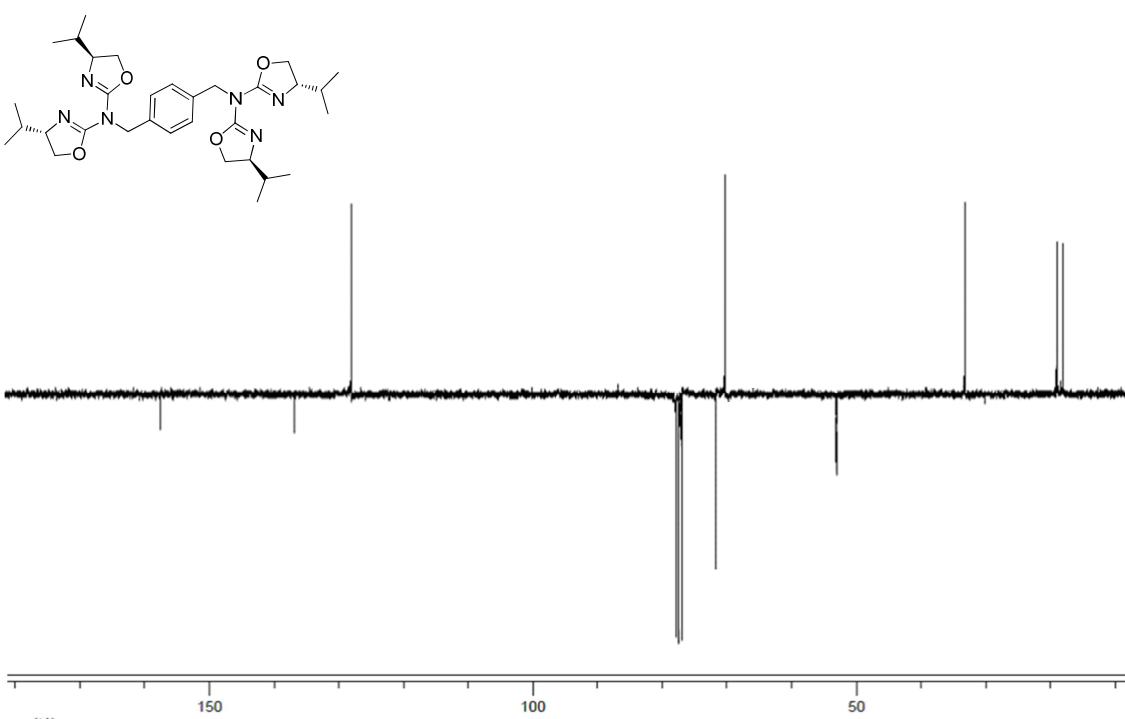
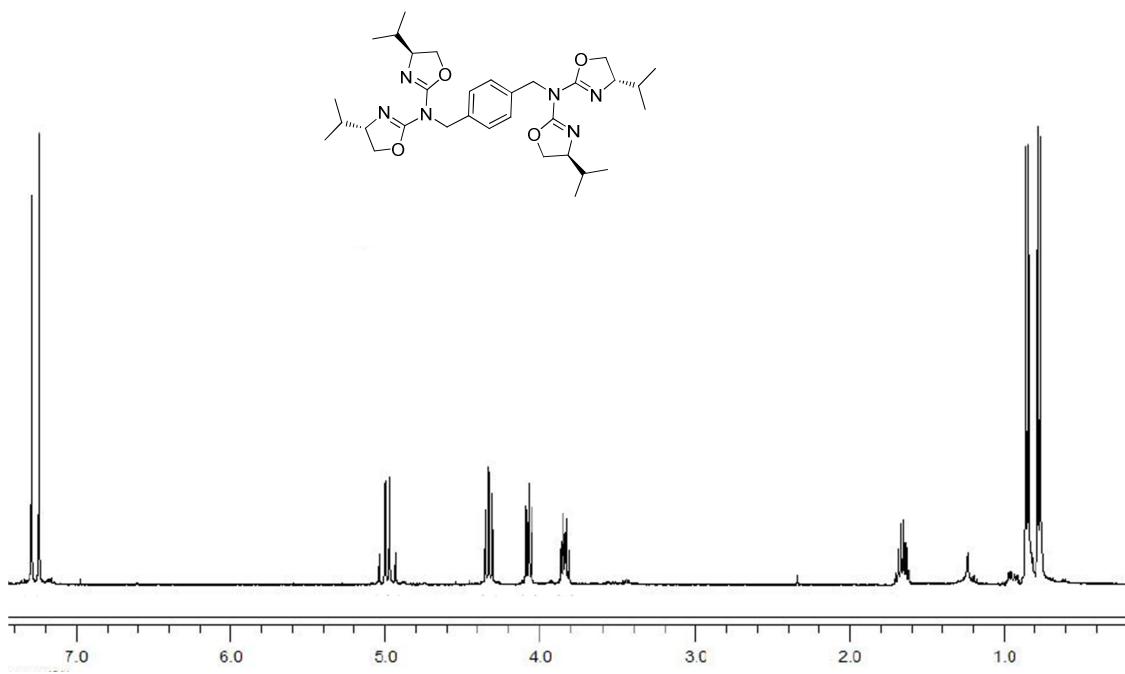
Análisis elemental: % calculado para C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C 67,89, H 8,86, N 13,20, % encontrado: C 67,98, H 8,48, N 13,11.

p. f.: 198-199 °C

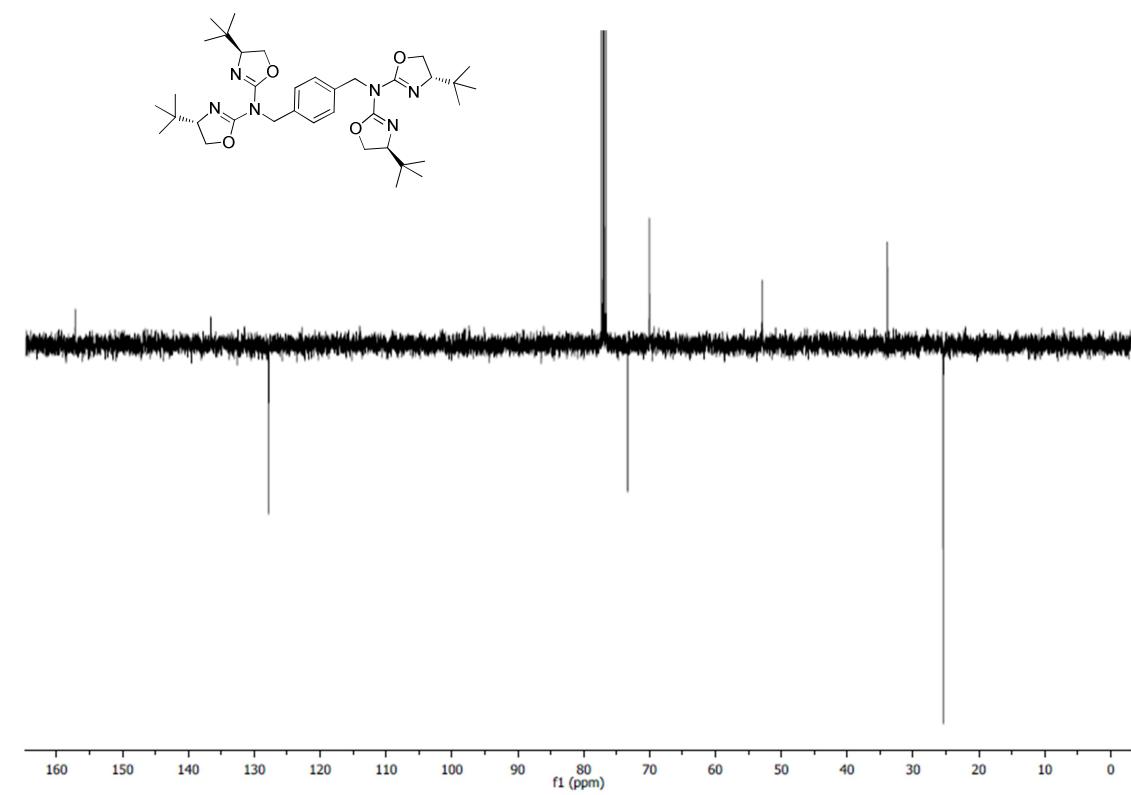
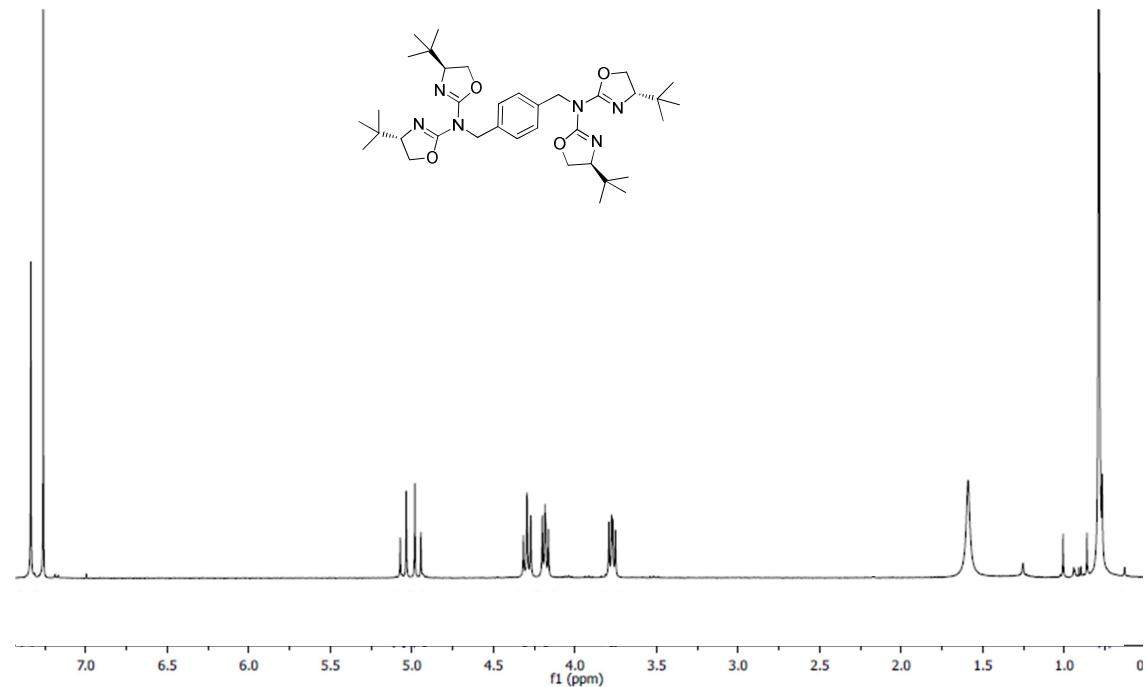
m/z (ESI+): 637

IR: 1640 cm<sup>-1</sup>

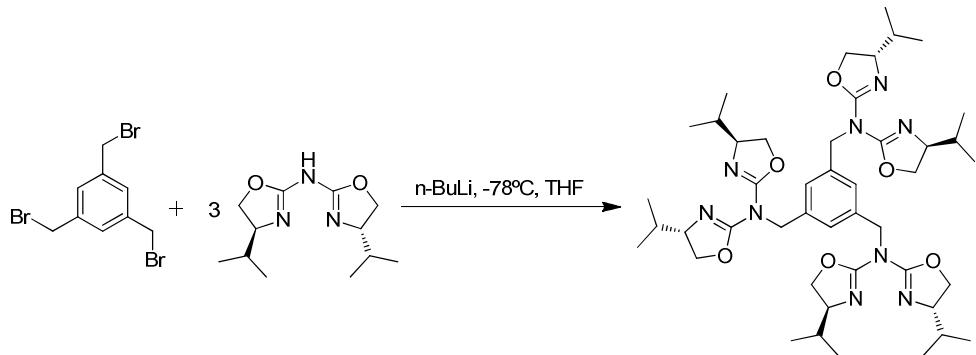
[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: -24,6 (c 0,85, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



## Parte Experimental



**6.1.7.- Síntesis de TAX(iPr) ((4S,4'S,4''S)-N,N',N''-(benceno-1,3,5-triiltris(metilen))tris(4-isopropil-N-((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4,5-dihidrooxazol-2-amina))**



Se disuelven 239,3 mg (1 mmol) de azabox(iPr) en 10 mL de THF anhidro en un Schlenk, la disolución se enfriá a -78 °C bajo atmósfera de argón y sobre esta disolución se añaden 688 µL (1 mmol) de una disolución al 15% de *n*-BuLi 1,6 M en hexano. Tras la adición la reacción se deja agitando durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se adicionan 121,3 mg (0,34 mmol) de 1,3,5-tris(bromometil)benceno. La disolución se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 h.

Transcurrido el tiempo de reacción se evapora el disolvente a vacío. Se añaden 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente a vacío. No es necesario purificar el producto obtenido. Se obtienen 233,0 mg (0,280 mmol), lo que supone un 93% de rendimiento.

**TAX(iPr):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,23 (s, 3 H), 5,00 (d, 3H, *J*= 15,1 Hz), 4,92 (d, 3H, *J*= 15,1 Hz), 4,33 (dd, 6H, *J*= 9,2 Hz, *J*= 8,4 Hz), 4,07 (dd, 6H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 6,8 Hz), 3,84 (m, 6 H), 1,67 (m, 6 H), 0,86 (d, 18H, *J*= 6,8 Hz), 0,78 (d, 18H, *J*= 6,8 Hz).

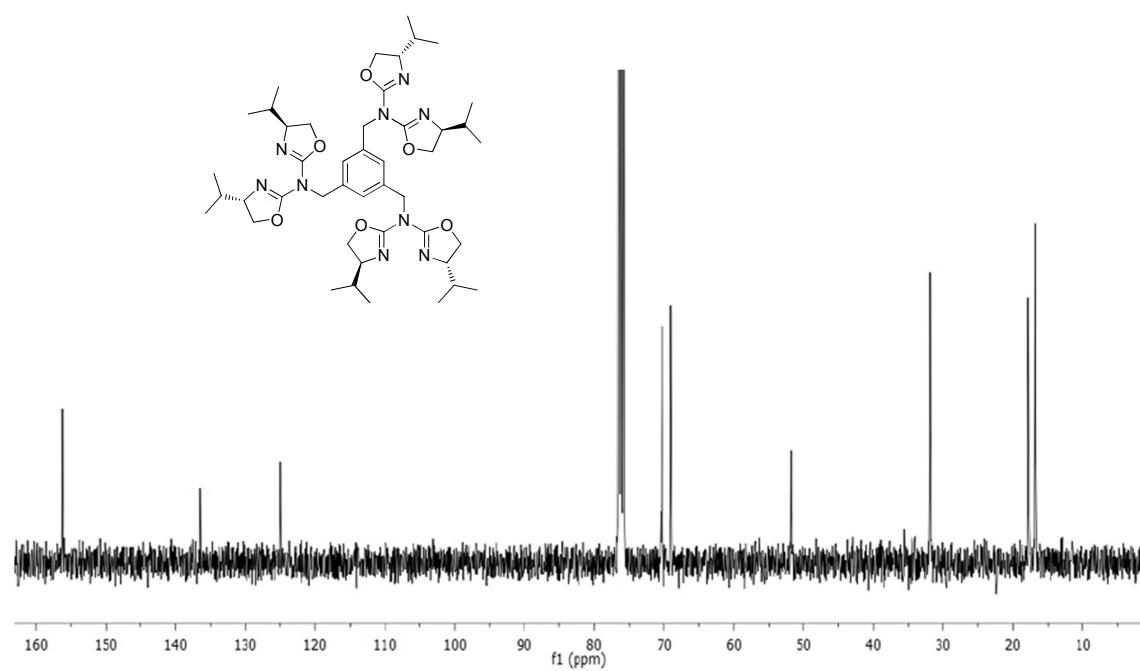
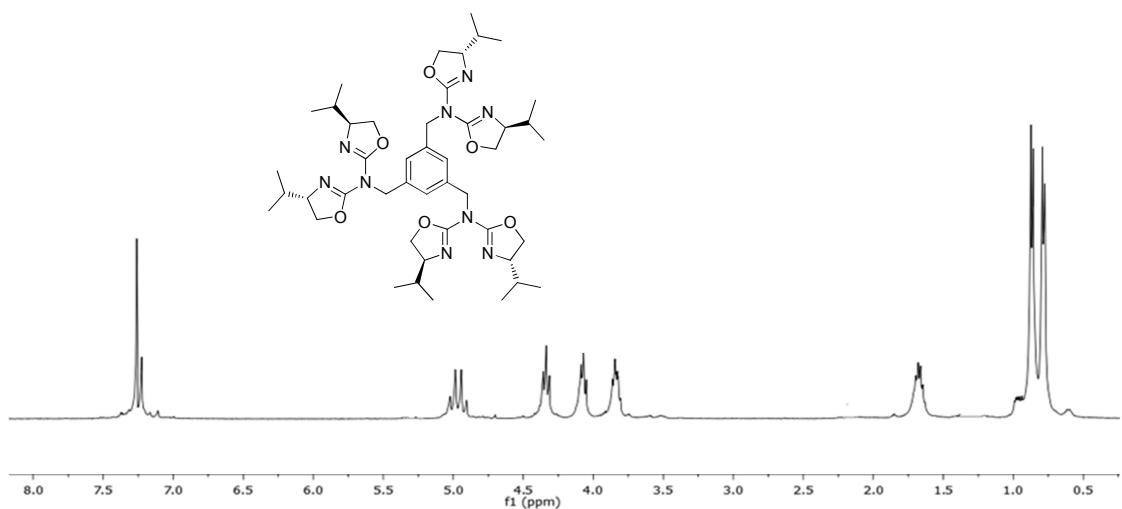
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 157,0, 137,3, 125,8, 71,2, 70,0, 52,7, 32,8, 18,7, 17,7.

Análisis elemental: % calculado para C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: C 64,95, H 8,36, N 15,15, % encontrado: C 65,10, H 8,48, N 14,95.

m/z (ESI+): 833

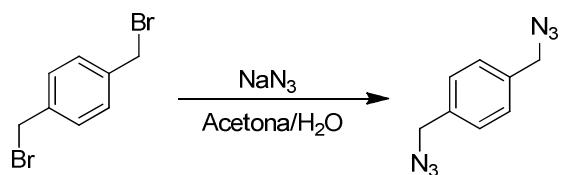
IR: 1638,6 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: - 48,1 (c 0,95, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**6.1.8.- Síntesis de Click-DAX(iPr) ((N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenebis(metilene))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(metilene)bis(4-isopropil-N-((S)-4-isopropil-4,5-dihidroxazol-2-il)-4,5-dihidroxazol-2-amina)))**

**1) Síntesis de 1,4-bis(azidometil)benceno**



Se disuelven 264 mg (1 mmol) de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno y exceso de acida de sodio (3 mmol) en 30 mL de una mezcla acetona/ $H_2O$  1:1. La disolución se calienta durante dos horas a 90 °C. Transcurrido ese tiempo la mezcla se enfriá y se extrae con éter (3x15 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan con  $MgSO_4$ . Se evapora el disolvente a vacío. El producto se obtiene con rendimiento prácticamente cuantitativo.

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 7,35 (s, 4H), 4,36 (s, 4H).

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 135,6, 128,7, 54,4.

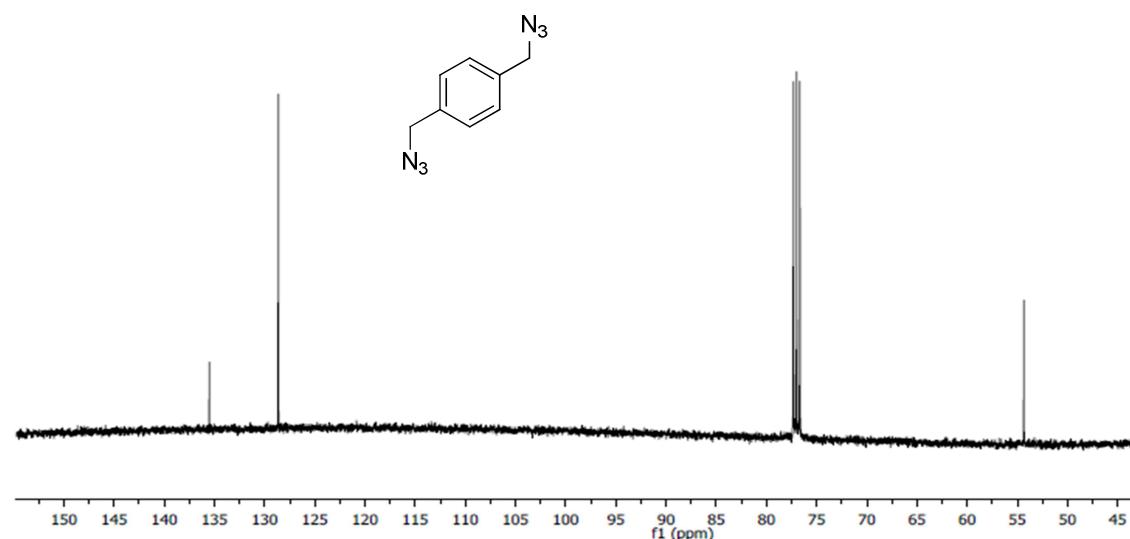
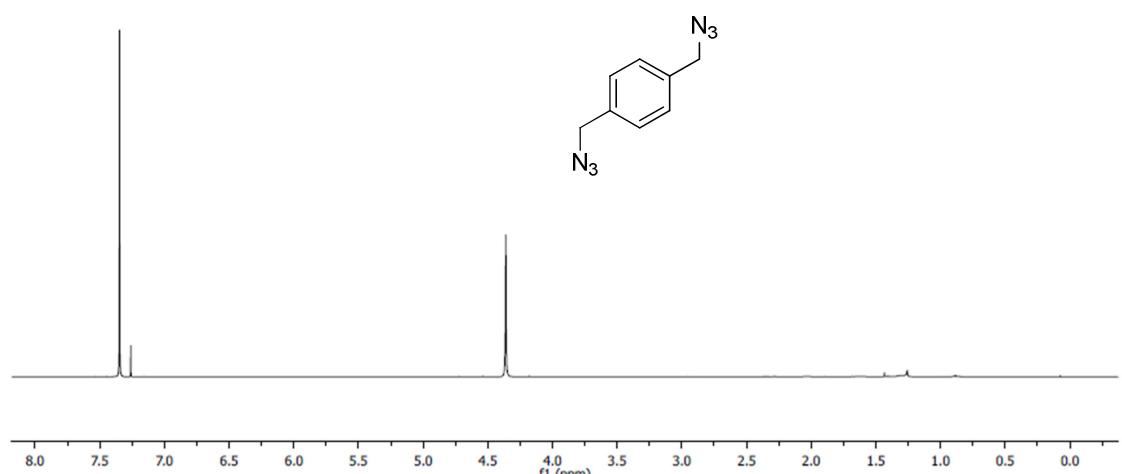
Análisis elemental: % calculado para  $C_8H_8N_6$ : C 51,06, H 4,28, N 44,66, % encontrado: C 51,1, H 4,5, N 44,3.

m/z (ESI+): 189

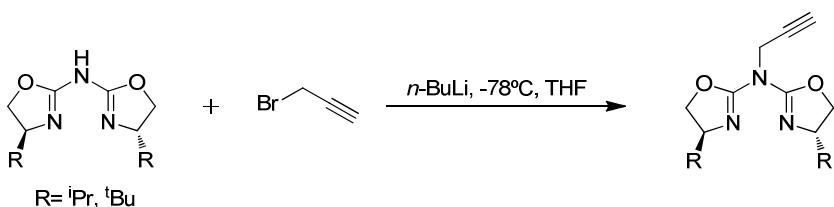
IR: 3439, 2425, 2096, 1620, 1530, 1449  $cm^{-1}$

## Parte Experimental

---



**2) Síntesis de propargil-AzaBox(iPr) ((S)-4-isopropil-N-((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)-4,5-dihidrooxazol-2-amino) y de propargil-AzaBox(tBu) ((S)-4-terc-butil-N-((S)-4-iterc-butil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)-4,5-dihidrooxazol-2-amino).**



En un Schlenk se disuelve 1 mmol de la azabis(oxazolina) correspondiente en 10 mL de THF seco bajo atmósfera de argón y la disolución se enfriá a -78 °C. Se añaden lentamente 688  $\mu\text{L}$  (1 mmol) de una disolución al 15% de *n*-BuLi 1,6 M en hexano. Tras la adición la reacción se deja agitando durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se añaden 216  $\mu\text{L}$  (4 mmol) de bromuro de propargilo. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evapora el disolvente a vacío. A continuación, se añaden 10 mL de disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  junto con 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora a vacío. El rendimiento es prácticamente cuantitativo para los dos productos.

#### Propargil-azabbox(iPr):

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 4,64 (d, 2H,  $J=2,4$  Hz), 4,41 (dd, 2H,  $J=9,2$  Hz,  $J=8,4$  Hz), 4,2 (dd, 2H,  $J=8,4$  Hz,  $J=6,7$  Hz), 3,92 (ddd, 2H,  $J=9,2$  Hz,  $J=6,7$  Hz,  $J=6,6$  Hz), 2,24 (dd, 1H,  $J=2,5$  Hz,  $J=2,4$  Hz), 1,85-1,74 (m, 2H), 0,95 (d, 6H,  $J=6,8$  Hz), 0,87 (d, 6H,  $J=6,8$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 156,4, 79,1, 71,8, 71,5, 69,7, 39,7, 32,7, 18,8, 17,6.

HR-MS (ESI+)  $m/z = 278,1875$ , calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ : 278,1869.

IR: 1640  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_D: -58,7$  (c 1,0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Propargil-azabox(tBu):**

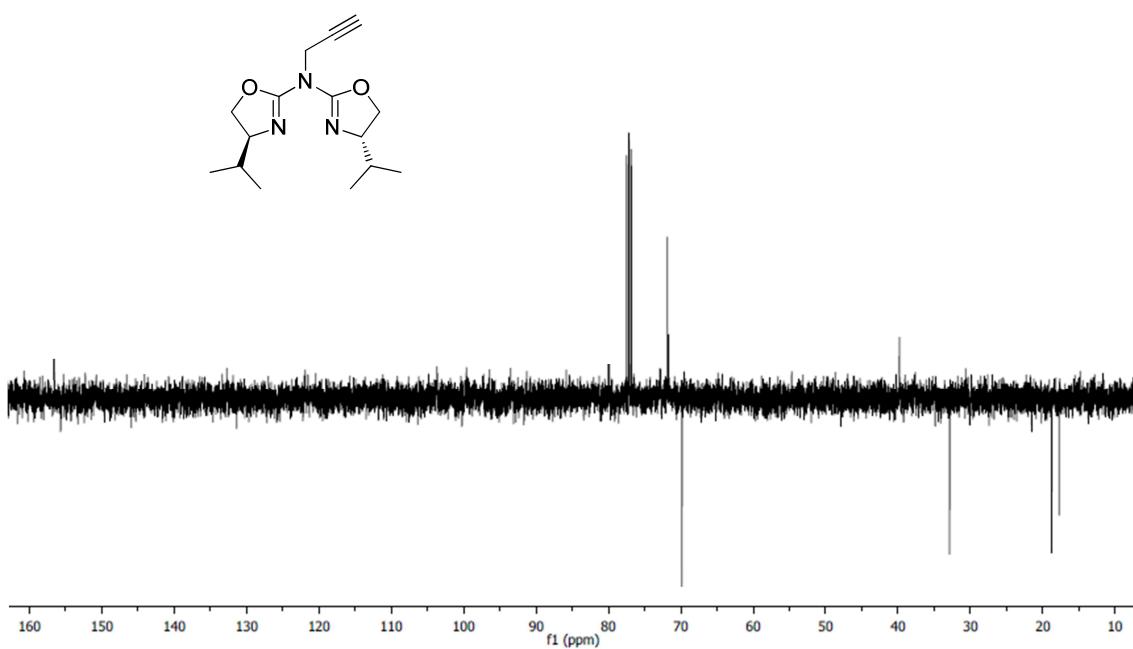
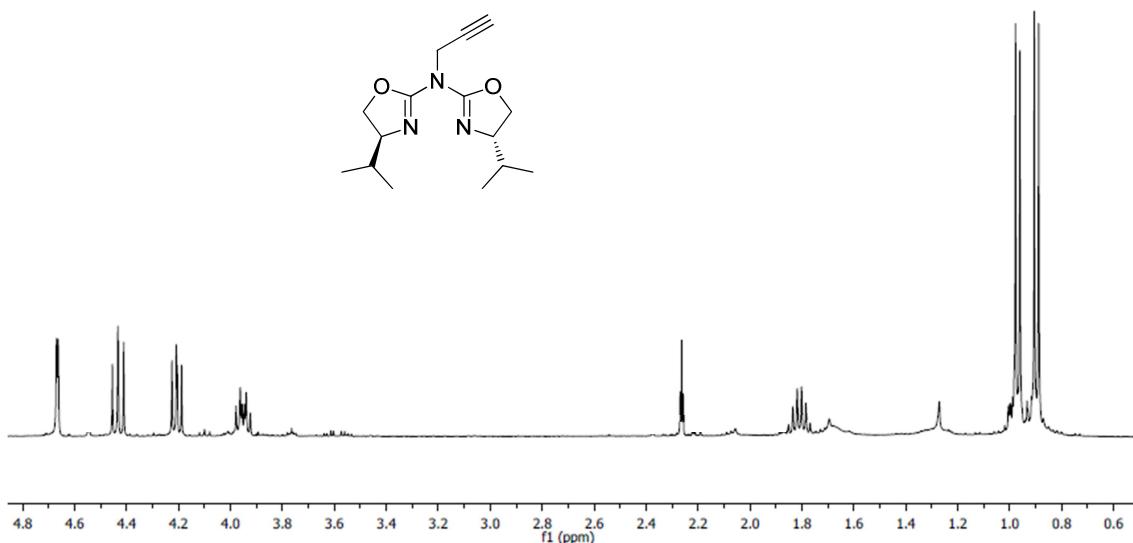
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 4,67(d, 2H,  $J= 2,4$  Hz), 4,36 (dd, 2H,  $J= 9,4$  Hz,  $J= 8,6$  Hz), 4,29 (dd, 2H,  $J= 9,4$  Hz,  $J= 6,9$  Hz), 3,82 (dd, 2H,  $J= 9,4$  Hz,  $J= 6,4$  Hz), 2,23(t, 1H,  $J= 2,4$  Hz), 0,89(s, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 156,5, 79,4, 73,2, 71,5, 70,7, 39,9, 34,1, 25,5.

Análisis elemental: % calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ : C 66,81, H 8,92, N 13,70, % encontrado: C 67,10, H 8,84, N 12,94.

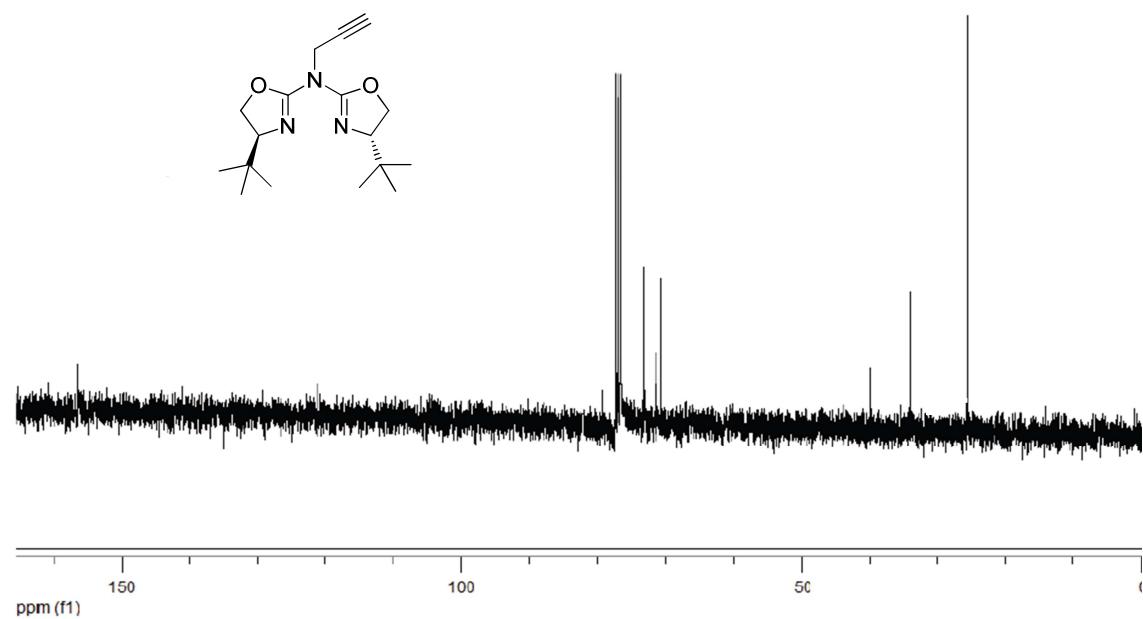
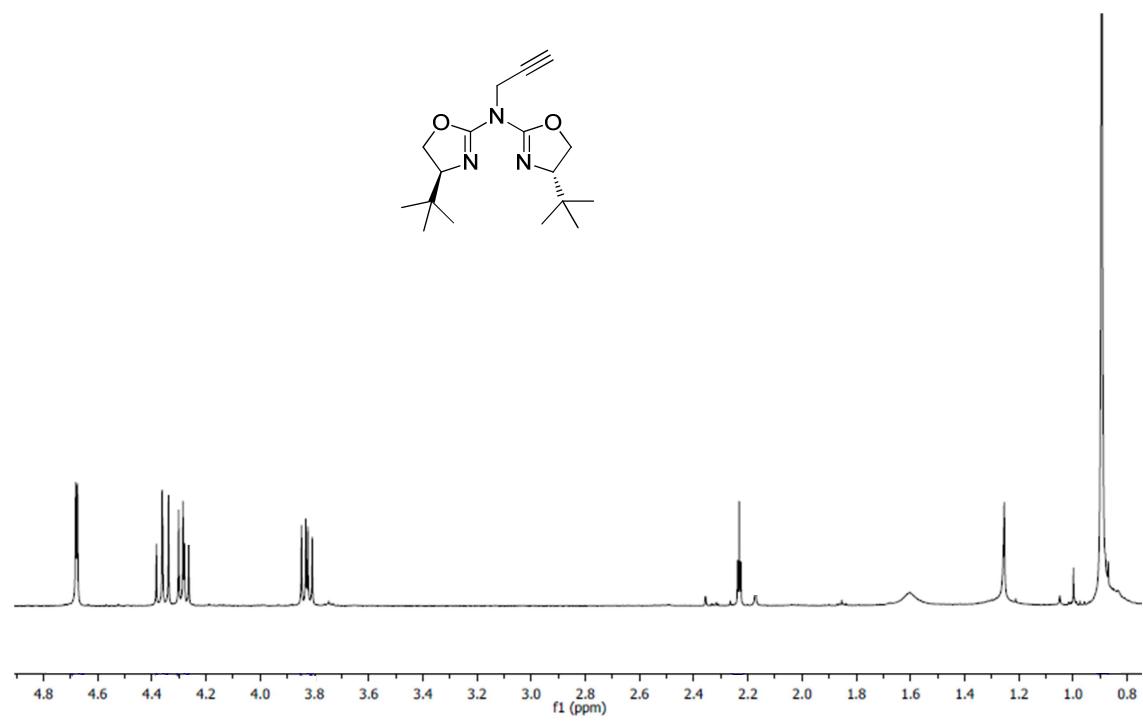
IR:  $1645\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ : -65.2 (c 0,99,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

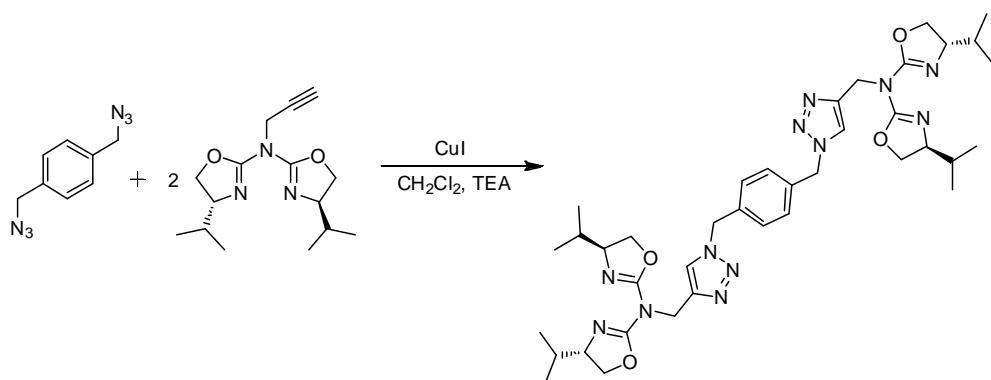


Parte Experimental

---



### 3) Síntesis de Click-DAX(iPr)



Se disuelven 554,7 mg (2 mmol) de propargil-azabox(iPr), 188,2 mg (1 mmol) de bis(azidometil)benceno y 19 mg (0,1 mmol) de ioduro de cobre en 16 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 4 mL (29 mmol) de trietilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras este tiempo se evapora el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con una disolución acuosa al 1% de EDTA-2Na (3x10 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El producto se obtiene con un rendimiento del 88% y puede ser utilizado sin mayor purificación, si se deseae puede ser recristalizado en acetona obteniéndose un sólido de color marrón.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 7,54 (s, 2H), 7,22 (s, 4H), 5,46 (s, 4H), 5,14 (d, 2H,  $J= 15,3$  Hz), 5,06 (d, 2H,  $J= 15,3$  Hz), 4,35 (t, 4H,  $J= 8,8$  Hz), 4,09 (t, 4H,  $J= 7,5$  Hz), 3,84 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 4H), 0,85 (d, 12H,  $J= 65$  Hz), 0,77 (d, 12H,  $J= 6,5$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 156,6, 145,0, 135,0, 128,6, 123,1, 70,9, 70,0, 51,8, 45,1, 33,3, 19,3, 18,7.

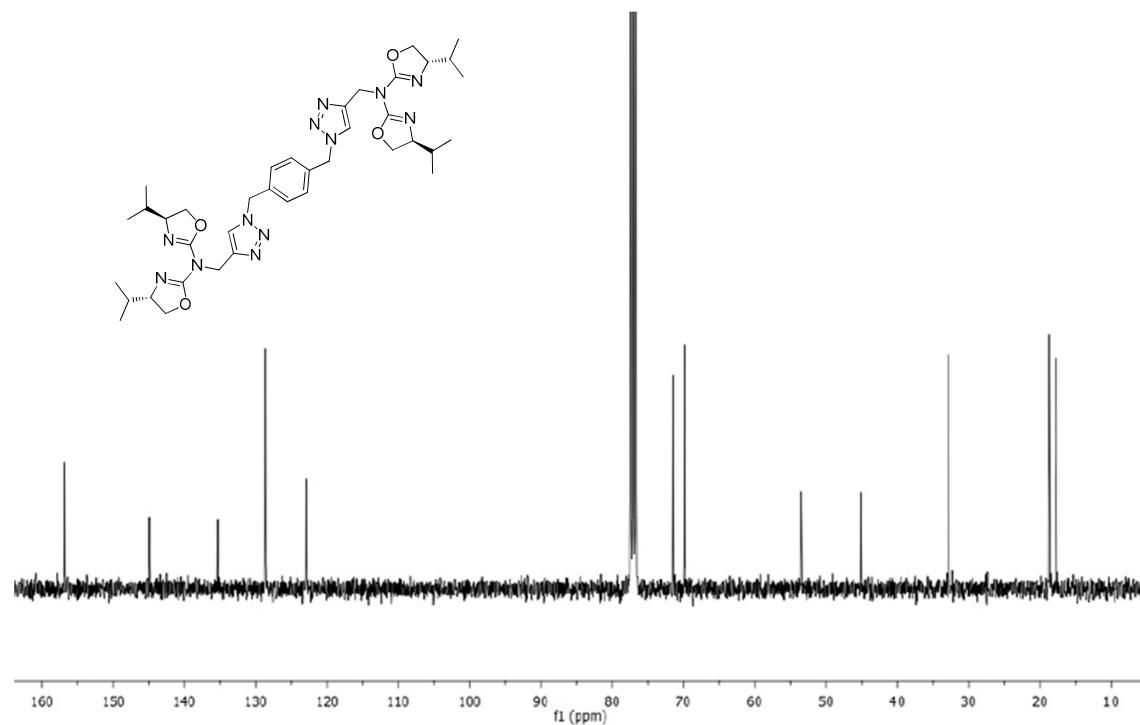
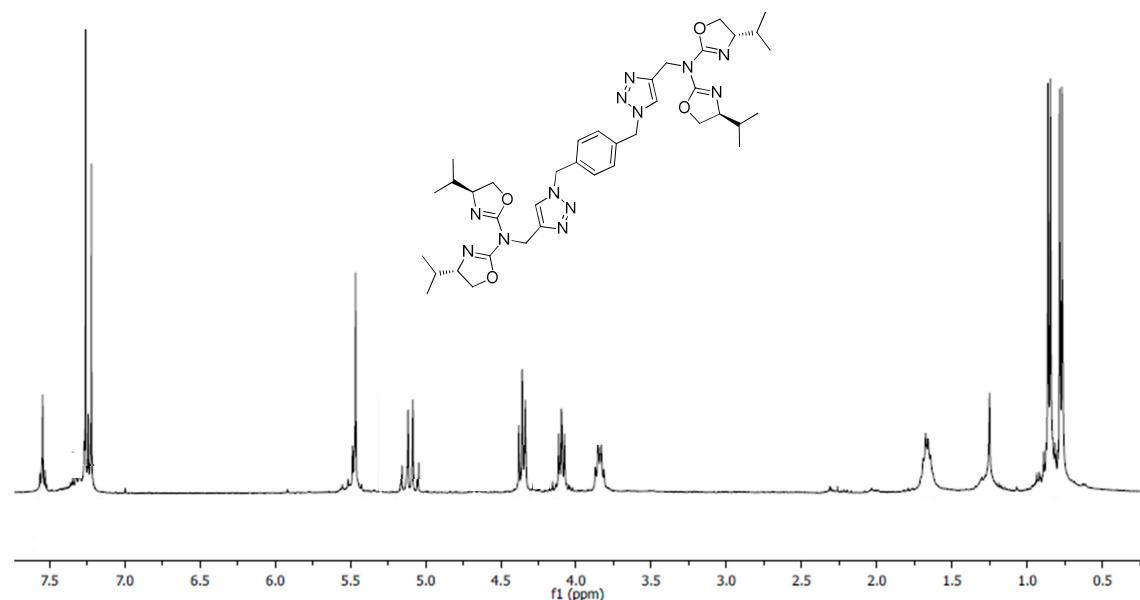
HR-MS (ESI+)  $m/z = 743,4464$ , Calculada para  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_{12}\text{O}_4$ : 743,4486

p. f: 167,8-170 °C

IR: 1640  $\text{cm}^{-1}$

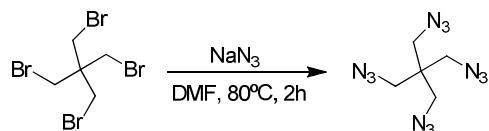
$[\alpha]^{20}_D: -102,5$  (c 1,0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),

## Parte Experimental



**6.1.9.- Síntesis de click-QAX(iPr) ((4S,4'S)-N,N'-((1,1'-(2,2-bis((4-((bis((S)-4-isopropil-4,5-diidrooxazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(metileni))bis(4-metil-N-((S)-4-metil-4,5-diidrooxazol-2-il)-4,5-diidrooxazol-2-amina) y click-QAX(tBu) ((4S,4'S)-N,N'-((1,1'-(2,2-bis((4-((bis((S)-4-terc-butil-4,5-diidrooxazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)propano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(metileni))bis(4-metil-N-((S)-4-metil-4,5-diidrooxazol-2-il)-4,5-diidrooxazol-2-amina))**

**1) Síntesis de 1,3-diazido-2,2-bis(azidometil)propano**



En un matraz se disuelven 2 mmol (775,4 mg) de 1,3-dibromo-2,2-bis(bromometil)propano junto con 25 mmol (1,625 g) de acida de sodio en 15 mL de DMF anhidra. La mezcla se agita durante 4 horas bajo atmósfera de argón. Transcurrido ese tiempo se evapora el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O (3x15 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtiene un sólido blanco con un 82% de rendimiento.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 3,34 (s, 8H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 51,4, 43,9.

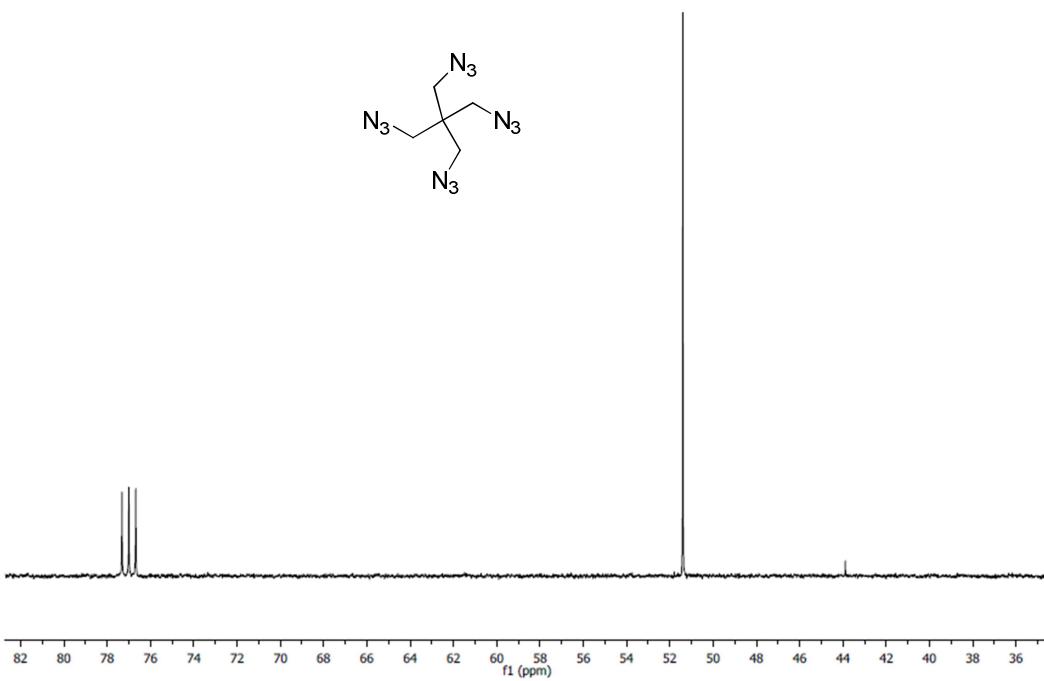
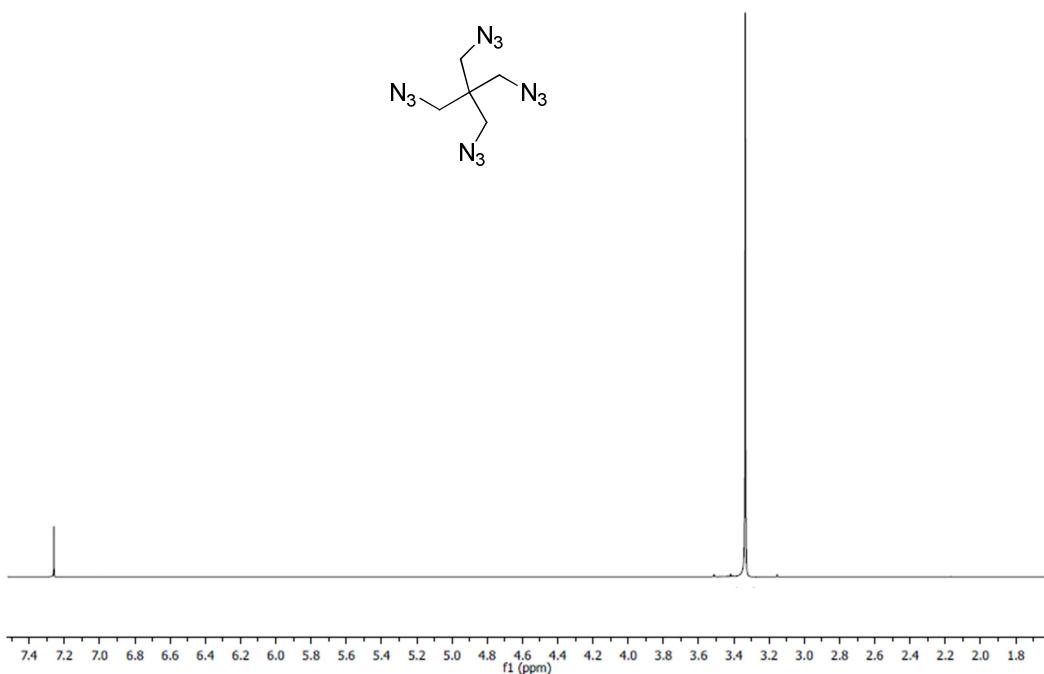
HR-MS (ESI+) m/z [M NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] = 236,1972, calculado para C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>13</sub>: 236,1979,

p. f.: 50,2-51,6 °C

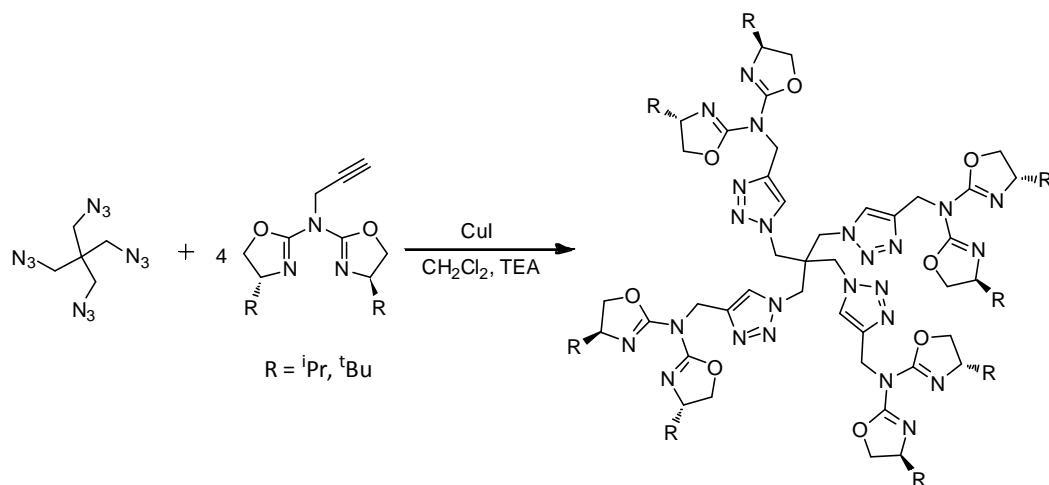
IR: 2100, 1445, 1348, 1149 cm<sup>-1</sup>

## Parte Experimental

---



## 2) Síntesis de click-QAX(iPr) y click-QAX(tBu)



Se disuelven 2 mmol de la propargil-azabox correspondiente, 118 mg (0,5 mmol) de 1,3-diazido-2,2-bis(azidometil)propano y 10 mg (0,05 mmol) de ioduro de cobre en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 2 mL de trietilamina (15 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras este tiempo se evapora el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con una disolución acuosa al 1% de EDTA-2Na (3x10 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentran a vacío. El producto se obtiene con un rendimiento prácticamente cuantitativo pero puede ser recristalizado en acetona obteniéndose en ambos casos un sólido color marrón.

### Click-QAX(iPr):

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 8,16-8,08 (m, 4H), 5,19-5,11 (m, 8H), 4,44-4,34 (m, 8H), 4,32-4,23 (m, 8H), 4,16-4,06 (m, 8H), 3,90-3,78 (m, 8H), 1,77-1,61 (m, 8H), 0,87 (d, 24H,  $J = 6,7$  Hz), 0,78 (d, 24H,  $J = 6,7$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 156,7, 144,0, 127,9, 71,6, 69,8, 49,1, 44,9, 32,7, 29,6, 18,7, 17,7.

HR-MS (ESI+) m/z [M H $^+$ ]= 1345,8229, calculado para  $\text{C}_{65}\text{H}_{100}\text{N}_{24}\text{O}_8\text{H}$ : 1345, 8234.

PF: 68-71 °C

IR: 1637  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_D$ : - 48,0 (c 1,9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Click-QAX(tBu):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 8,10-8,07 (m, 4H), 5,23-5,10 (m, 8H), 4,36-4,29 (m, 16H), 4,25-4,19 (m, 8H), 3,82-3,76 (m, 8H), 0,85-0,80 (m, 72H).

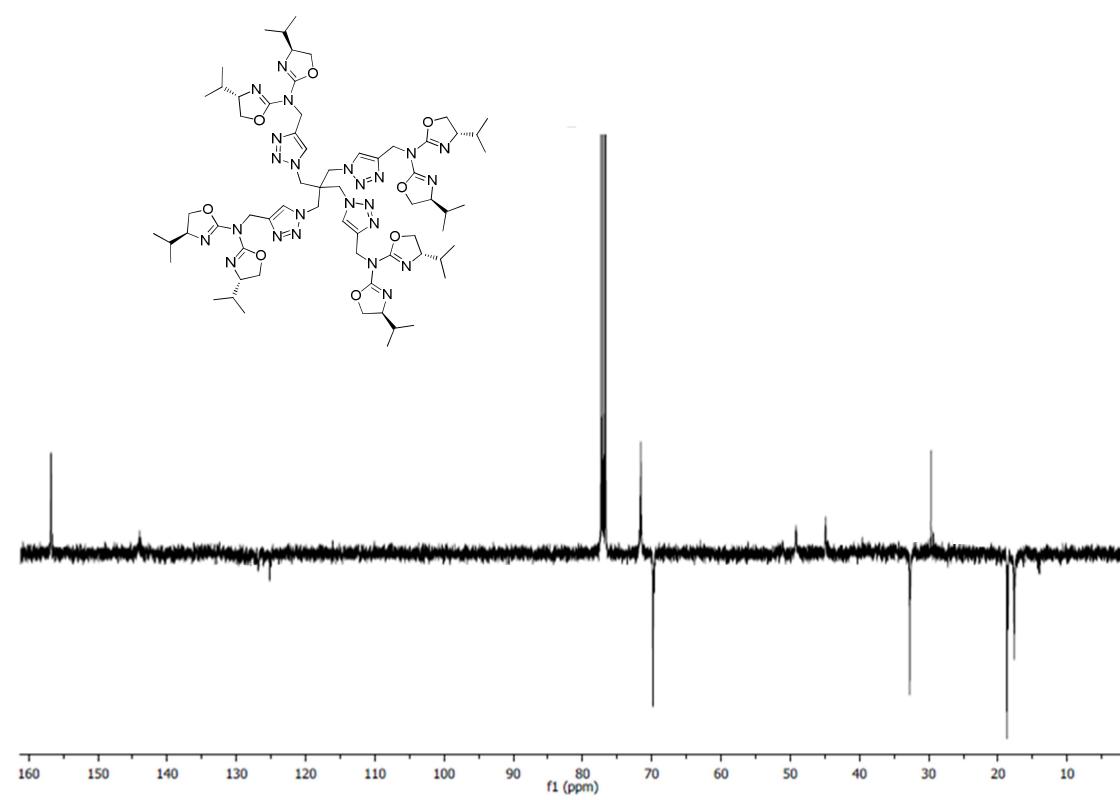
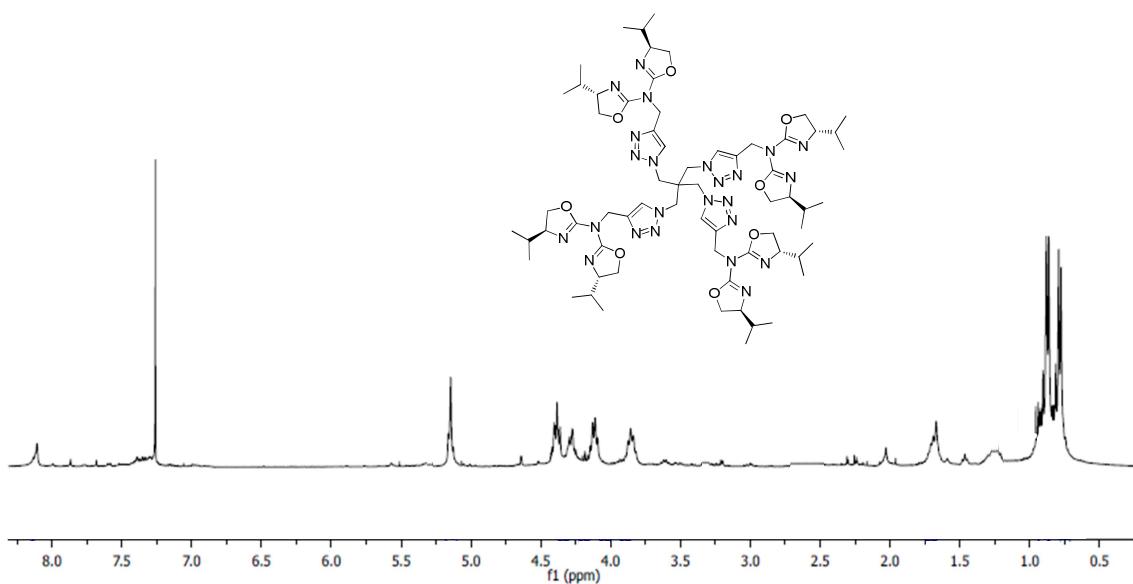
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 156,9, 144,2, 130,2, 73,2, 70,3, 51,4, 45,2, 33,9, 29,7, 25,5.

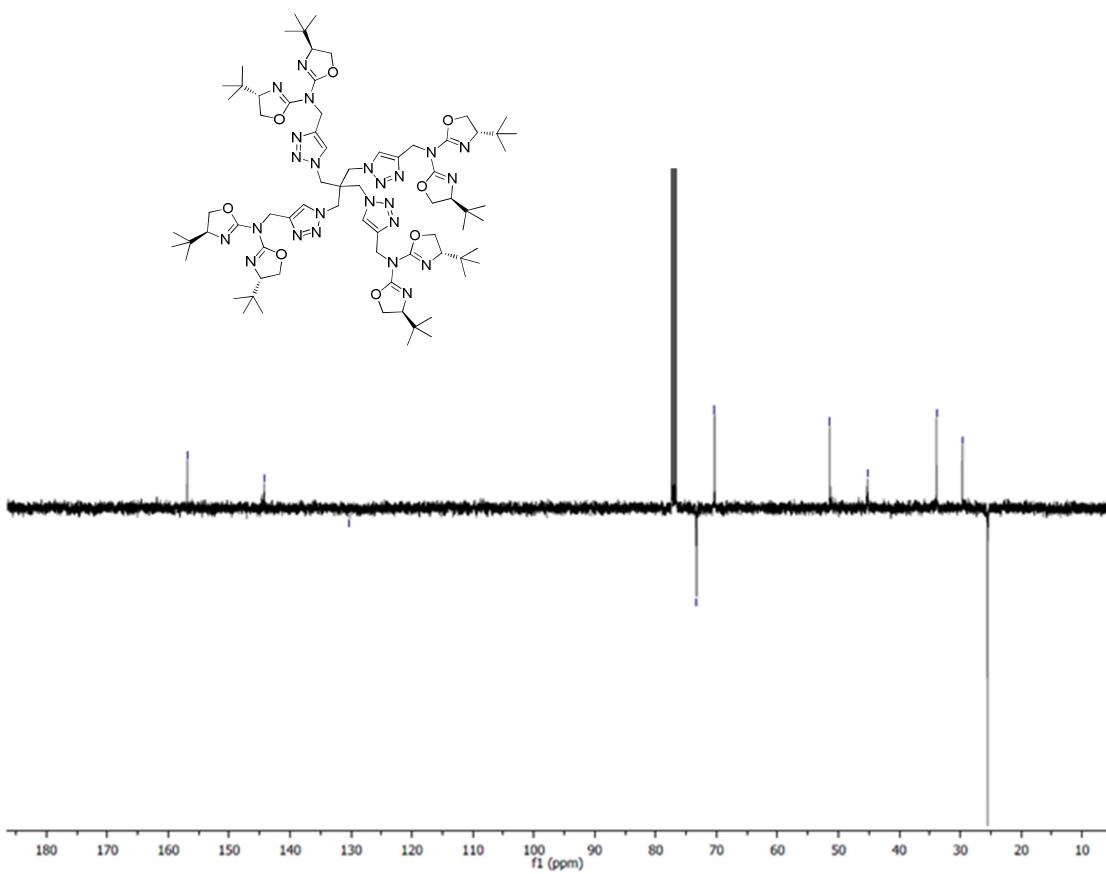
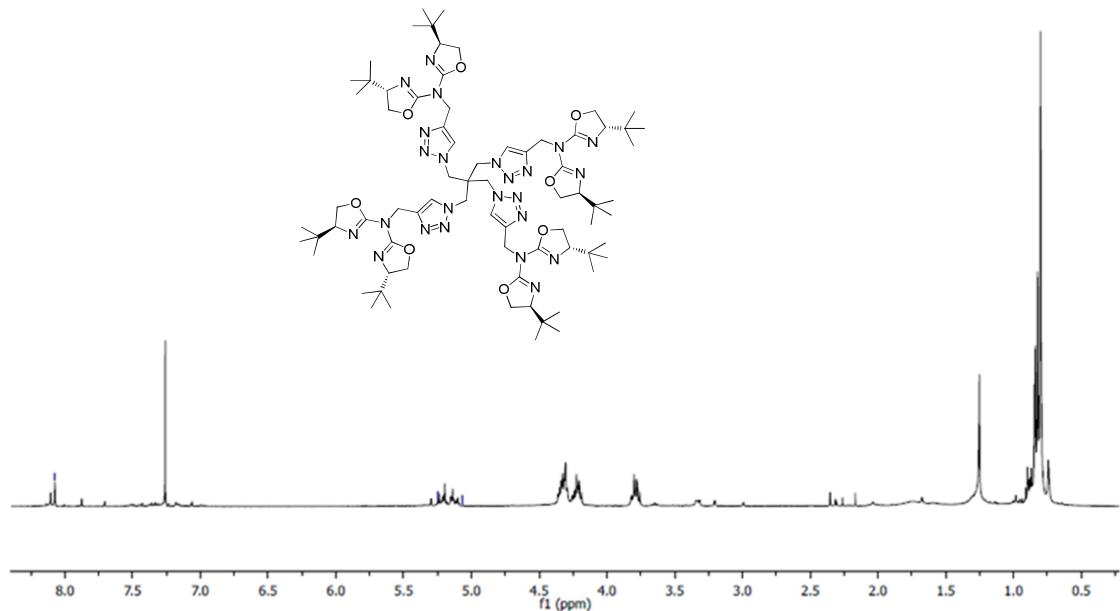
HR-MS (ESI+) m/z [M 2H<sup>+</sup>]= 1458,9554, calculado para C<sub>65</sub>H<sub>100</sub>N<sub>24</sub>O<sub>8</sub>H<sub>2</sub>: 1458,9564

PF: 73-75 °C

IR: 1636 cm<sup>-1</sup>

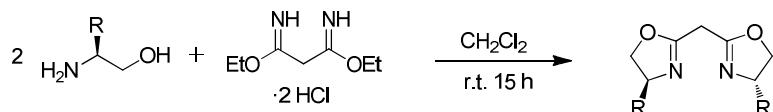
[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: -59 (c 0,7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)





## 6.2.- SÍNTESIS DE LIGANDOS DE TIPO BIS(OXAZOLINA)

### 6.2.1.- Síntesis de Box(iPr) (bis((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)metano) y de Box(tBu) (bis((S)-4-terc-butil-4,5-dihidrooxazol-2-il)metano)



En un matraz se añaden 20 mmol del aminoalcohol correspondiente disueltos en 60 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. A continuación, se añaden 2,3 g (10 mmol) de diclorhidrato de malonimidato de dietilo disueltos en 65 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. El sistema se purga con argón. La reacción se deja agitando durante 15 horas a temperatura ambiente.

Transcurrido el tiempo de reacción se realizan varios lavados de la fase orgánica con agua (3x150 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y el disolvente se evapora a vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de media presión (CombiFlash®) utilizando como eluyente *n*-hexano y 2-propanol. El gradiente utilizado para ambas separaciones va de 0% a 40% de  $^1\text{PrOH}$  en 4 min, 40%  $^1\text{PrOH}$  durante 4 min, y de 40%  $^1\text{PrOH}$  a 100%  $^1\text{PrOH}$  en 3 min. El tiempo de retención para la Box(iPr) fue de 4 minutos y para Box(tBu) de 5,1 minutos.

El rendimiento obtenido para la Box(iPr) fue del 70% y para la Box(tBu) del 68%.

#### Box(iPr):

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 4,27 (dd, 2H,  $J= 8,1$  Hz,  $J= 8,0$  Hz), 4,00 (dd, 2H,  $J= 8,1$  Hz,  $J= 8,0$  Hz), 3,94 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,95 (d, 6H,  $J= 6,8$  Hz), 0,88 (d, 6H,  $J= 6,8$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 100 MHz): 161,5, 72,2, 70,5, 32,4, 28,4, 18,6, 18,0.

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 65,51, H 9,30, N, 11,76. Encontrado: C 65,91, H 9,38, N 11,79.

IR: 1667  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_D$ : -113 (c 1,08,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Box(tBu):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 4,21 (dd, 2H, J= 8,6 Hz, J= 8,0 Hz), 4,08 (dd, 2H, J= 8,6 Hz, J= 7,6 Hz), 3,87 (dd, 2H, J= 8,0 Hz, J= 7,6 Hz), 3,36 (s, 2H), 0,88 (s, 9H).

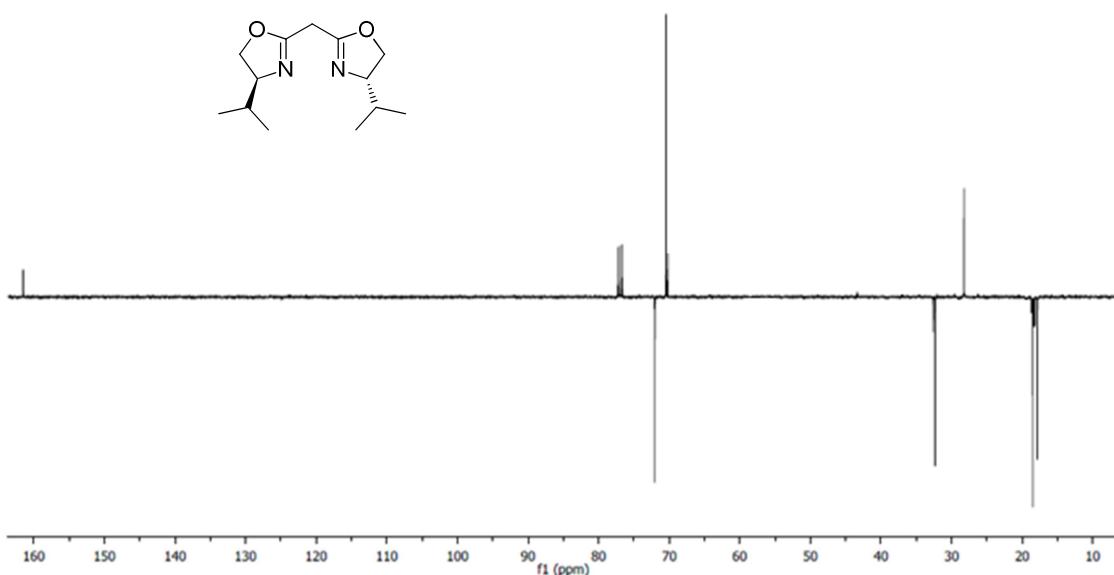
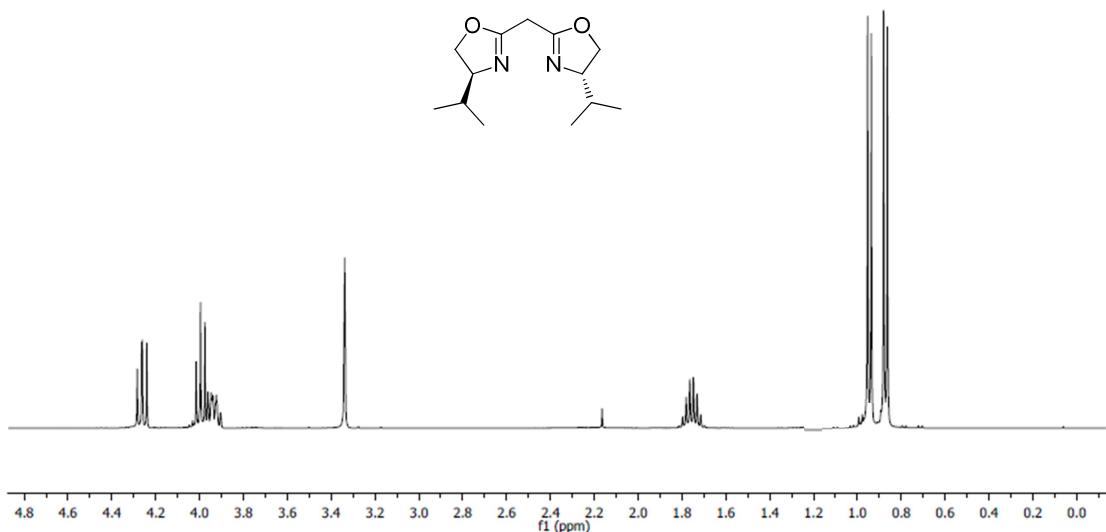
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 161,5, 75,8, 69,1, 33,6, 28,3, 25,7.

PF: 51-53 °C

Análisis elemental calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 67,63, H 9,84, N, 10,52. Encontrado: C 67,81, H 9,68, N 10,84.

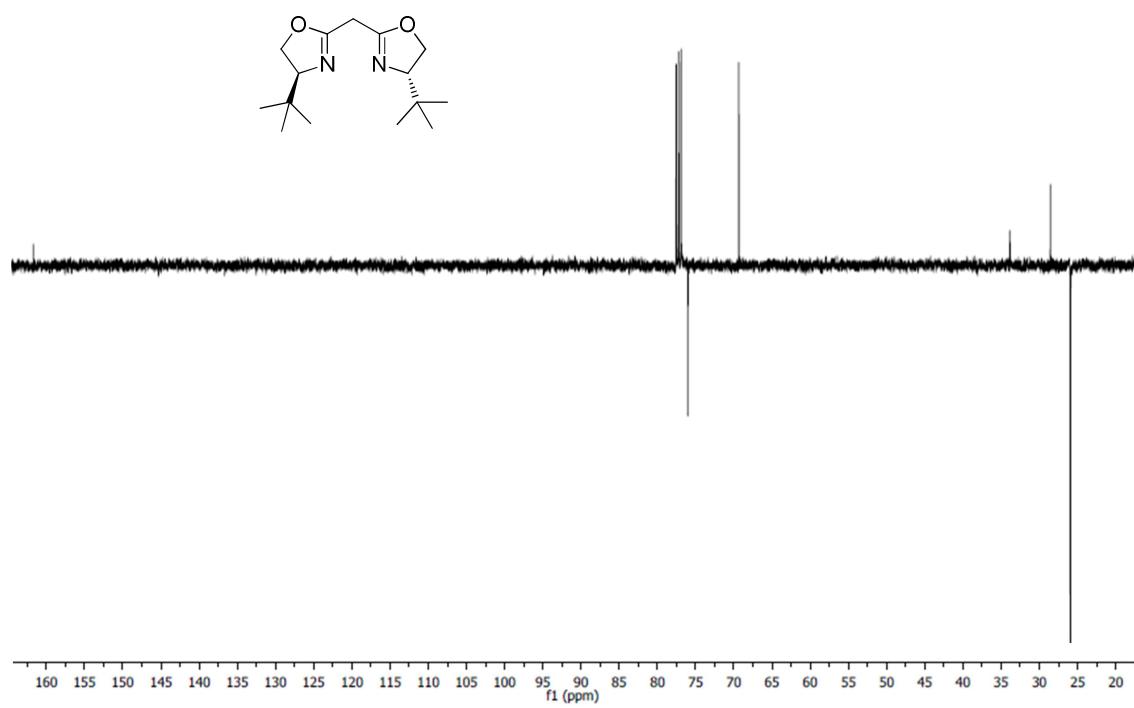
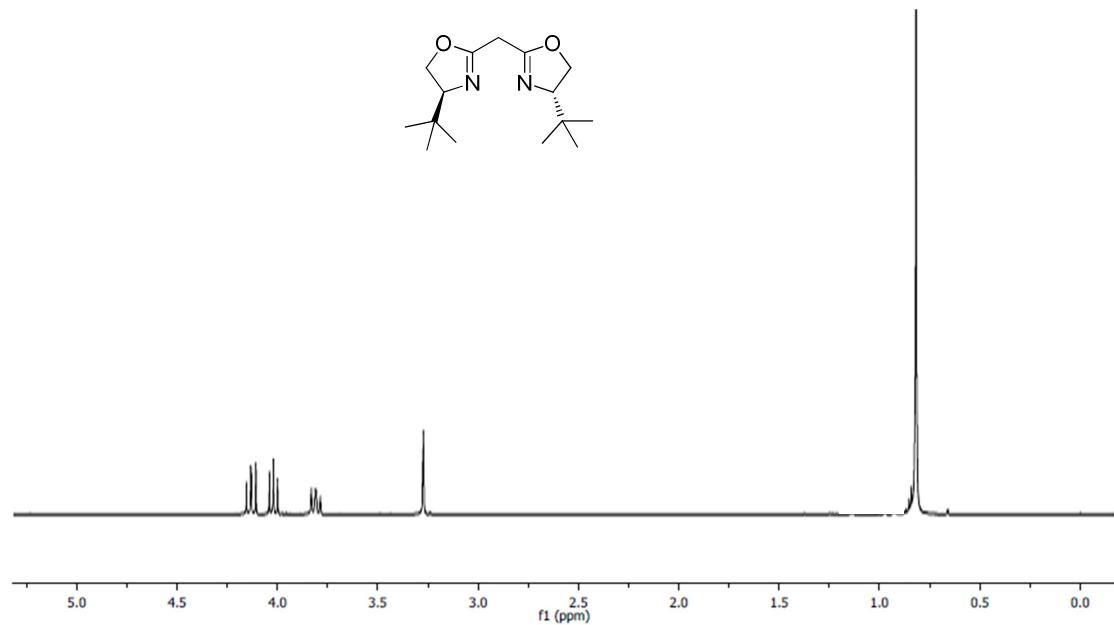
IR: 1670 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: -118 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

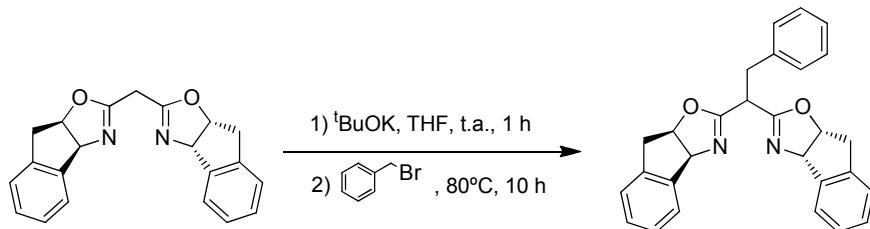


Parte Experimental

---



### 6.2.2.- Síntesis de Box(in)-Bn ((3a*S*,3a'*S*,8a*R*,8a'*R*)-2,2'-(2-feniletano-1,1-diil)bis(8,8a-dihidro-3a*H*-indano[1,2-*d*]oxazol))



En un tubo Schlenk se añaden 67,8 mg (0,61 mmol) de *terc*-butóxido de potasio bajo atmósfera de argón (caja seca), se disuelven en 5 mL de THF anhidro. A continuación, se adiciona 165 mg (0,5 mmol) de Box(in) comercial disuelta en 5 mL de THF seco. Tras la adición, la reacción se deja agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionan 85 mg (0,5 mmol) de bromuro de bencilo y la reacción se lleva a reflujo durante 10 horas bajo atmósfera de argón.

Transcurrido el tiempo de reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y al residuo se le añaden 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaCl y 10 mL de AcOEt. Se realizan tres extracciones con AcOEt (3x10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora a vacío.

La purificación del compuesto se realizó por cromatografía de media presión (CombiFlash®). Utilizando como eluyente hexano y 2-propanol. El gradiente utilizado va de 0% a 20% de <sup>i</sup>PrOH en 2 min, 20% <sup>i</sup>PrOH durante 8 min. El tiempo de retención del producto fue de 4 min. El rendimiento obtenido fue del 68%.

#### **Box(in)-Bn:**

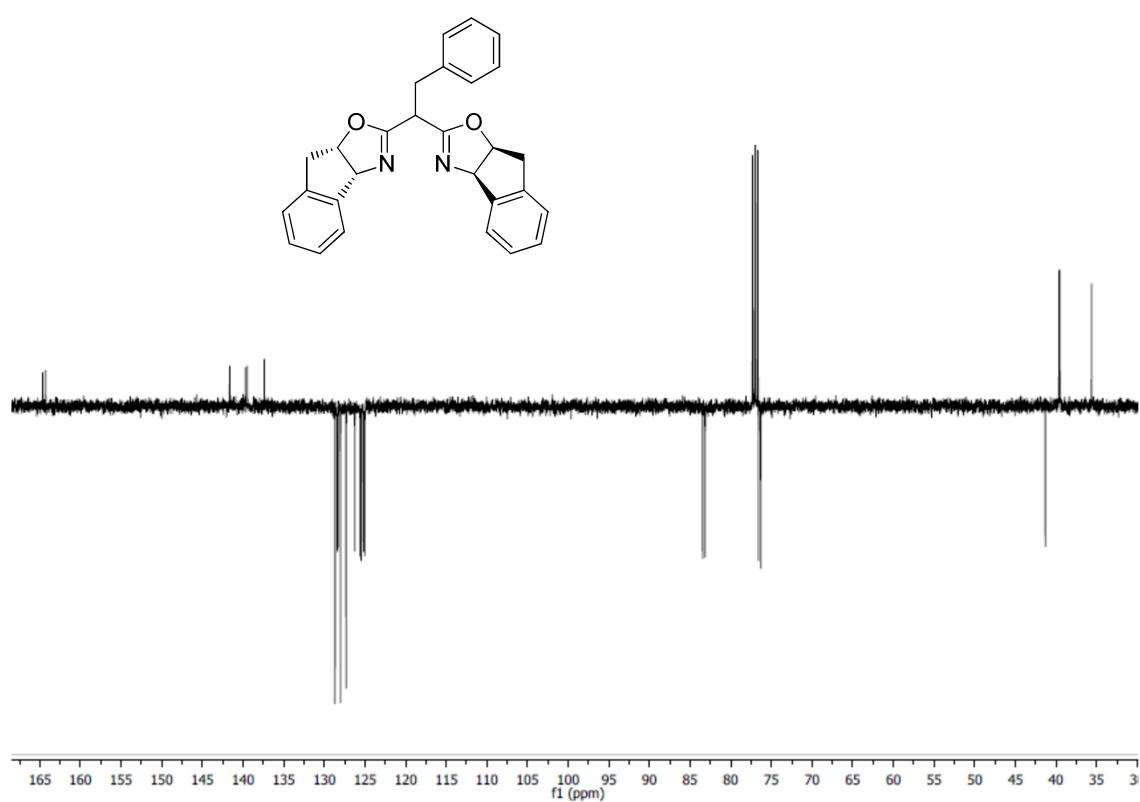
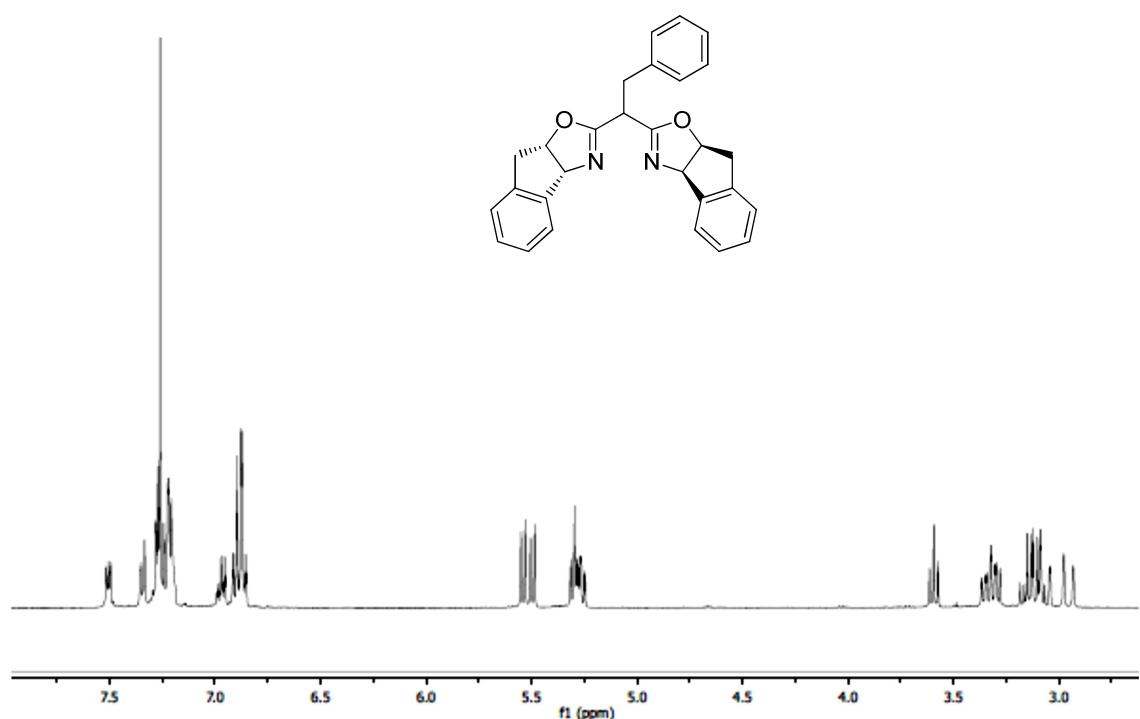
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,52-7,50 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 7H), 6,99-6,85 (m, 5H), 5,54 (d, 1H, J= 8 Hz), 5,50 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 5,32-5,24 (m, 2H), 3,59 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 3,33 (dd, 1H, J= 9,6 Hz, J= 18 Hz), 3,31 (dd, 1H, J= 10 Hz, J= 18 Hz), 3,18-2,93 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 164,7, 164,3, 141,6, 141,6, 139,7, 139,5, 137,4, 128,7, 128,4, 128,3, 128,0, 127,3, 126,3, 125,6, 125,5, 125,2, 125,1, 83,5, 83,2, 76,6, 76,3, 41,3, 39,6, 39,5, 35,6.

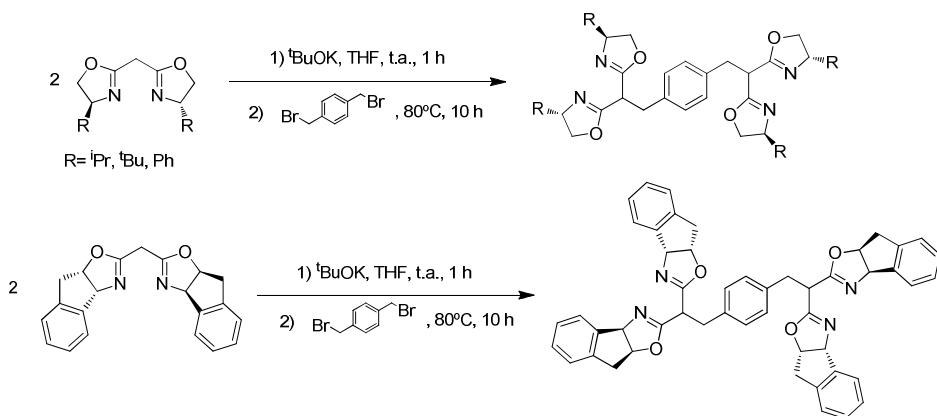
HR-MS(μ-TOF) m/z = 421,1911 [MH<sup>+</sup>], calculada para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H = 421,1916

IR: 1647,61 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: + 252,0 (c 0,7, MeOH)



**6.2.3.- Síntesis de DiBox(iPr) (1,4-bis(2,2-bis((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benceno), DiBox(tBu) (1,4-bis(2,2-bis((S)-4-terc-butill-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benceno), DiBox(Ph) (1,4-bis(2,2-bis((S)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benceno) y DiBox(in) (1-(2,2-bis((3aR)-8,8a-dihidro-3aH-indano[1,2-d]oxazol-2-il)-4-(2-((3aS)-8,8a-dihidro-3aH-indano[1,2-d]oxazol-2-il)-2-((3aS,8aR)-8,8a-dihidro-3aH-indano[1,2-d]oxazol-2-il)etil)benceno).**



En un tubo Schlenk se añaden 123,2 mg (1,11 mmol) de *terc*-butóxido de potasio bajo atmósfera de argón (caja seca), los disolvemos en 5 mL de THF seco. A continuación, se adiciona 1 mmol de la bis(oxazolina) correspondiente disuelto en 5 mL de THF seco. Tras la adición, la reacción se deja agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionan 132 mg (0,5 mmol) de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno y la reacción se lleva a refluxo durante 10 horas.

Transcurrido el tiempo de reacción, se evapora el disolvente a vacío. Se añaden 10 mL de AcOEt y 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaCl. Se realizan tres extracciones de la fase acuosa con AcOEt (3x10 mL). Los extractos orgánicos se juntan y se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora a vacío. Los ligandos se utilizaron sin mayor purificación.

#### DiBox(iPr):

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,10 (s, 4H), 4,28–4,06 (m, 4H), 4,01–3,79 (m, 8H), 3,76–3,63 (m, 2H), 3,25–3,05 (m, 4H), 1,79–1,55 (m, 4H), 0,89 (d, 6H, J= 6,8 Hz), 0,82 (d, 6H, J= 6,8 Hz), 0,81 (d, 6H, J= 6,8 Hz), 0,75 (d, 6H, J= 6,8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 164,0, 163,9, 136,4, 128,9, 71,82, 71,81, 70,05, 70,04, 41,3, 35,4, 32,3, 32,2, 18,6, 18,5, 17,8, 17,7.

HR-MS(ESI+) m/z = 579,3931 [MH<sup>+</sup>], calculada para C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H: 579,3910.

IR: 1665,2 cm<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>: -57,5 (c 0,54, CHCl<sub>3</sub>)

**DiBox(tBu):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,12 (s, 4H), 4,06 (m, 8H), 3,78 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,77 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 164,11, 164,06, 163,8, 163,7, 136,39, 136,3, 130,4, 130,0, 129,0, 128,5, 75,6, 75,5, 68,85, 68,80, 41,3, 41,2, 35,4, 33,9, 33,75, 33,70, 33,54, 25,85, 25,83, 25,69, 25,68, 25,66, 25,64.

HR-MS (ESI+) m/z [M H<sup>+</sup>] = 635,4531, calculado para C<sub>38</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H: 635,4536

p. f.: 75-77 °C

IR = 1654 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: -72,3 (c 2,3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**DiBox(Ph):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,36–4,14 (m, 20H), 7,09–6,99 (m, 4H), 5,26–5,11 (m, 4H), 4,69–4,55 (m, 4H), 4,20–4,12 (m, 2H), 4,11–3,95 (m, 4H), 3,48–3,35 (m, 4H.)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 165,49, 165,37, 141,96, 141,90, 136,39, 130,72, 129,27, 128,65, 128,59, 127,56, 127,53, 126,78, 126,75, 126,66, 126,61, 125,47, 125,44, 75,34, 75,15, 69,53, 69,54, 41,4, 35,4.

HR-MS (ESI+) m/z = 715,3288 [MH<sup>+</sup>], calculada para C<sub>46</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H 715,3284

p. f.: 86-89 °C

IR= 1657 cm<sup>-1</sup>

[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = - 42,0 (c 0,6, CH<sub>3</sub>OH)

**DiBox(in):**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 18H), 5,51 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 5,47(d, J=7,6 Hz, 2H), 5,29-5,21 (m, 4H), 3,46 (t, J= 8,4 Hz, 2H), 3,35-3,25(m, 4H), 3,05-2,87 (m, 8H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 100 MHz): 167,2, 164,8, 164,5, 164,4, 141,6, 139,8, 139,7, 139,5, 135,3, 135,2, 134,0, 129,9, 128,4, 128,3, 128,0, 127,5, 127,3, 125,6, 125,5, 125,2, 125,0, 83,4, 83,1, 76,4, 76,3, 76,2, 41,2; 41,1, 39,6, 39,5; 39,2, 38,3, 35,1, 29,7.

HR-MS (ESI+) m/z = 763,3276 [MH+], calculada para C<sub>50</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H= 736,3284

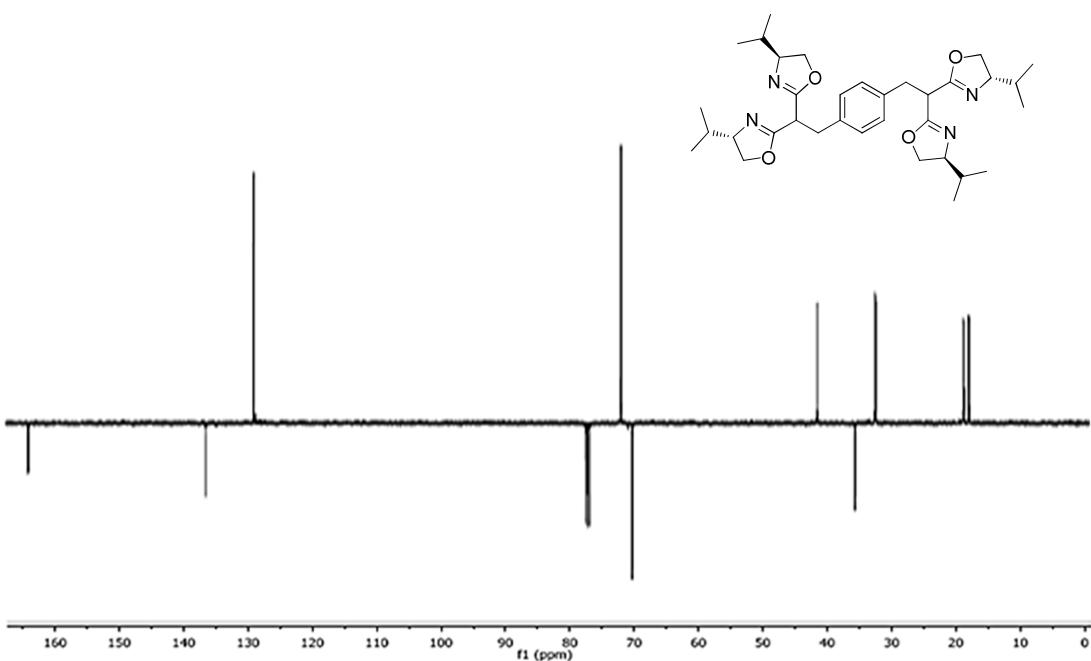
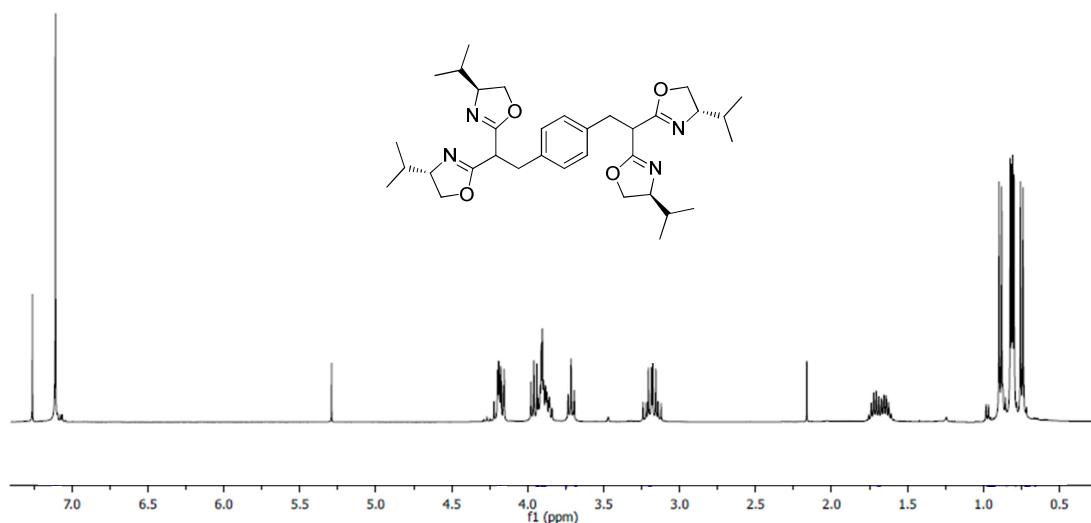
PF: 88-91 °C

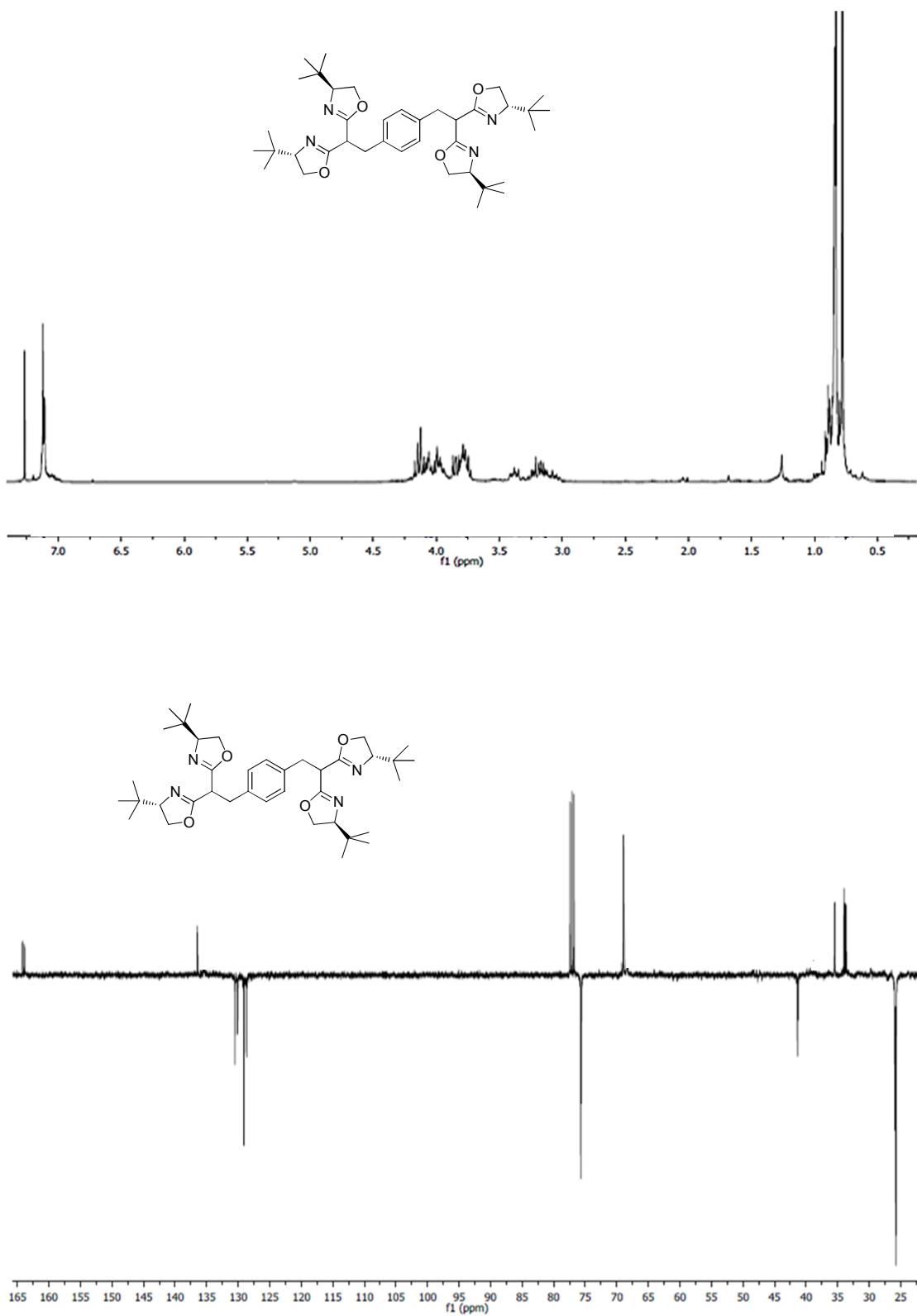
IR= 1652 cm<sup>-1</sup>

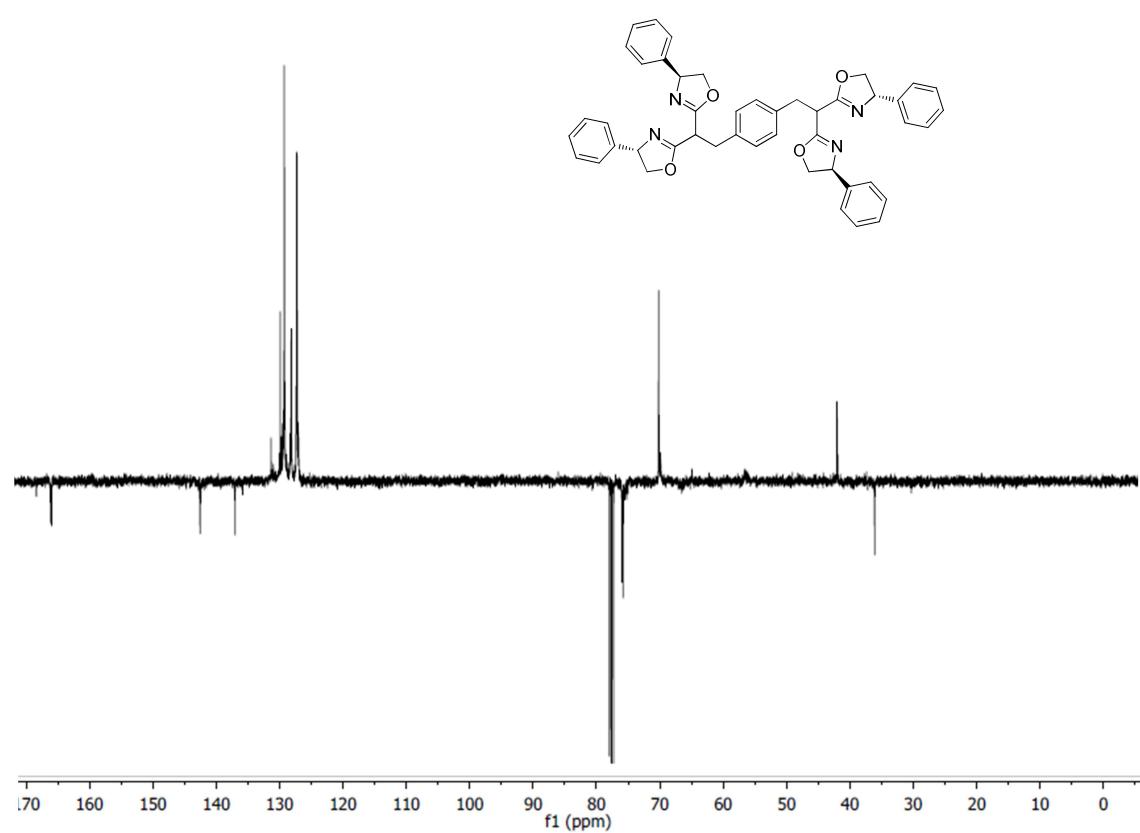
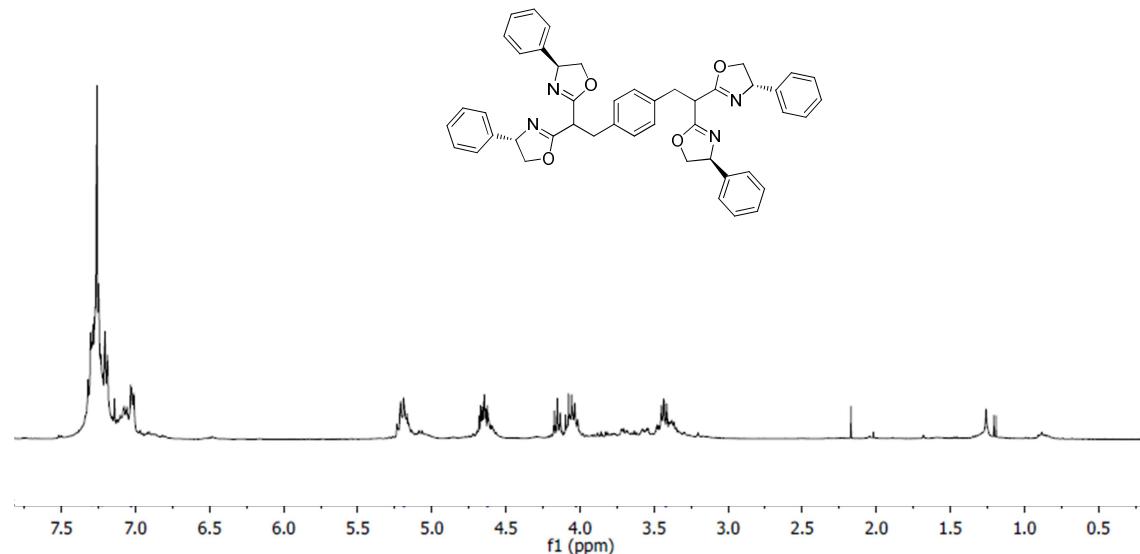
[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = + 209,5 (c 0,58, CH<sub>3</sub>OH)

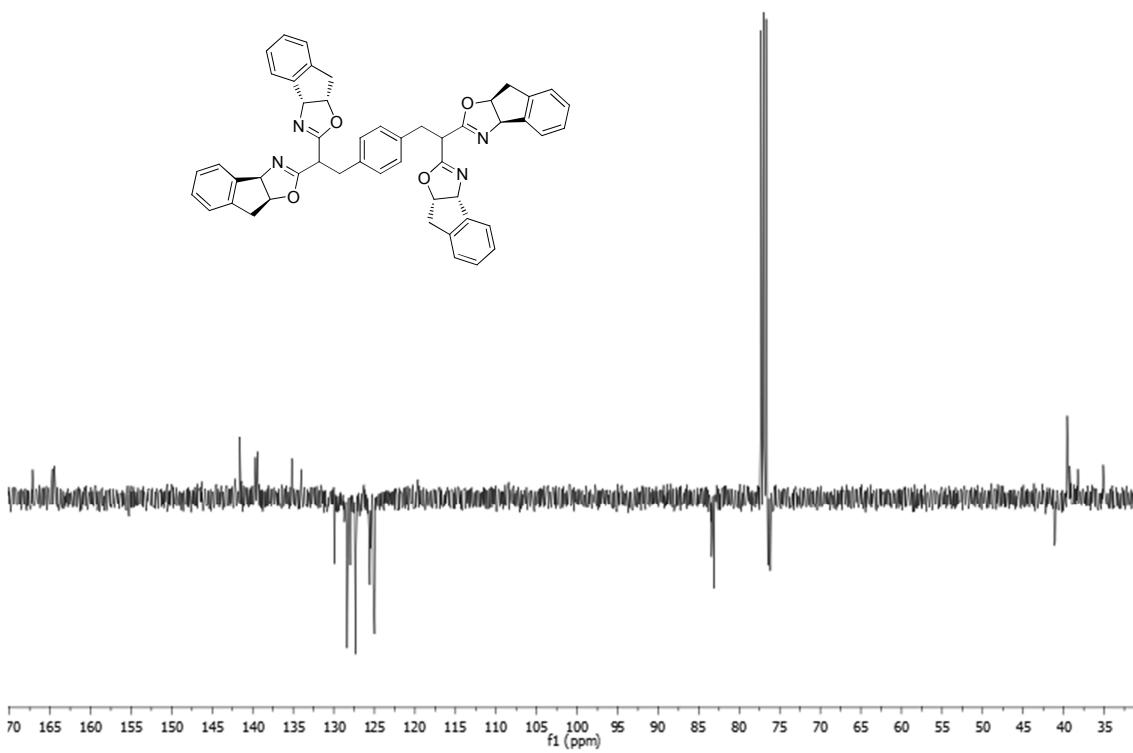
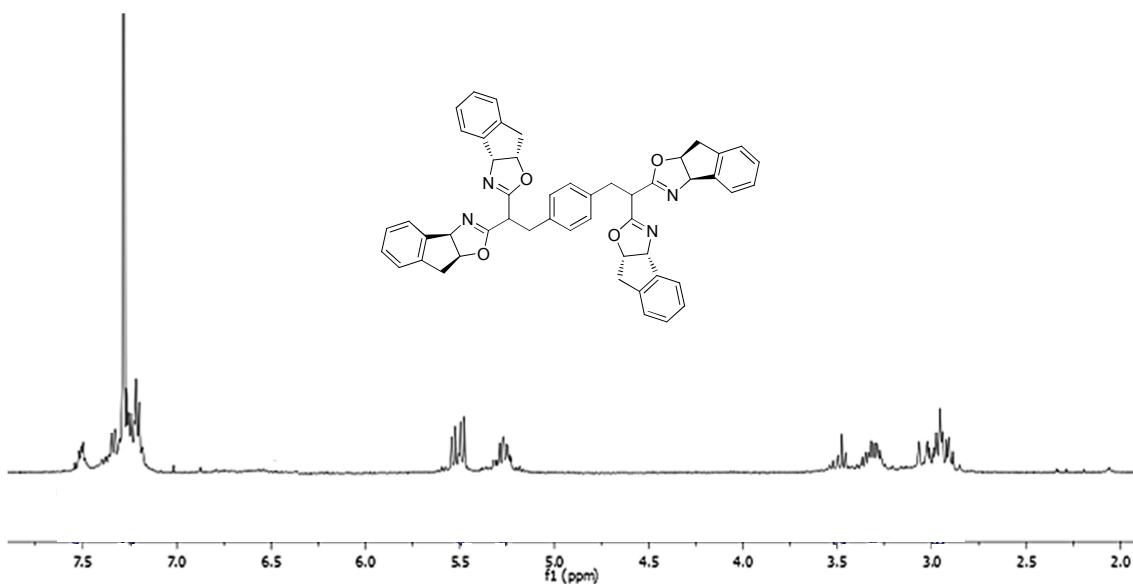
Parte Experimental

---







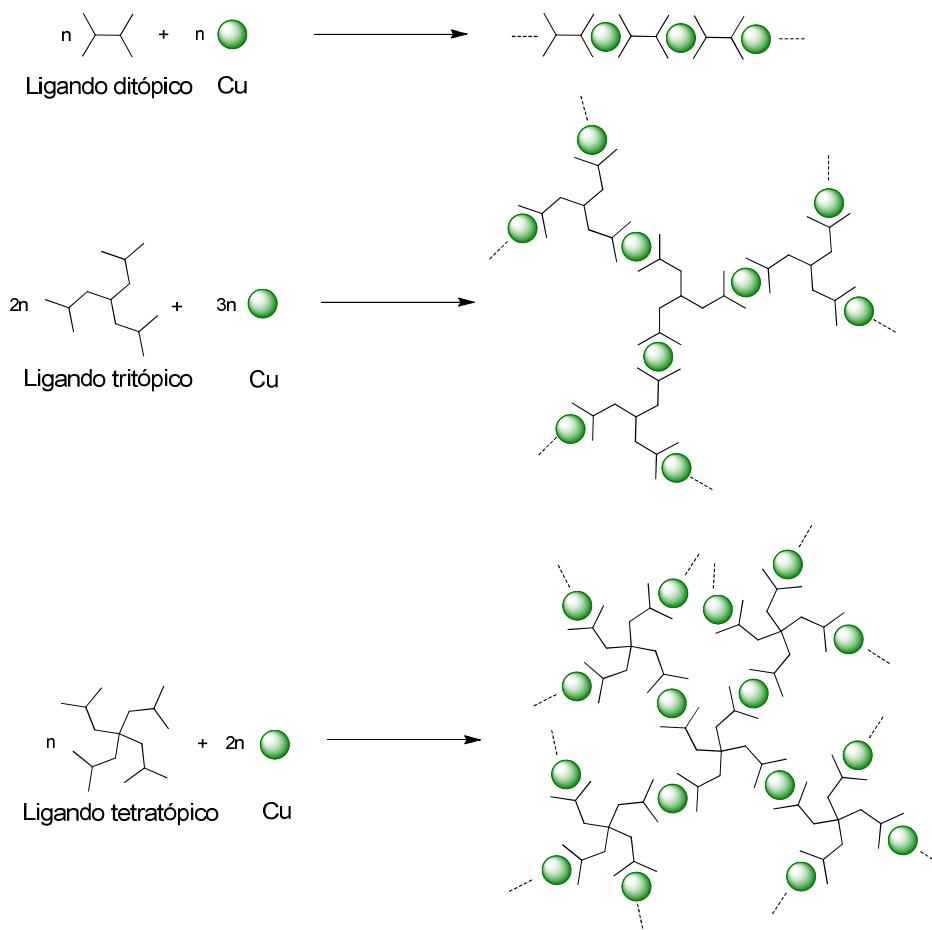


## 6.3.- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES

### 6.3.1.- Preparación de los complejos catalíticos con los ligandos monotópicos

Todos los catalizadores homogéneos utilizando ligandos monotópicos se preparan de la misma manera. En un tubo se pesa la sal de cobre correspondiente, Cu(AcO)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub> o CuCl, y una cantidad equimolar del correspondiente ligando monotópico. Se añaden 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrido y la disolución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se microfiltra la mezcla para eliminar el exceso de cobre no complejado que es insoluble en ese disolvente. En los casos que sea necesario se evapora el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vacío y se añade sobre el complejo ya formado el disolvente de la reacción.

### 6.3.2.- Preparación de los polímeros de coordinación



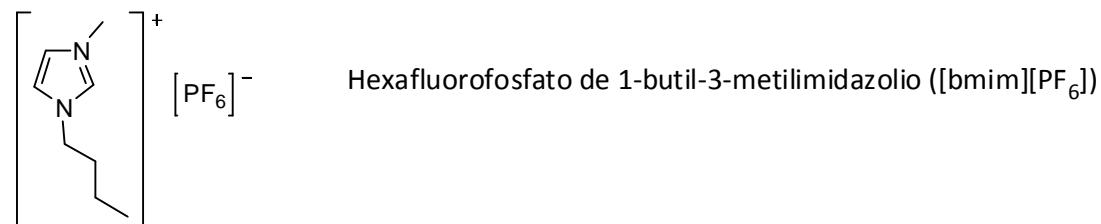
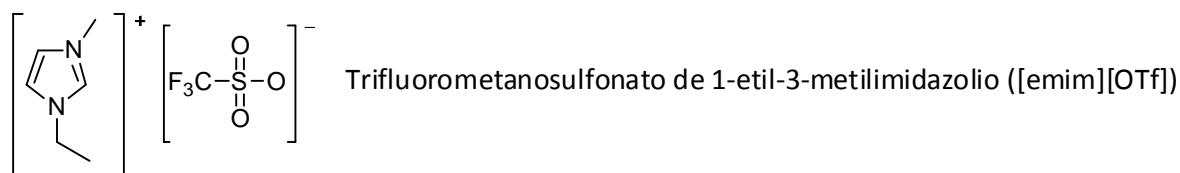
Todos los polímeros de coordinación se preparan pesando en el tubo donde va a realizarse la catálisis la sal de cobre correspondiente y una cantidad equimolar del ligando ditópico (DAX, click-DAX y DiBox). En el caso de utilizar el ligando TAX(iPr) (ligando tritópico) la proporción ligando/cobre es de 2:3, y en el caso de utilizar el ligando click-QAX (ligando tetratópico) es 1:2. A continuación se añade la cantidad optimizada de disolvente de reacción y la mezcla se deja agitando 20 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón.

En el caso de la reacción de ciclopropanación el polímero de coordinación se forma directamente de este modo, ya que el disolvente de reacción es diclorometano, un disolvente no coordinante. En el caso de otras reacciones, en las que el disolvente de reacción es coordinante, el polímero de coordinación aparece tras el primer ciclo catalítico.

#### 6.3.4.- Inmovilización del catalizador en líquidos iónicos

En el caso de llevar a cabo la reacción en líquidos iónicos el complejo es preparado en diclorometano como se describe previamente, y tras eliminar el diclorometano a presión reducida se adiciona el líquido iónico correspondiente. Cuando se utilicen los ligandos ditópicos la proporción ligando/cobre será 1:2.

Los líquidos iónicos utilizados en este trabajo han sido:



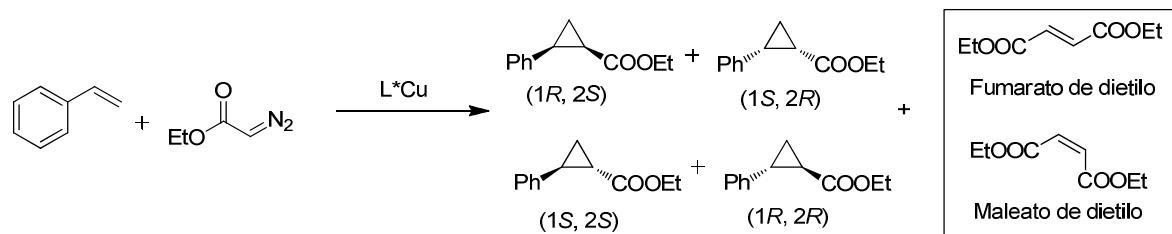
#### 6.4.- RECUPERACIÓN DE LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

Una vez han concluido las reacciones catalíticas con polímeros de coordinación, se lleva a cabo la recuperación del catalizador. Para ello se evapora el disolvente en el que se ha llevado a cabo la reacción y se adicionan 2 mL de un disolvente no coordinante. Tras esto se observa la aparición en el tubo de un precipitado verde, el polímero de coordinación. Se agita la mezcla durante 5-10 minutos para favorecer la extracción de los productos y se procede a su centrifugación durante 5 minutos a 4000 r.p.m. A continuación se procede a la extracción del sobrenadante con ayuda de una jeringa. Este procedimiento se repite un total de tres veces.

Una vez se ha extraído el sobrenadante por tercera vez, el catalizador se seca con corriente de argón para eliminar las trazas de disolvente coordinante, y se adiciona de nuevo el disolvente de la reacción.

## 6.5.- REACCIONES CATALÍTICAS

### 6.5.1.- Reacción de Ciclopropanación



#### 6.5.1.1.- Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación catalizadas por los complejos Cu-Azabox y Cu-Box,

Se prepara el complejo catalítico de la manera previamente explicada, utilizando 0,025 mmol (9,04 mg) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y 0,03 mmol del ligando correspondiente en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Como se utiliza  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente de la reacción de ciclopropanación, después de microfiltrar la disolución con el complejo no será necesario evaporar el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a presión reducida. La disolución se coloca en atmósfera de argón.

A continuación pesamos en una jeringa 2,5 mmol (260 mg) de estireno y en otra 100 mg de *n*-decano (patrón interno para análisis cuantitativo del rendimiento en CG), ambos se añaden al medio de reacción.

El diazoacetato de etilo se añade lentamente, para lo cual se emplea una bomba de jeringa. Se pesan 2,5 mmol (285 mg) del mismo en un vial y se añaden 0,8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La disolución se recoge en una jeringa y se realiza su adición durante unas 3 horas. La jeringa se tapa con papel de aluminio, para evitar la descomposición del compuesto por acción de la luz. La reacción se deja agitando de esta forma durante 24 horas a temperatura ambiente.

Tras este tiempo el crudo se filtra a través de una pequeña cantidad de sílice y puede procederse a la determinación de resultados.

#### 6.5.1.2.- Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación catalizadas por los complejos Cu-DAX, Cu-DiBox, Cu-click-DAX y Cu-click-QAX.

El diazoacetato de etilo (2,5 mmol, 285 mg) se añade lentamente con una bomba de jeringa (durante unas 3 horas) a una disolución de estireno (2,5 mmol, 260 mg) y *n*-decano (100 mg) en 2 mL de diclorometano que contiene el polímero de coordinación (0,025 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se mantiene agitando de esta manera durante 24 horas.

Tras la finalización de la reacción se procede a la recuperación del catalizador siguiendo el procedimiento explicado anteriormente, como disolvente de extracción se utiliza hexano.

### 6.5.1.3- Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación con líquidos iónicos (LI),

El complejo se prepara en el líquido iónico como se ha explicado anteriormente, se utilizan 0,038 mmol de CuCl o de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,04 mmol de ligando monotópico o 0,02 mmol de ligando ditópico, según corresponda.

Sobre la mezcla de catalizador y líquido iónico se adicionan 3,8 mmol (395,7 mg) de estireno y con una bomba de adición se añaden 3,8 mmol (443 mg) de diazoacetato de etilo durante 3 horas. La reacción se mantiene agitando bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 24 horas.

Transcurrido ese tiempo se procede a la recuperación del catalizador, para ello se añaden 3 mL de hexano, se observa la aparición de dos fases, la mezcla se agita vigorosamente durante 5 minutos. Tras ese tiempo se extrae el sobrenadante con la ayuda de una jeringa. La operación se repite 2 veces más. Los extractos se juntan y se añade *n*-decano (100 mg) como patrón interno. Los extractos son analizados por cromatografía de gases para la determinación de resultados. La disolución remanente del catalizador en el líquido iónico se borbotea con argón y se reutiliza siguiendo el mismo procedimiento.

#### 6.5.1.4.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento de la reacción y de la diastereoselectividad se hicieron mediante el análisis de las muestras por *cromatografía de gases*:

Cromatógrafo: HP 5890 Serie II con detector *FID*

Columna: SPB-5®, 5% fenilsilicona 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm

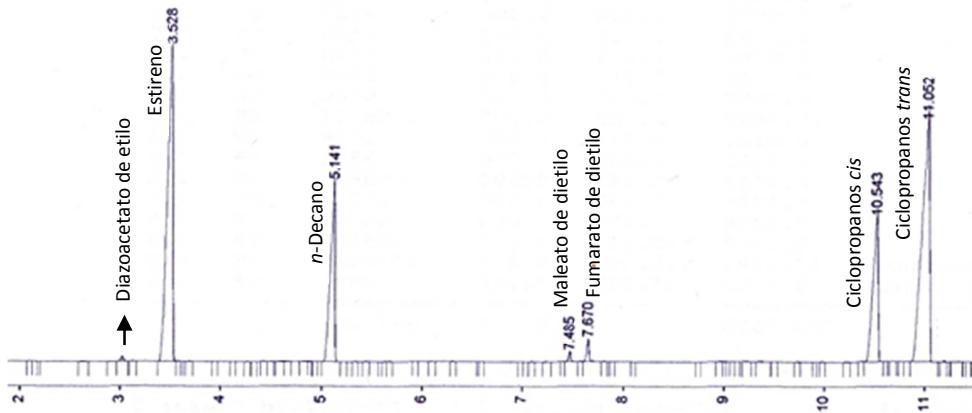
Tº detector: 250 °C

Tº inyector: 230 °C

Gas portador: helio

Presión de cabeza de la columna: 20 psi

Programa de temperatura: 70 °C (3 min) – 15 °C · min<sup>-1</sup> – 200 °C (2 min)



#### Tiempos de retención:

Diazoacetato de etilo: 3,0 min

Estireno: 3,5 min

n-Decano: 5,1 min

Maleato de dietilo: 7,4 min

Fumarato de dietilo: 7,6 min

Ciclopropano *cis*: 10,5 min

Ciclopropano *trans*: 11,0 min

La asignación de los diferentes picos del chromatograma se llevó a cabo mediante inyección de disoluciones de los productos puros comerciales o bien aislados del crudo de la reacción de ciclopropanación.

Para la determinación del rendimiento en ciclopropanos de la reacción se usó *n*-decano como patrón interno. Para ello fue necesaria la obtención de una recta de calibrado que se hizo analizando varias muestras patrón con diferentes concentraciones de ciclopropanos frente al *n*-decano.

De esta manera la relación entre las concentraciones de ciclopropanos y *n*-decano y las áreas de éstos en los cromatogramas nos conduce a la siguiente recta de calibrado:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 1,0888 \cdot \left( \frac{\text{Área productos}}{\text{Área decano}} \right) (r = 1,000)$$

A partir de la recta de calibrado se obtiene una expresión para el rendimiento:

$$\% \text{ Rto} = 0,8153 \cdot \frac{\text{mmol decano} \cdot \text{área ciclopropanos}}{\text{mmol diazoacetato} \cdot \text{área decano}} \cdot 100$$

La relación trans/cis se determinó directamente a partir de las áreas de los ciclopropanos en el cromatograma de gases.

El exceso enantiomérico se determina a partir del análisis de las muestras mediante cromatografía de gases con *columna quiral*:

Cromatógrafo: HP 5890 Serie II con detector FID

Columna: Cyclodex β, 30 m x 0,25 m x 0,25 μm

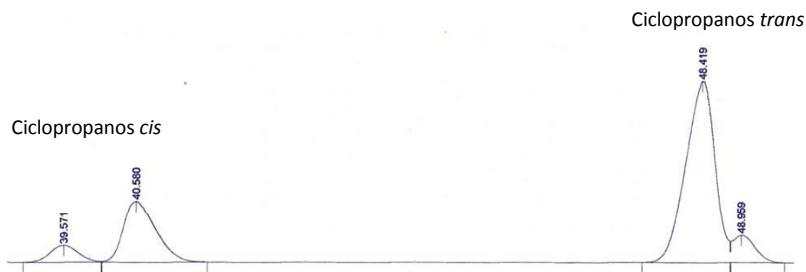
T<sup>°</sup> detector: 250 °C

T<sup>°</sup> inyector: 230 °C

Gas portador: helio

Presión de cabeza de la columna: 20 psi

Programa de temperatura: 120 °C (50 min)



Tiempos de retención:

Ciclopropano *cis* (1*S*, 2*R*): 39,5 min.

Ciclopropano *cis* (1*R*, 1*S*): 40,5 min.

Ciclopropano *trans* (1*R*, 2*R*): 48,4 min.

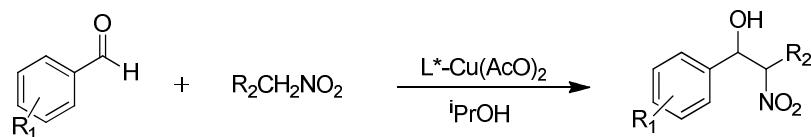
Ciclopropano *trans* (1*S*, 2*S*): 48,9 min.

La asignación de las señales con sus respectivas configuraciones absolutas se realizó en base al análisis de reacciones previamente publicado en la bibliografía.<sup>276</sup>

---

<sup>276</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.

### **6.5.2.- Reacción de Henry**



#### **6.5.2.1.- Procedimiento general para las reacciones de Henry catalizadas por los complejos Cu-Azabox y Cu-Box.**

Se prepara el complejo catalítico con ligandos monotópicos como se ha explicado previamente, usando 0,05 mmol (9,07 mg) de Cu(AcO)<sub>2</sub> y 0,055 mmol del ligando correspondiente en 2 mL de diclorometano.

Una vez se ha evaporado el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vacío se añaden 2 mL de isopropanol destilado previamente sobre CaH<sub>2</sub>, 1 mmol del correspondiente aldehído previamente destilado y 10 mmol del nitroderivado. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón 24 horas si se ha realizado con nitrometano o 40 horas si se utiliza nitroetano (éste último previamente destilado sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como reactivo. En el caso del 2-metil-1-nitropropano, nitrometilbenceno o 2-nitroacetato de metilo la duración de la reacción es de 48 horas.

Transcurrido este tiempo, se filtra la disolución a través de sílice para eliminar el catalizador y se lava ésta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La disolución resultante se concentra a vacío para la determinación de los resultados mediante <sup>1</sup>H-RMN y HPLC. Para la determinación del rendimiento por <sup>1</sup>H-RMN se adicionan 20 µL de mesitileno (1,3,5-trimetilbenceno) como patrón interno.

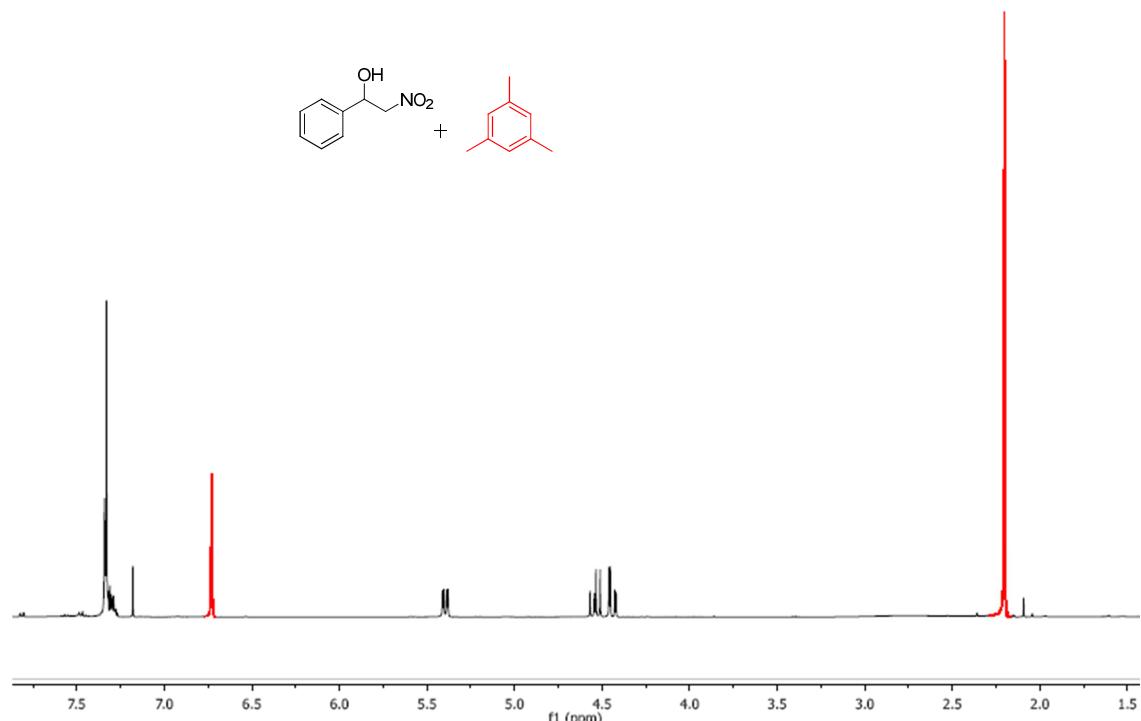
#### **6.5.2.2.- Procedimiento general para las reacciones de Henry catalizadas por los complejos Cu-DAX, Cu-TAX y Cu-DiBox, Cu-click-DAX y Cu-click-QAX.**

Se prepara el complejo catalítico (0,05 mmol) con el ligando politópico correspondiente en 4 mL de isopropanol destilado previamente sobre CaH<sub>2</sub>. La disolución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Sobre la disolución del catalizador se añade 1 mmol del correspondiente aldehído previamente destilado y 10 mmol del nitroderivado. La reacción se deja agitando bajo atmósfera de argón durante 24 horas si se ha realizado con nitrometano como reactivo. Si se ha utilizado nitroetano (previamente destilado sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) la reacción se deja agitando 40 horas, con 2-metil-1-nitropropano, nitrometilbenceno o 2-nitroacetato de metilo la duración de la reacción es de 48 horas.

Transcurrido este tiempo se procede a la recuperación del polímero de coordinación tal y como se ha explicado anteriormente, el disolvente de extracción en este caso será una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1. El extracto es concentrado a vacío para la determinación de los resultados.

### 6.5.2.3.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento de la reacción se realiza por  $^1\text{H-NMR}$  utilizando mesitileno como patrón interno.

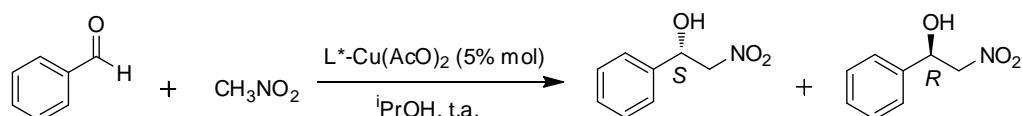


Para la determinación del exceso enantiomérico y de la relación *anti/sin*, se empleó un HPLC modelo Alliance 2690 de Waters con un detector de fotodiódos. Cada una de las reacciones precisó un método de determinación por HPLC propio, que se detallará a continuación.

La asignación de las configuraciones en la reacción con nitrometano y con nitroetano se hizo de acuerdo con la literatura.<sup>277</sup>

---

<sup>277</sup> a) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692; b) Purkarthofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Waich, K.; Skranc, W.; Mink, D.; Griengl, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3454; c) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932; d) Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156; e) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424; f) Cheng, L.; Dong, J.; You, J.; Gao, G.; Lan, J *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6761.

**Reacción entre benzaldehído y nitrometano:**

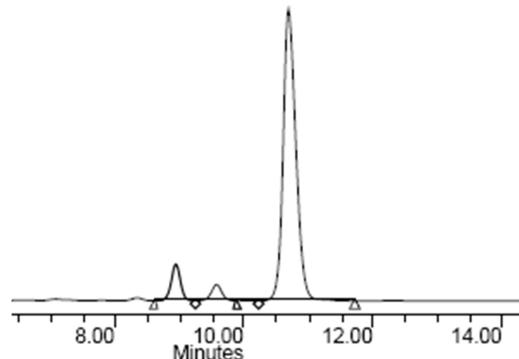
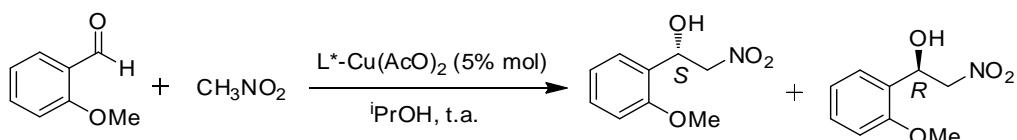
Condiciones: columna CHIRALCEL OD-H, *n*-hexano/isopropanol (85:15), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.

Tiempos de retención:

(2-nitrovinil)benceno: 8,9 min

(*R*)-1-fenil-2-nitroetanol: 9,5 min

(*S*)-1-fenil-2-nitroetanol: 10,7 min

**Reacción entre *o*-anisaldehído y nitrometano:**

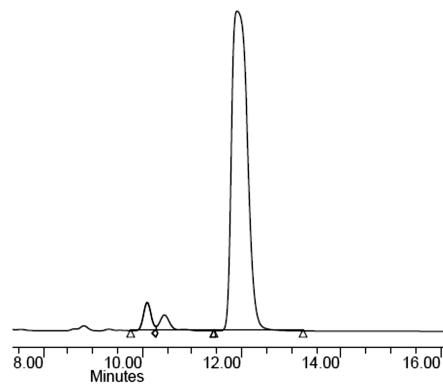
Condiciones: columna CHIRALCEL OD-H, *n*-hexano/isopropanol (85:15), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.

Tiempos de retención:

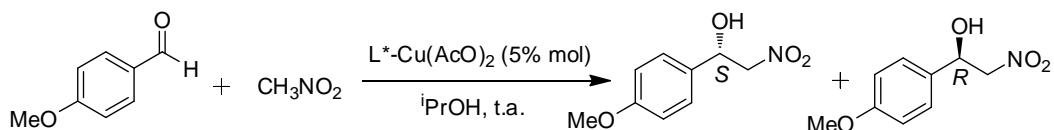
1-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: 10,0 min

(*R*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetanol: 10,5 min

(*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetanol: 12,0 min



**Reacción entre *p*-anisaldehido y nitrometano:**



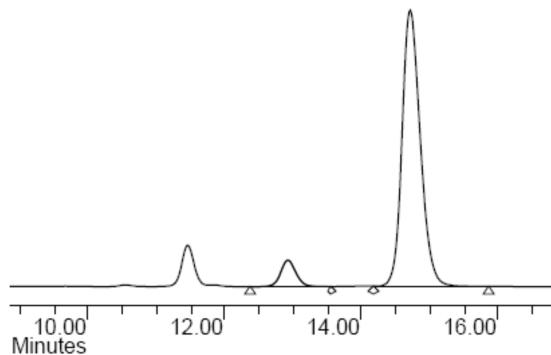
Condiciones: columna *CHIRALPAK* IB, *n*-hexano/isopropanol (85:15), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.

Tiempos de retención:

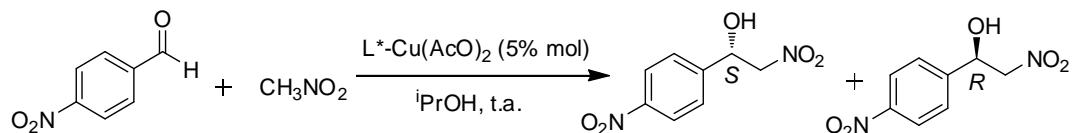
1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno: 11,4 min

(*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol: 12,9 min

(*S*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol: 14,7 min



**Reacción entre 4-nitrobenzaldehído y nitrometano:**

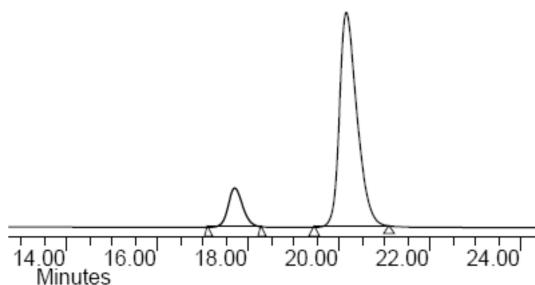


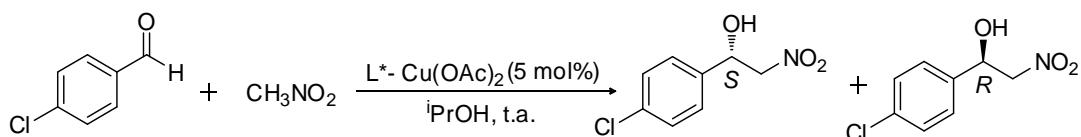
Condiciones: columna *CHIRALPAK* IB, *n*-hexano/isopropanol (85:15), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.

Tiempos de retención:

(*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol: 17,6 min

(*S*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol: 20,1 min



**Reacción entre 4-clorobenzaldehído y nitrometano:**

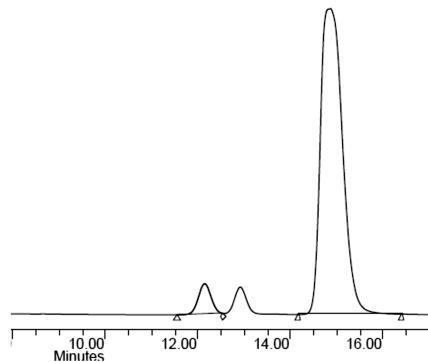
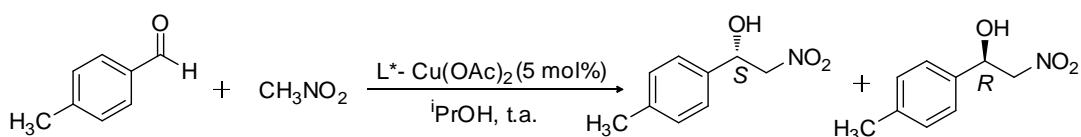
Condiciones: columna *CHIRALCEL OD-H*, *n*-hexano/isopropanol (85:15), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.

Tiempos de retención:

(R)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetanol: 12,1 min

1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno: 12,9 min

(S)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetanol: 14,8 min

**Reacción entre 4-metilbenzaldehído y nitrometano:**

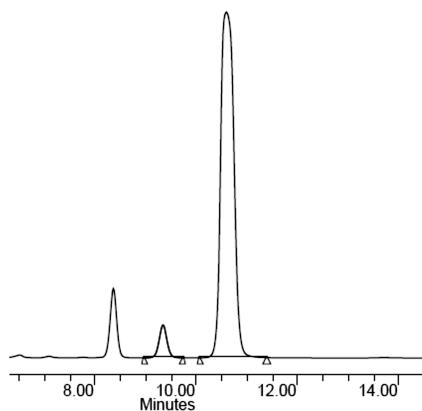
Condiciones: columna *CHIRALPAK IB*, *n*-hexano/isopropanol (85:15), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>  $\lambda = 210$  nm.

Tiempos de retención:

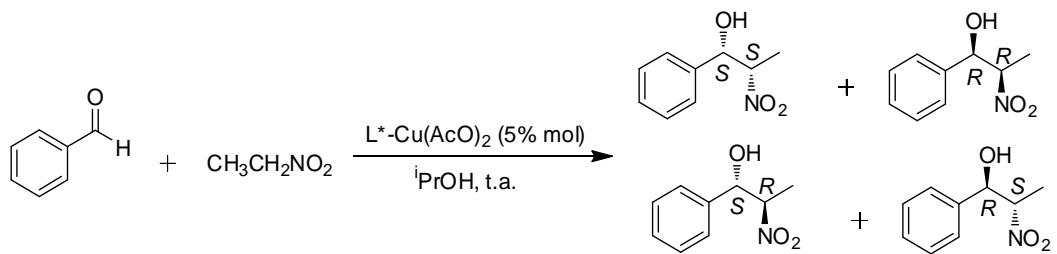
1-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: 8,3 min

(R)-2-nitro-1-*p*-toliletanol: 9,3 min

(S)-2-nitro-1-*p*-toliletanol: 10,6 min



**Reacción entre benzaldehído y nitroetano:**



Condiciones: columna *CHIRALPAK AD-H*, n-hexano/isopropanol (95:5), 1 ml·min<sup>-1</sup> λ detección = 210 nm.

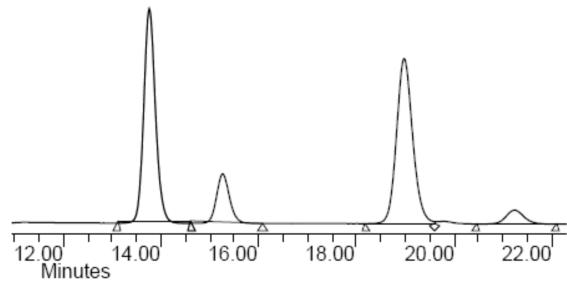
Tiempos de retención:

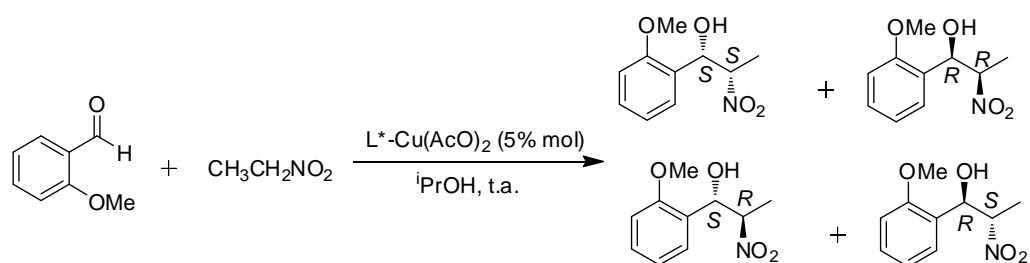
(S,R)-1-fenil-2-nitropropan-1-ol: 13,7 min

(R,S)-1-fenil-2-nitropropan-1-ol: 15,2 min

(S,S)-1-fenil-2-nitropropan-1-ol: 18,9 min

(R,R)-1-fenil-2-nitropropan-1-ol: 21,2 min



**Reacción entre *o*-anisaldehído y nitroetano:**

Condiciones: columna CHIRALPAK AD-H, n-hexano/isopropanol (95:5),  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 210 \text{ nm}$ .

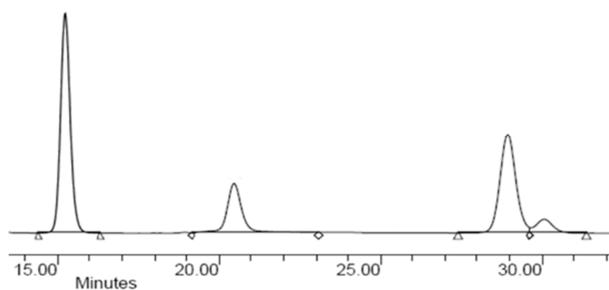
Tiempos de retención:

(1*S*,2*R*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol: 15,2 min

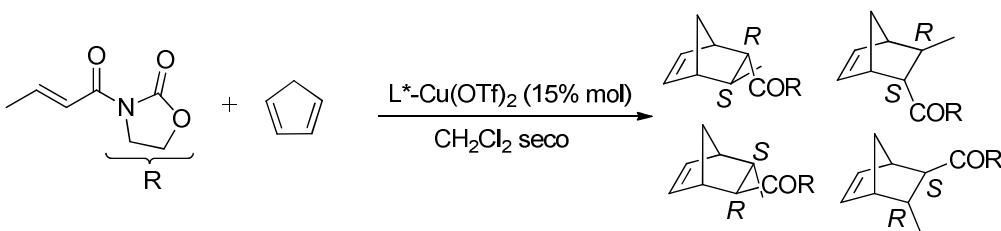
(1*R*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol: 20,4 min

(1*S*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol: 28,9 min

(1*R*,2*R*)-1-(2-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol: 30,0 min

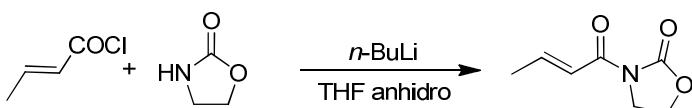


### 6.5.3.- Reacción de Diels–Alder



El reactivo de partida (*N*-[*E*]-2-butenoil]-2-oxazolidinona) se prepara como se describe a continuación y el ciclopentadieno se destila antes de su uso.

#### 6.5.3.1.- Síntesis de *N*-[*E*]-2-butenoil]-2-oxazolidinona (crotonato de oxazolidinona)



Sobre una disolución de 3 g (34,4 mmol) de 2-oxazolidinona en 115 mL de THF anhidro se añaden, a -78 °C y en atmósfera de argón, 21,6 mL de una disolución de *n*-BuLi 1,6 M en dietil éter. Tras 15 minutos de agitación se adicionan 3,6 mL (38 mmol) de cloruro de (*E*)-2-butenoilo y se deja agitar 30 minutos a -78°C y después 15 minutos a 0 °C.

Transcurrido ese tiempo se adiciona un exceso de disolución saturada en NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) y la mezcla resultante se concentra a vacío. El residuo se diluye con éter y se lava sucesivamente con disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose un aceite naranja. El producto se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3:2). El producto puro es un aceite incoloro que en frío solidifica proporcionando un sólido blanco. El rendimiento obtenido es del 54%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400 MHz): 7,18 (m, 2H), 4,39 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 4,04 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 1,94 (d, 3H, *J* = 6,5).

#### 6.5.3.2- Procedimiento general para las reacciones de Diels–Alder catalizadas por los complejos Cu-Box y Cu-Azabox.

Se prepara el complejo catalítico con ligandos monotópicos como se ha explicado previamente utilizando 0,075 mmol (27,1 mg) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,08 mmol del ligando correspondiente en 2 mL de diclorometano seco. Dado que el diclorometano es el disolvente de la reacción de Diels–Alder no es necesario proceder a la evaporación de éste a presión reducida.

Sobre el complejo preparado se adiciona una disolución de 0,5 mmol (78 mg) de *N*-acil-oxazolidinona en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y se agita durante unos 20-40 minutos. Transcurrido

este tiempo se añaden 6 mmol (0,396 g) de ciclopentadieno previamente destilado, y la reacción se deja agitando hasta la completa desaparición del pico de la *N*-acil-oxazolidinona por cromatografía de gases, aproximadamente 24 horas.

Transcurrido este tiempo, se filtra la disolución a través de sílice para eliminar el catalizador y se lava ésta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La determinación del rendimiento puede llevarse a cabo directamente por cromatografía de gases. Para la determinación del exceso enantiomérico por HPLC es necesario concentrar a vacío la disolución resultante.

#### **6.5.3.3- Procedimiento general para las reacciones de Diels–Alder catalizadas por los complejos Cu-DiBox y Cu-DAX.**

Se añaden 0,5 mmoles (78 mg) de *N*-acil-oxazolidinona disuelta en un 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco sobre una disolución del polímero de coordinación (0,075 mmol) en 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La mezcla resultante se agita durante unos 20-40 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 6 mmol (0,396 g) de ciclopentadieno previamente destilado, y la reacción se deja agitando hasta la completa desaparición del pico de la *N*-acil-oxazolidinona por cromatografía de gases, aproximadamente 24 horas.

Tras la finalización de la reacción se procede a la recuperación del catalizador siguiendo el procedimiento explicado anteriormente, como disolvente de extracción se utiliza Et<sub>2</sub>O.

#### 6.5.3.4.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento de la reacción se hizo mediante el análisis de las muestras por *cromatografía de gases*:

Cromatógrafo: *HP 5890 Serie II* con detector *FID*

Columna: SPB-5®, 5% fenilsilicona 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm

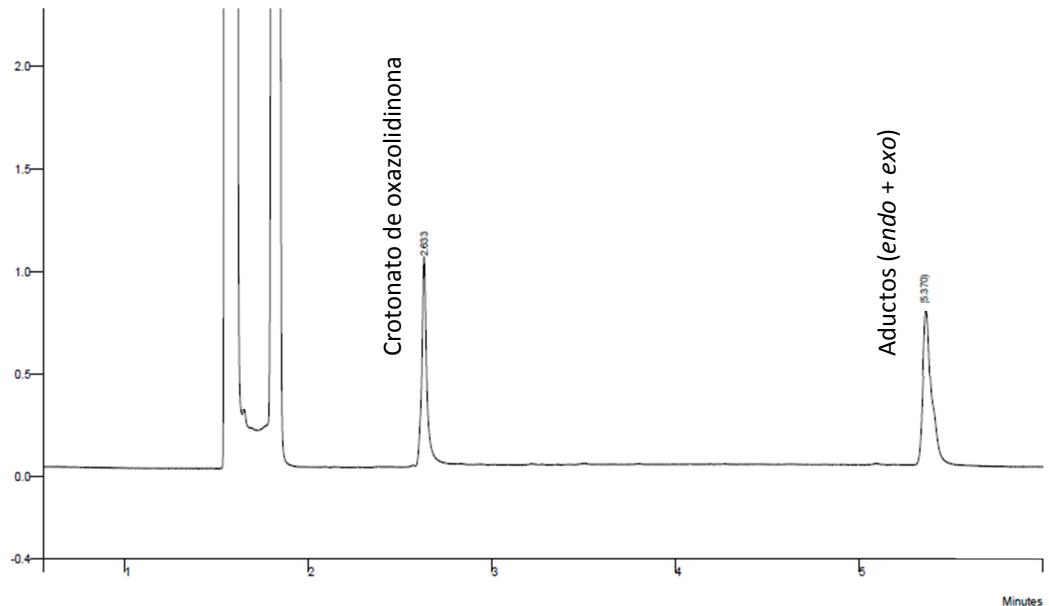
Tº detector: 250 °C

Tº inyector: 230 °C

Gas portador: helio

Presión de cabeza de la columna: 20 psi

Programa de temperatura: 190 °C (1 min) – 5 °C · min<sup>-1</sup> – 200 °C (10 min)



#### Tiempos de retención:

Crotonato: 2,6 min

Aductos (*endo+exo*): 5,3 min

Para el cálculo del rendimiento se emplea la siguiente recta de calibrado:

$$\left( \frac{\text{mmol crotonato}}{\text{mmol aductos}} \right)_{\text{real}} = -0,031 + 1,056 \cdot \left( \frac{\text{Área crotonato}}{\text{Área aductos}} \right)_{\text{CG}} \quad (r = 0,996)$$

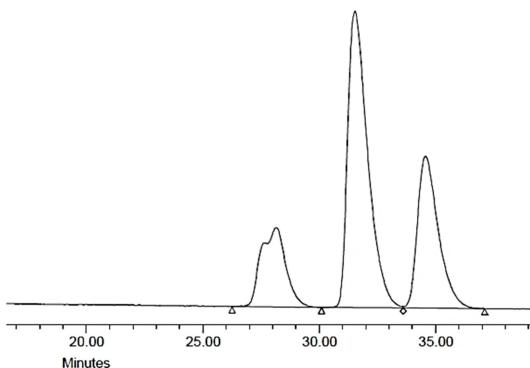
Así obtenemos una expresión para el rendimiento:

$$\%Rto = \frac{1}{0,969 + 1,056 \cdot \left( \frac{\text{Área crotonato}}{\text{Área aductos}} \right) CG} \cdot 100$$

La relación *endo/exo* se determinó directamente a partir de las áreas de los aductos en el cromatograma de HPLC.

Para la determinación del exceso enantiomérico se empleó un HPLC modelo Alliance de Waters 2690 con un detector de fotodiodos.

Condiciones: columna *CHIRALCEL OD* *n*-hexano/etanol (98:2), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.



La asignación de las señales con sus respectivas configuraciones absolutas se realizó en base al análisis de reacciones previamente publicado en la bibliografía.<sup>278</sup>

#### Tiempos de retención:

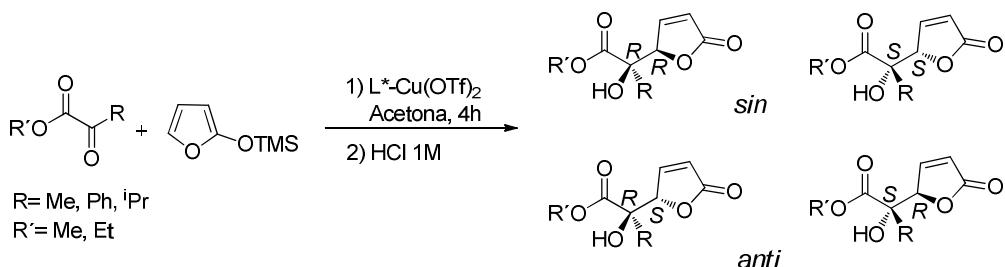
*Exo 1:* 27,6 min

*Exo 2:* 28,2 min

*Endo* { 3-((1*S*,2*S*,4*R*)-3-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonil)oxazolidin-2-ona: 31,5 min  
3-((1*R*,2*S*,4*R*)-3-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonil)oxazolidin-2-ona: 34,5 min

<sup>278</sup> Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559.

#### **6.5.4.- Reacción aldólica de Mukaiyama**



#### **6.5.4.1.- Procedimiento general para las reacciones de Mukaiyama catalizadas por el complejo Cu-Box(Ph).**

Se prepara el complejo catalítico como se ha explicado previamente utilizando 0,05 mmol (18,1 mg) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,06 mmol (20,1 mg) de Box(Ph) en 2 mL de diclorometano seco. Tras la eliminación del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida se añaden sobre el complejo 2 mL de acetona. Sobre esta disolución se adicionan 0,5 mmol del α-cetoéster correspondiente y 0,6 mmol (93,7 mg) de 2-(trimetilsiloxi)furano. La reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue por CG hasta que el pico correspondiente a alguno de los reactivos desaparece. Una vez concluida la reacción el crudo se hace pasar por un lecho de sílice para eliminar el catalizador, el lecho se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los lavados son concentrados a vacío.

El crudo se somete a un tratamiento de hidrólisis en el cual se le añaden 5 mL de THF y 1 mL de disolución de HCl 1 M. Esta disolución se deja agitando durante una hora. Transcurrido el tiempo se añaden 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la fase orgánica se lava sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$ , disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y disolución saturada de NaCl. Finalmente la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtra y se concentra a presión reducida.

La determinación de los resultados se realiza mediante cromatografía de gases y HPLC.

#### **6.5.4.2.- Procedimiento general para las reacciones de Mukaiyama catalizadas por el complejo Cu-DiBox(Ph).**

Se prepara el complejo catalítico con 0,05 mmol (18,1 mg) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,06 mmol (42,8 mg) de DiBox(Ph) en 2 mL de acetona. La disolución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Sobre la disolución del catalizador se añade 0,5 mmol del α-cetoéster correspondiente y 0,6 mmol (93,7 mg) de 2-(trimetilsiloxi)furano. La reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue por CG hasta que el pico correspondiente a alguno de los reactivos desaparece. Cuando se ha observado por CG que la reacción ha terminado se procede a recuperar el catalizador según se ha explicado, como disolvente de extracción se utiliza una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1. El extracto se concentra a vacío y se procede con el tratamiento de hidrólisis tal y como se ha explicado en el apartado anterior. El catalizador recuperado tras proceder a su secado con corriente de argón puede volver a utilizarse en un ciclo sucesivo de reacción siguiendo el mismo procedimiento.

#### 6.5.4.3.- Determinación de resultados

El seguimiento de las reacciones se lleva a cabo por *cromatografía de gases*:

Cromatógrafo: *HP 5890 Serie II* con detector *FID*

Columna: SPB-5®, 5% fenilsilicona 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm

Tª detector: 250 °C

Tª inyector: 230 °C

Gas portador: helio

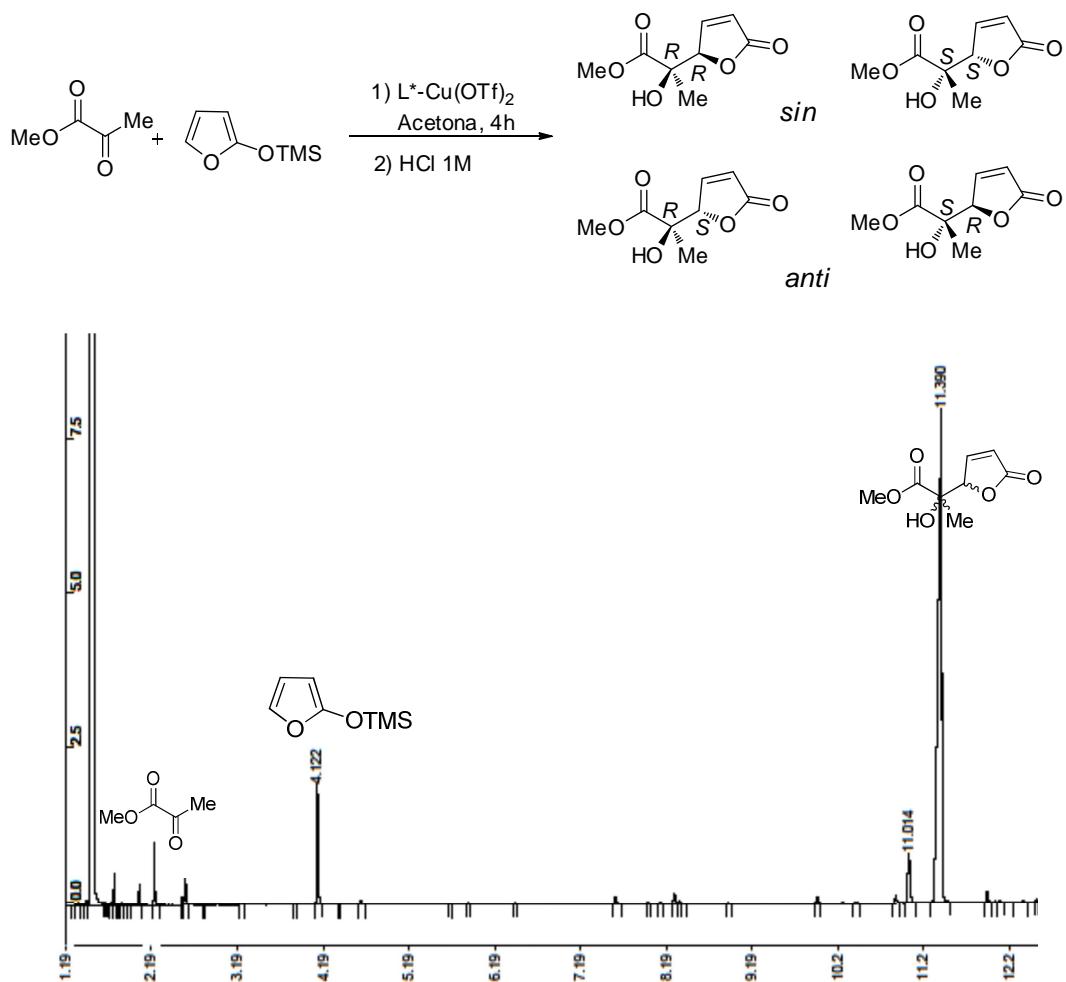
Presión de cabeza de la columna: 20 psi

Programa de temperatura: 50 °C (0 min) – 10 °C · min<sup>-1</sup> – 250 °C (0 min)

Los tiempos de retención de cada compuesto se detallan a continuación para cada reacción particular. La asignación de las señales se realizó mediante inyección del compuesto comercial puro correspondiente, o de los productos purificados.

Para la determinación del exceso enantiomérico, se empleó un HPLC modelo Alliance 2690 de Waters con un detector de fotodioidos. Cada una de las reacciones precisó un método de determinación por HPLC propio, que se detallará a continuación.

**Reacción con piruvato de metilo**



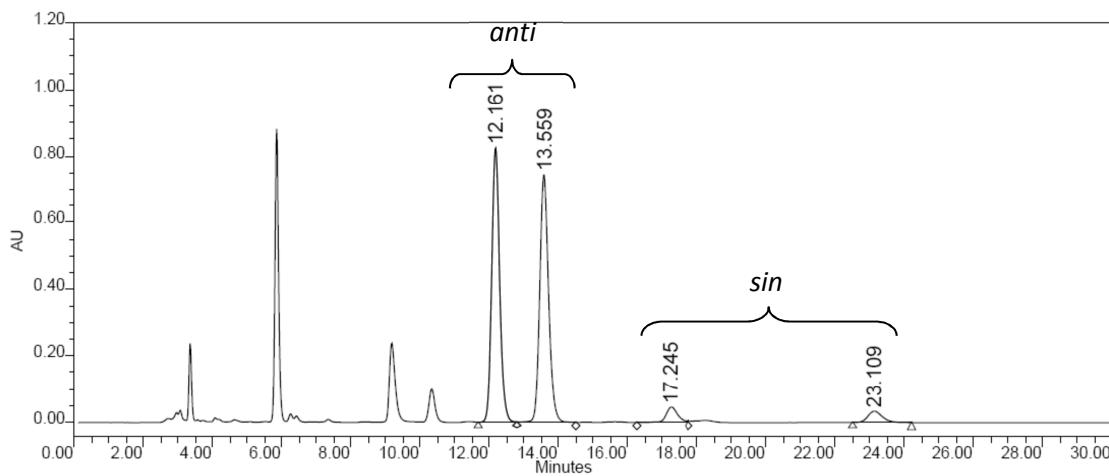
Tiempos de retención en CG:

Piruvato de metilo: 2,2 min.

2-(Trimetilsiloxi)furano: 4,1 min.

5-(1'-Hidroxi-1'-metoxicarboniletil)-2,5-furan-2(5*H*)-ona: 11,0 y 11,3 min.

Condiciones en HPLC: columna CHIRALPAK AD-H hexano/isopropanol (90:10), 1 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.



Tiempos de retención:

Enantiómeros *anti*:

(**1'S,5S**)-5-(1'-Hidroxi-1'-metoxicarboniletil)-2,5-furan-2(5*H*)-ona: 12,1 min.

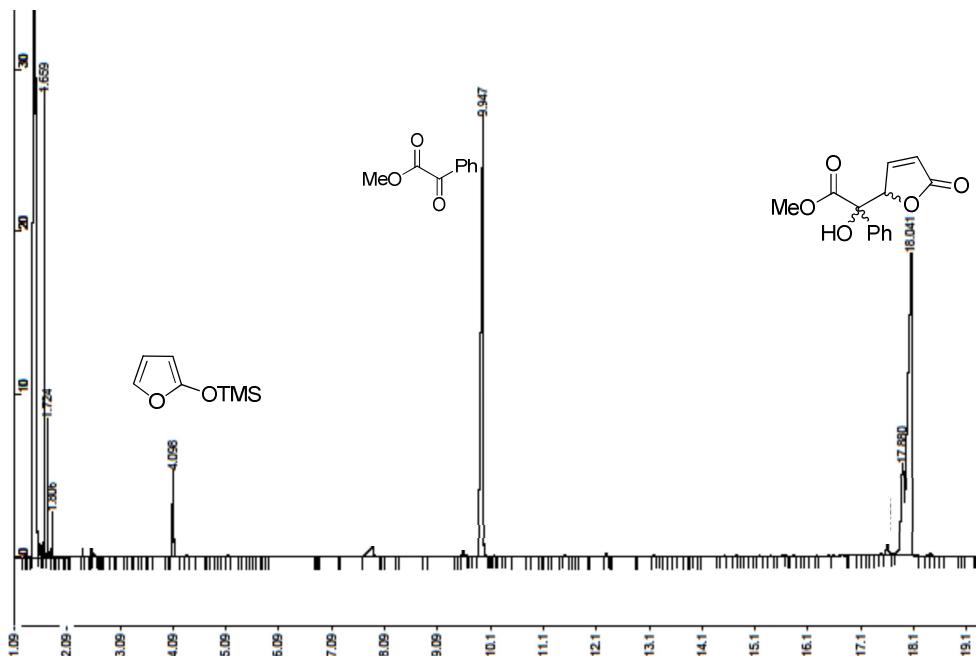
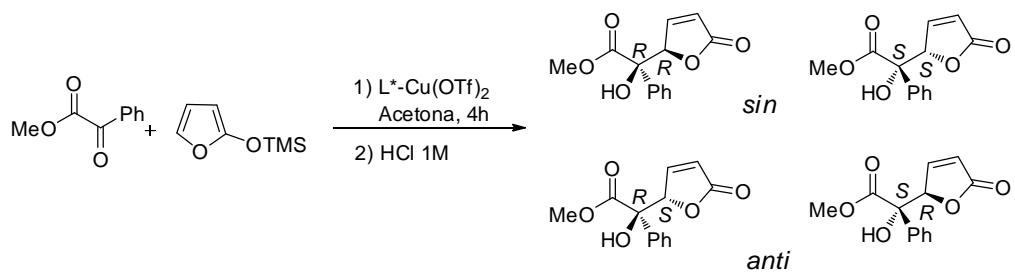
(**1'R,5R**)-5-(1'-Hidroxi-1'-metoxicarboniletil)-2,5-furan-2(5*H*)-ona: 13,5 min.

Enantiómeros *sin*:

(**1'R,5S**)-5-(1'-Hidroxi-1'-metoxicarboniletil)-2,5-furan-2(5*H*)-ona: 17,2 min.

(**1'S,5R**)-5-(1'-Hidroxi-1'-metoxicarboniletil)-2,5-furan-2(5*H*)-ona: 23,1 min.

**Reacción con 2-fenil-2-oxoacetato de metilo**



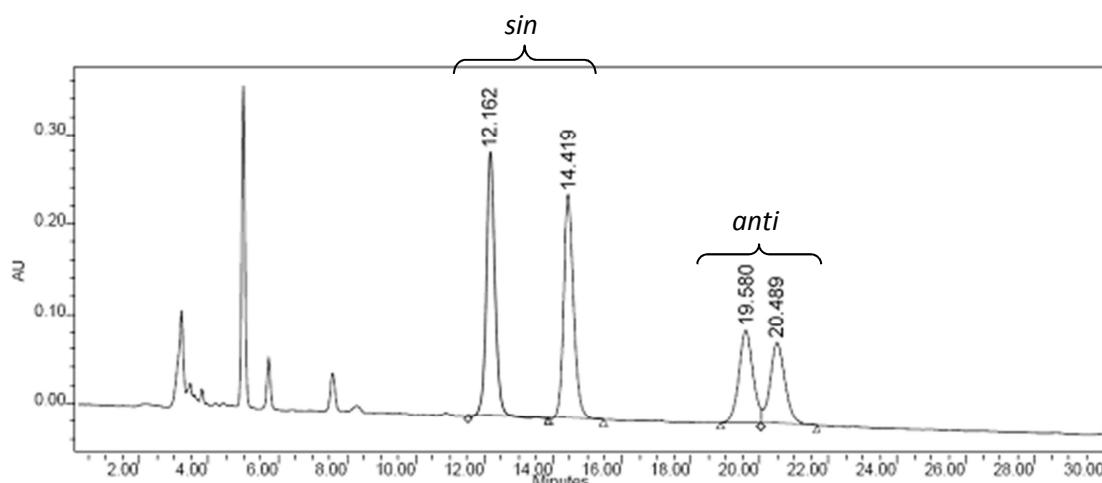
tiempos de retención en CG :

2-(Trimetilsiloxi)furan: 4,0 min.

2-Fenil-2-oxoacetato de metilo: 9,9 min.

5-(1'-Fenil-1'-hidroxi-1'-metoxicarbonilmethyl)-2,5-furan-2(5H)-ona: 17,8 y 18,0 min.

Condiciones en HPLC: columna CHIRALPAK IB hexano/isopropanol (90:10), 1 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.



Tiempos de retención:

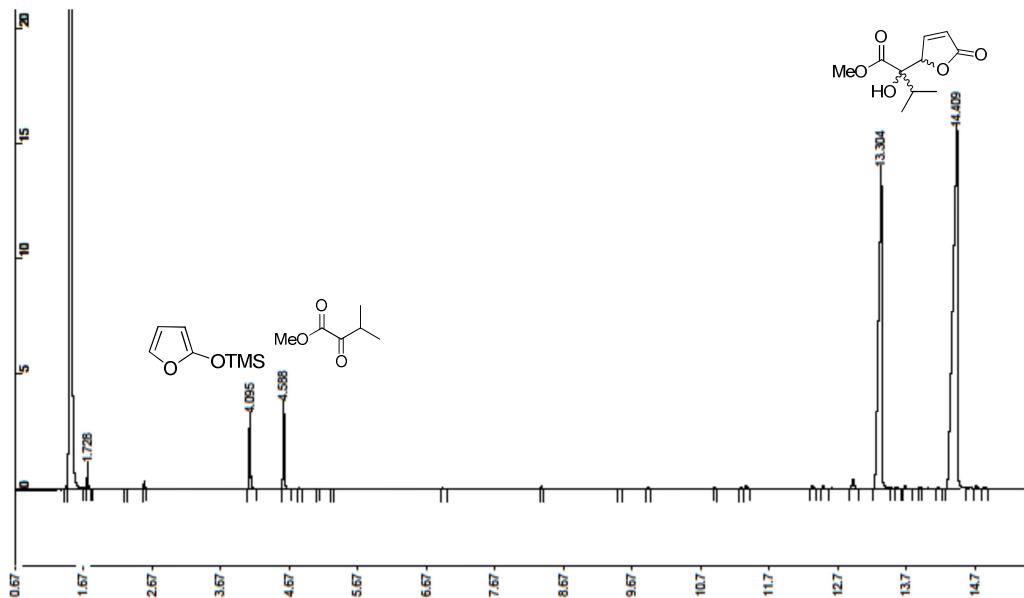
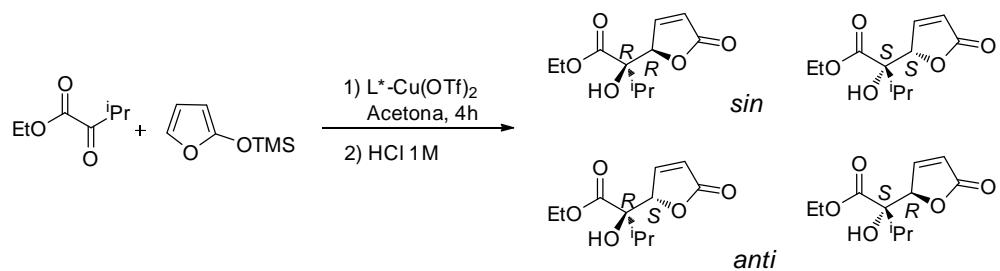
Enantiómeros *sin* (configuración absoluta de cada enantiómero sin asignar): 12,1 y 13,4 min.

Enantiómeros *anti*:

**(1'R,5R)-5-(1'-Fenil-1'-hidroxi-1'-metoxicarbonilmethyl)-2,5-furan-2(5H)-ona :** 19,5 min.

**(1'S,5S)-5-(1'-Fenil-1'-hidroxi-1'-metoxicarbonilmethyl)-2,5-furan-2(5H)-ona :** 20,4 min.

**Reacción con 3-metil-2-oxobutirato de etilo**



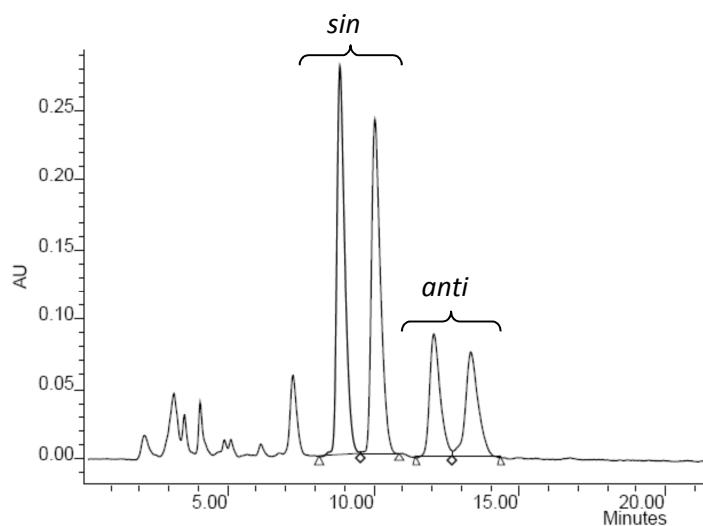
Tiempos de retención en CG:

2-(Trimetilsiloxi)furano: 4,0 min.

3-Metil-2-oxobutirato de etilo: 4,5 min.

2-hidroxi-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)butanoato de etilo: 13,3 y 14,4 min.

Condiciones en HPLC: columna CHIRALPAK IA *n*-hexano/isopropanol (90:10), 1 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 210$  nm.



Tiempos de retención:

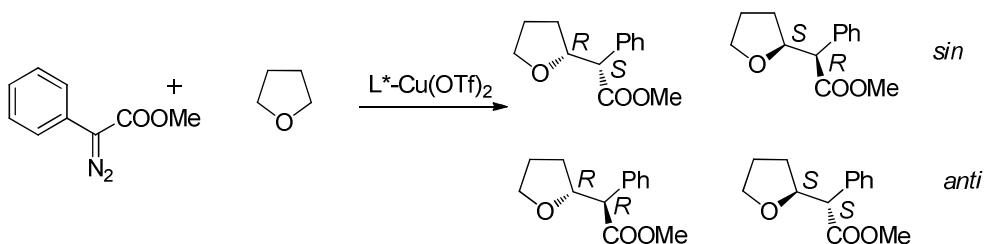
Enantiómeros *sin* (configuración absoluta de cada enantiómero sin asignar): 8,8 y 10,0 min.

Enantiómeros *anti*:

**(1'S, 5S)**-2-hidroxi-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)butanoato de etilo : 12,0 min.

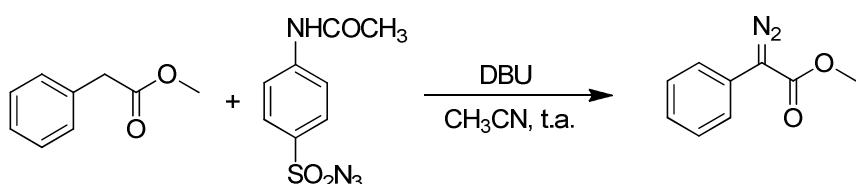
**(1'R, 5R)**-2-hidroxi-3-metil-2-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)butanoato de etilo : 13,3 min.

### **6.5.5.- Reacción de inserción en enlaces C-H**



El diazocompuesto utilizado en esta reacción se sintetiza como se describe a continuación.

#### **6.5.5.1.- Síntesis de fenildiazoacetato de metilo**



En un matraz de 100 mL de dos bocas se disuelven 6 g (25 mmol) de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo y 3,1 g (20,83 mmol) de fenilacetato de metilo en 60 mL de acetonitrilo. A continuación se añaden 3,8 g (25 mmol) de DBU (1,8-Diazabicycloundec-7-ene) a 0 °C. Completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente.

Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se extrae con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 60$  mL) y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $1 \times 60$  mL). Se juntan las tres fases acuosas y éstas se extraen con éter dietílico ( $2 \times 180$  mL). La combinación de fases orgánicas se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El sólido naranja obtenido se extrae con una mezcla éter/hexano en proporción 1:1 hasta total decoloración. La disolución resultante se concentra a vacío y el producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hexano}$  en proporción 1:9 y gel de sílice como fase estacionaria. El rendimiento de la reacción es del 58 %.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 400 MHz): 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

#### **6.5.5.2.- Procedimiento general para las reacciones de inserción C-H catalizadas por el complejo Cu-Azabox(iPr).**

Se prepara el complejo catalítico como se ha explicado previamente utilizando 0,01 mmol (3,6 mg) de  $\text{Cu(OTf)}_2$  y 0,0125 mmol (3,2 mg) de azabox(iPr) en 2 mL de diclorometano seco. Tras la eliminación del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a presión reducida se añaden sobre el complejo 5 mL de

THF previamente destilado sobre sodio y 50 mg de *n*-decano. La disolución se lleva a reflujo bajo atmósfera de argón. Se pesan en un vial 0,5 mmol (88,1 mg) de fenildiazoacetato de metilo y se diluyen en 5 mL de THF anhidro; se prepara para su adición lenta con bomba de jeringa durante 2 horas. Tras la adición se sigue la reacción por cromatografía de gases. En aproximadamente una hora la reacción ha concluido; en este momento puede determinarse el rendimiento de la reacción mediante técnicas cromatográficas.

Al término de la reacción se procede a la purificación del crudo por cromatografía en columna en SiO<sub>2</sub> con una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 70:30 como eluyente. Los productos purificados se analizan por HPLC para conocer su exceso enantiomérico.

#### **6.5.5.3.- Procedimiento general para las reacciones de inserción C-H catalizadas por el complejo Cu-DAX(iPr).**

Se prepara el complejo catalítico en un tubo con 0,01 mmol (3,6 mg) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,0125 mmol (7,3 mg) de DAX(iPr) en 10 mL de THF anhidro. La disolución se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurrido ese tiempo se añaden 50 mg de *n*-decano y la disolución se pone a reflujo en el tubo cerrado. A continuación se adicionan 0,5 mmol (88,1 mg) de fenildiazoacetato de metilo diluidos en 10 mL de THF anhidro con bomba de adición tal y como se ha comentado anteriormente. La reacción se monitoriza por cromatografía de gases. Aproximadamente una hora tras la adición lenta del diazocompuesto la reacción ha concluido.

La recuperación del catalizador se lleva a cabo tal y como se ha explicado anteriormente utilizando *n*-hexano como disolvente de extracción. Los extractos se juntan y se purifican por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> con mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 70:30 como eluyente. Los productos purificados se analizan por HPLC para conocer su exceso enantiomérico. El catalizador tras ser secado con corriente de argón puede ser reutilizado en un ciclo sucesivo siguiendo el mismo procedimiento.

#### 6.5.5.4.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento y de la diastereoselectividad de las reacciones se lleva a cabo por *cromatografía de gases* previa realización de una recta de calibrado:

Cromatógrafo: *HP 5890 Serie II* con detector *FID*

Columna: SPB-5®, 5% fenilsilicona 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm

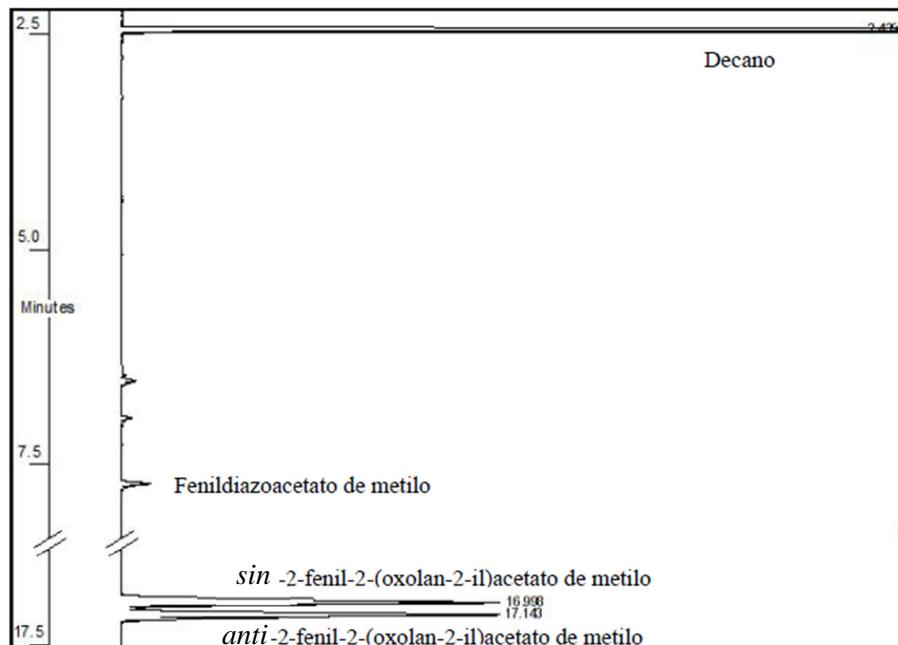
Tº detector: 250 °C

Tº inyector: 230 °C

Gas portador: helio

Presión de cabeza de la columna: 20 psi

Programa de temperatura: 120 °C (3 min) – 3 °C · min<sup>-1</sup> – 200 °C (10 min)



#### Tiempos de retención:

*n*-Decano: 2,4 min

Fenildiazoacetato de metilo: 7,7 min

Isómeros *sin*: 16,9 min

Isómeros *anti*: 17,1 min

Para la determinación del rendimiento se elaboró una recta de calibrado analizando varias muestras patrón con diferentes concentraciones de los productos de inserción frente al decano:

$$\frac{\text{masa de productos}}{\text{masa de decano}} = 1,3415 \cdot \frac{\sum \text{área de productos}}{\text{área de decano}} \quad r = 0.9998$$

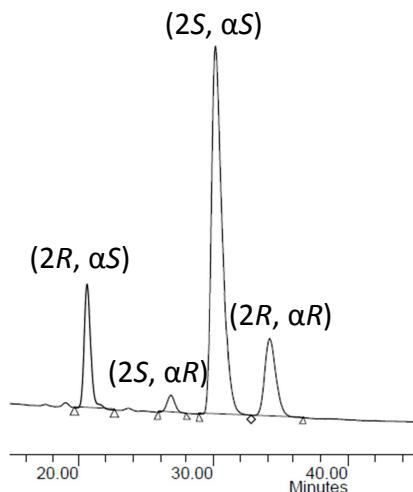
A partir de la ecuación de la recta de calibrado se obtiene la expresión para el cálculo del rendimiento:

$$\%Rto = 0,8659 \cdot \frac{\text{mmol decano} \cdot \sum \text{área de productos}}{\text{mmol fenildiazoacetato de metilo} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

Para la determinación del exceso enantiomérico, se empleó un HPLC modelo Alliance 2690 de Waters con un detector de fotodioidos.

Condiciones: columna *CHIRALCEL OD-H* *n*-hexano/isopropanol (99,4:0,6), 0,8 mL·min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 220$  nm.

La asignación de las configuraciones absolutas se hizo de acuerdo con la literatura.<sup>279</sup>



<sup>279</sup> Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Roldan, M. *Organic Letters*, **2007**, 9, 731.

## Parte Experimental

---

### Tiempos de retención:

Enantiómeros *sin*:

**(2R,αS)**-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 20,5 min.

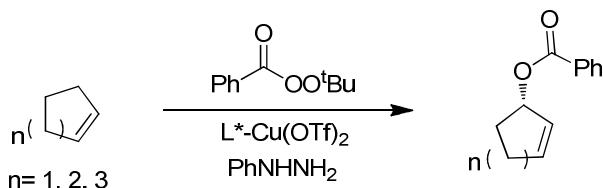
**(2S,αR)**-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 26,7 min.

Enantiómeros anti:

**(2S,αS)**-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 30,0 min.

**(2R,αR)**-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 34,1 min.

### **6.5.6.- Reacción de Kharasch–Sosnovsky**



#### **6.5.6.1.- Procedimiento general para las reacciones de Kharasch–Sosnovsky catalizadas por el complejo Cu-Azabox(iPr).**

El complejo catalítico es preparado como se ha explicado previamente utilizando 0,025 mmol (9,0 mg) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,03 mmol (7,6 mg) de azabox(iPr) en 2 mL de diclorometano seco. Tras eliminar el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida el complejo se redisuelve en 4 ml de CH<sub>3</sub>CN. Se añaden 0,06 mmol (6 µL) de fenilhidrazina y se agita durante 15 minutos. Se aprecia un cambio de color en la disolución que indica la reducción de Cu(II) a Cu(I). Se adicionan a la disolución 10 mmol del cicloalqueno correspondiente y 1 mmol (98 µL) de perbenzoato de *terc*-butilo. La disolución se mantiene agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante tres días.

Tras este tiempo se filtra el crudo por sílice y ésta se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentra a vacío para la determinación de resultados por RMN y HPLC.

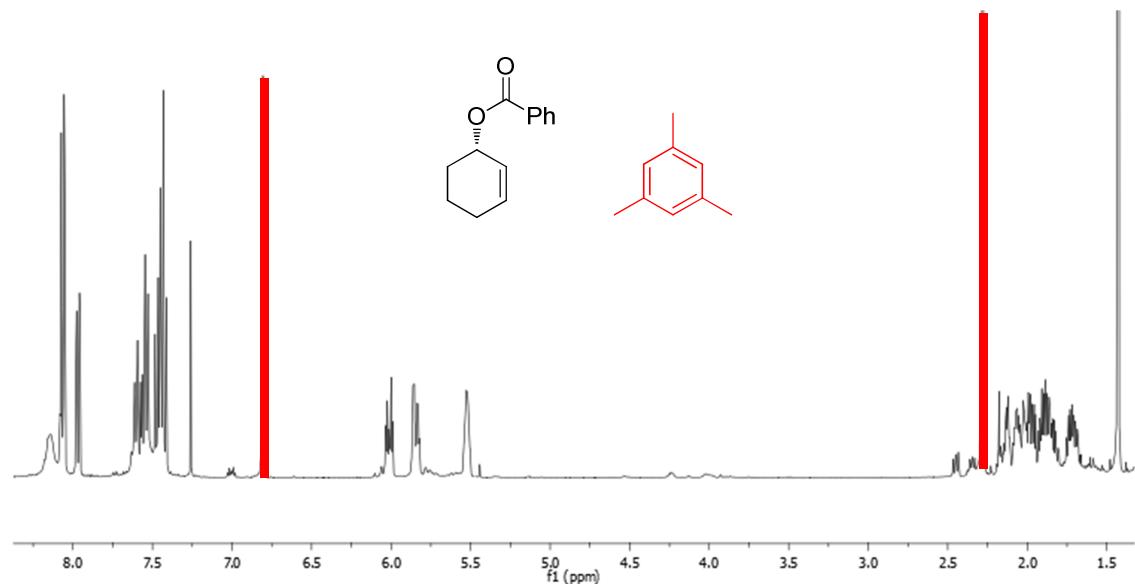
#### **6.5.6.2.- Procedimiento general para las reacciones de Kharasch–Sosnovsky catalizadas por el complejo Cu-TAX(iPr).**

Se prepara el complejo catalítico utilizando 0,025 mmol (9,0 mg) de Cu(OTf)<sub>2</sub> y 0,03 mmol (24,9 mg) de TAX(iPr) en 2 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro, la disolución se agita durante 20 minutos. Transcurrido ese tiempo se añaden 0,03 mmol (3 µL) de fenilhidrazina observándose un cambio de color debido a la reducción del Cu (II) a Cu (I). La disolución se agita durante 15 minutos. Se añaden 10 mmol del cicloalqueno correspondiente y 1 mmol (98 µL) de perbenzoato de *terc*-butilo. La reacción se mantiene agitando bajo atmósfera de argón durante tres días.

Una vez concluida la reacción se procede a la recuperación del catalizador tal y como se ha explicado anteriormente. Como disolvente de extracción en este caso se utiliza *n*-hexano. Los extractos se concentran a vacío y se procede a la determinación de resultados. El catalizador recuperado, tras secarse con corriente de argón, se utiliza en un ciclo sucesivo de reacción aplicando el mismo procedimiento.

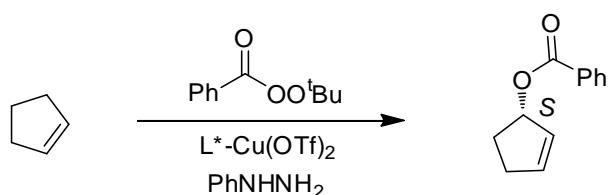
### 6.5.6.3.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento de la reacción se realiza por  $^1\text{H-NMR}$  utilizando como patrón interno mesitileno.

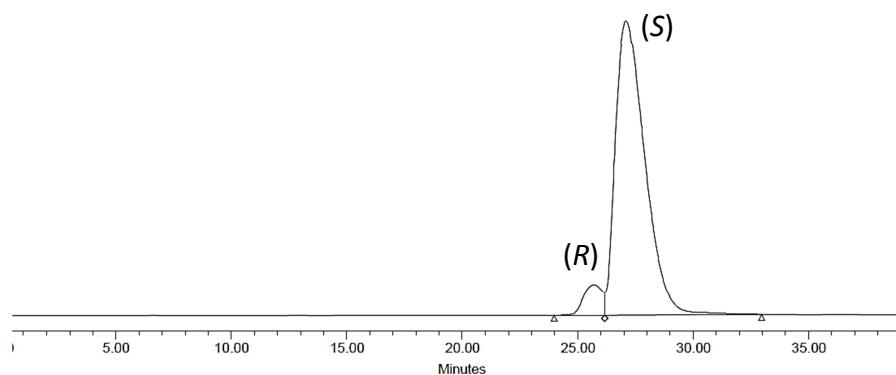


Para la determinación del exceso enantiomérico, se empleó un HPLC modelo Alliance 2690 de Waters con un detector de fotodioidos. Cada una de las reacciones precisó un método de determinación por HPLC propio, que se detallará a continuación.

La asignación de las configuraciones se hizo de acuerdo con la literatura.

**Reacción con ciclopenteno:**

Condiciones:<sup>280</sup> Columna CHIRALCEL OJ, *n*-hexano, 0,450 mL·min<sup>-1</sup>, λ d = 228 nm.

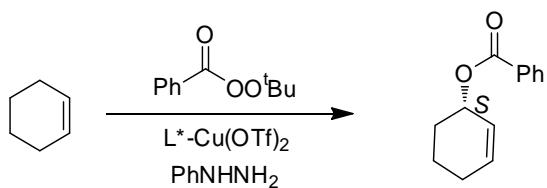
**Tiempos de retención:**

(R)-benzoato de 2-ciclopentenilo: 25,6 min.

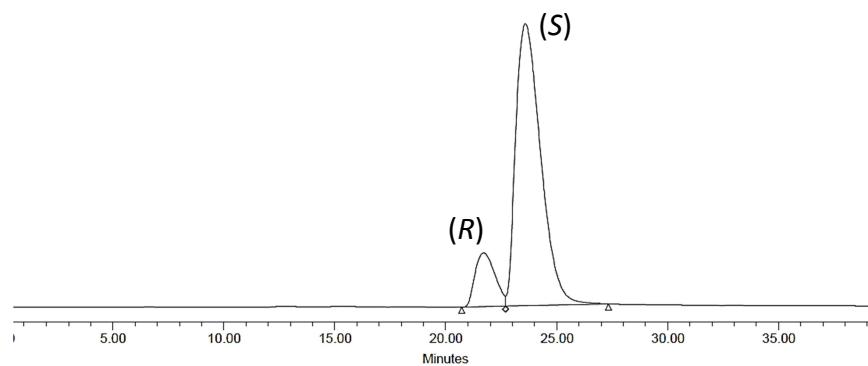
(S)-benzoato de 2-ciclopentenilo: 27,1 min.

<sup>280</sup> Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1831.

**Reacción con ciclohexeno:**



Condiciones: Columna *CHIRALCEL OJ*, *n*-hexano,  $0,450 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 228 \text{ nm}$ .



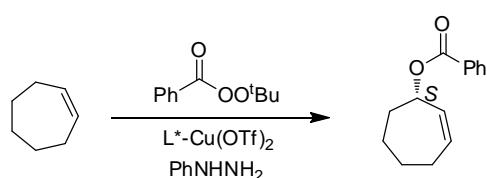
Tiempos de retención:<sup>281</sup>

$(R)$ -benzoato de 2-ciclohexenilo: 21,7

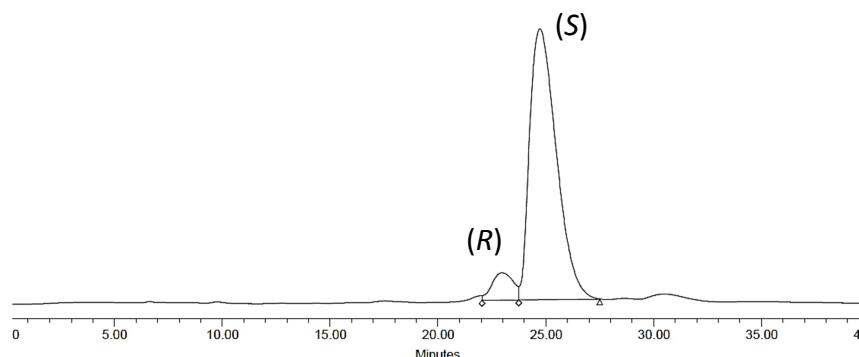
$(S)$ -benzoato de 2-ciclohexenilo: 23,6

---

<sup>281</sup> Chelucci, G.; Iuliano, A.; Muroni, D.; Saba, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 191, 29.

**Reacción con ciclohepteno:**

Condiciones: Columna *CHIRALCELK OJ*, *n*-hexano,  $0,450 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 228 \text{ nm}$ .



Tiempos de retención:<sup>282</sup>

(*R*)-benzoato de 2-cicloheptenilo: 22,9 min.

(*S*)-benzoato de 2-cicloheptenilo: 24,7 min.

<sup>282</sup> Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.; Bella, M.; Massa, A.; Teply, F.; Meghani, P.; Kokovsky, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727.



# **REFERENCIAS**



- <sup>1</sup> Jacobsen, E. N.; Pfaltf, A.; Yamamoto, H. Eds. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
- <sup>2</sup> Ojima, I. Eds. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **2000**.
- <sup>3</sup> De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*; Wiley-VCH: Weinheim **2000**.
- <sup>4</sup> Leadbeate, N. E.; Marco, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3217.
- <sup>5</sup> Ding, K.; Uozomi, Y. *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2008**.
- <sup>6</sup> Takizawa, S.; Patil, M. L.; Yonezawa, F.; Mayubayashi, K.; Tanaka, H.; Kawai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1193.
- <sup>7</sup> Lundgren, S.; Lutsenko, S.; Joensson, C.; Moberg, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3663.
- <sup>8</sup> a) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *35*, 104. b) Arai, T.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441.
- <sup>9</sup> Arai, T.; Sekiguti, T.; Otsuki, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2194.
- <sup>10</sup> Song, C. E.; Lee, S. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495.
- <sup>11</sup> Yu, K.; Lou, L. -L.; Lai, C.; Wang, S.; Ding, F.; Liu, S. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 1057.
- <sup>12</sup> Corma, A.; García, H.; Moussaif, A.; Sabater, M. J.; Zniber, R.; Redouane, A. *Chem. Commun.* **2002**, *1058*.
- <sup>13</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 360.
- <sup>14</sup> Inoue, M.; Ohta, K.; Ishizuka, N.; Enamoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3371.
- <sup>15</sup> a) Bianchini, C.; Burnaby, D.G.; Evans, J. , Frediani, P.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Psaro, R.; Sordelli, L.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5961. b) Bianchini, C.; Barbaro, P.; Scapacci, G.; Zanobini, F. *Organometallics*, **2000**, *19*, 2450. c) Bianchini, C.; Barbaro, P.; Dal Santo, V.; Gobetto, R.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Psaro, R.; Vizza, F. *Adv. Synth. Catal.* **2000**, *343*, 41.
- <sup>16</sup> O'Leary, P.; Krosveld, N. P.; De Jong, K. P.; Van Koten, G.; Klein, G.; Robertus, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3177.
- <sup>17</sup> Wang, H.; Liu, X.; Xia, H.; Liu, P.; Gao, J.; Ying, P.; Xiao, J.; Li, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1025.
- <sup>18</sup> Augustine, R. L.; Tanielyan, S. K.; Mahata, N.; Gao, Y.; Zsigmond, A.; Yang, H. *Appl. Catal.* **2003**, *256*, 69.
- <sup>19</sup> a) Taylor, S.; Gullick, J.; McMorn, P.; Bethell, D.; Page, P. C. B.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. J. *J. Chem. Soc. – Perkin Trans. 2*, **2001**, 1714. b) Taylor, S.; Gullick, J.; McMorn, P.; Bethell, D.; Page, P. C. B.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. J. *J. Chem. Soc. – Perkin Trans. 2*, **2001**, 1724. c) Ryan, D.; McMorn, P.; Bethell, D.; Hutchings, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3566.

- <sup>20</sup> Wan, Y.; McMorn, P.; Hancock, F. E.; Hutchings, G. J. *Catalysis Lett.* **2003**, 91, 145.
- <sup>21</sup> Caplan, N. A.; Hancock, F. E.; Bulman, P. P. C.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1685.
- <sup>22</sup> Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Ahmad, I.; Singh, S.; Jasra, R. V. *J. Catal.* **2004**, 221, 234.
- <sup>23</sup> Vankelecom, I. F. J.; Tas, D.; Parton, R. F.; Van de Vyver, V.; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1346.
- <sup>24</sup> Mac Leod, T. C. O.; Guedes, D. F. C.; Lelo, M. R.; Rocha, R. A.; Caetano, B. L.; Ciuffi, K. J.; Assis, M. D. *J. Mol. Catal. A* **2006**, 259, 319.
- <sup>25</sup> Sabater, M. J.; García, S.; Alvaro, M.; García, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8521.
- <sup>26</sup> Ogunwumi, S. B.; Bein, T. *Chem. Commun.* **1997**, 901.
- <sup>27</sup> Gbery, G.; Zsigmond, A.; Balkus, K. J. *J. Catal. Lett.* **2001**, 74, 77.
- <sup>28</sup> Yang, H.; Li, J.; Yang, J.; Liu, Z.; Yang, Q.; Li, C. *Chem. Commun.* **2007**, 1086.
- <sup>29</sup> Horvath, T.; Rabai, J. *Science* **1994**, 266, 72.
- <sup>30</sup> Pozzi, G.; Cinato, F.; Montarani, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1998**, 877.
- <sup>31</sup> Pozzi, G.; Cavazzini, M.; Cinato, F.; Montarani, F.; Quici, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1947.
- <sup>35</sup> Kleijn, H.; Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. *Org. Lett.* **1999**, 1, 853.
- <sup>33</sup> Gujar, A. C.; White, M. G. *Ionic Liquids as Catalysts, Solvents and Conversion Agents. In "Catalysis"* (Eds.: J. J. Spivey and K. M. Dooley), Royal Society of Chemistry, Cambridge **2009**, 21, 154.
- <sup>34</sup> a) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667. b) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley -VCH Verlag GmbH , Weinheim, **2003**. c) Dyson, P. J.; Geldbach, T. J. *Metal - Catalysed Reactions in IonicLiquids*, Springer, **2005**.
- 35
- <sup>36</sup> Chauvin, Y.; Mussmann, L.; Oliver, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2698.
- <sup>37</sup> a) Le, S. -G. *Chem. Commun.* **2006**, 1049. b) Song, C. E. *Chem. Commun.* **2004**, 1033. c) Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J. -C.; Gaumont, A. -C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3921. d) Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A. -C.; Plaquevent, J. -C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3081. e) Fan, Q. -H.; Li, Y. -M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3385.
- <sup>38</sup> Takahashi, K.; Nakano, H.; Fujita, R. *Chem. Commun.* **2007**, 263.
- <sup>39</sup> Bergbreiter, D. E.; Tian, J.; Hongfa, C. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 530

- <sup>40</sup> Anyanwu, U. K.; Venkataraman, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6445.
- <sup>41</sup> Anyanwu, U. K.; Venkataraman, D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 424.
- <sup>42</sup> Andres, R.; de Jesus, E.; Flores, J. C. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1161.
- <sup>43</sup> Yang, B. Y.; Chen, X. M.; Deng, G. J.; Zhang, Y. L.; Fan, Q. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3535.
- <sup>44</sup> D.-W. Kim, S.-G. Lim, C.-H Jun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2937
- <sup>45</sup> Park, J. -W.; Park, J. -H.; Jun, C. -H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5598.
- <sup>46</sup> Park, Y. J.; Park, J. -W.; Jun, C. -H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.
- <sup>47</sup> Gruijters, B. W. T.; Broeren, M. A. C.; van Delft, F. L.; Sijbesma, R. P.; Hermkens, P. H. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3163.
- <sup>48</sup> Batten, S. R. *Curr. Opin. Solid. State Mater. Sci.* **2009**, *5*, 107.
- <sup>49</sup> Wang Z.; Chen, G.; Ding, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322.
- <sup>50</sup> Efraty, A.; Feinstein, I. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3115.
- <sup>51</sup> Feinstein-Jaffe, I.; Efraty, A. *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 1.
- <sup>52</sup> Seo, J. S.; Whang, D.; Lee, H.; Jun, S. I.; Oh, J.; Jeon, Y. J.; Kim, K. *Nature* **2000**, *404*, 982.
- <sup>53</sup> Wu, C.-D.; Lin, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1075.
- <sup>54</sup> Tanaka, K.; Oda, S.; Shiro, M. *Chem. Commun.* **2008**, *7*, 820
- <sup>55</sup> Takizawa, S.; Somei, H.; Jayaprakash, D.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5711.
- <sup>56</sup> Guo, H.; Wang, X.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2009.
- <sup>57</sup> Wang, X.; Wang, X.; Guo, H.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4078.
- <sup>58</sup> Shi, L.; Wang, X.; Sandoval, C. A.; Li, M.; Qi, Q.; Li, Z. Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4108
- <sup>59</sup> Chen, S.-W.; Kim, J. H.; Song, C. E.; Lee, S.-G. *Organic Lett.* **2007**, *9*, 3845.
- <sup>60</sup> Chen, S.-W.; Kim, J. H.; Shin, H.; Lee, S.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2676.
- <sup>61</sup> García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995.
- <sup>62</sup> García, J. I.; Herreras, C. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691.
- <sup>63</sup> Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3417.
- <sup>64</sup> Torres, M.; Heinrich, B.; Miqueu, K.; Bellemín-Lapponnaz, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3384.

- <sup>65</sup> Torres, M.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 3078.
- <sup>66</sup> a) Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Eds. Springer: New York, **1999**. b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ed. Wiley: New York, **2000**. c) Mikami, K., Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2007**.
- <sup>67</sup> a) Gómez, M., Muller, G., Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *769*, 193. b) Rasappan, R., Laventine, D., Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 702.
- <sup>68</sup> a) Ghosh, A. K., Mathivanan, P., Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1. b) Jørgensen, K. A., Johannsen, M., Yao, S., Audrain, H., Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605. c) Johnson, J. S., Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325. d) McManus, H. A., Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151. e) Hargaden, G. C., Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505. f) Desimoni, G., Faita, G., Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284.
- <sup>69</sup> Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.
- <sup>70</sup> Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.
- <sup>71</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *52*, 3568.
- <sup>72</sup> Clariana, J.; Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1551.
- <sup>73</sup> Crosignani, S.; Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15721.
- <sup>74</sup> Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *54*, 15721.
- <sup>75</sup> Aït-Haddou, H.; Hoarau, O.; Cramailére, D.; Pezet, F.; Daran, J. -C.; Balavoine, G. G. A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699.
- <sup>76</sup> a) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *8*, 3755. b) Barros, M. T.; Maydock, C. D.; Faisca, A. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2946.
- <sup>77</sup> a) Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702. b) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicasie, O. J. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.
- <sup>78</sup> Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- <sup>79</sup> Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- <sup>80</sup> Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13649.
- <sup>81</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- <sup>82</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 430.
- <sup>83</sup> Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.
- <sup>84</sup> Schinnerl, M.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 765.

- <sup>85</sup> Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehner, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173.
- <sup>86</sup> Chelucci, G.; Deriu, S. Pinna, G. A.; Saba, A.; Valenti, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3803.
- <sup>87</sup> Mohammadpoor, I.; Khosropour, A. R.; Hotaji, S. F.; *Synlett* **2005**, 2747.
- <sup>88</sup> Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *Synlett* **2005**, 2321.
- <sup>89</sup> Hall, J.; Lehn, J. M.; DeCian, A.; Fischer, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1.
- <sup>90</sup> Mülle, D.; Humbrecht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- <sup>91</sup> Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800.
- <sup>92</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Mayoral J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3905.
- <sup>93</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8893.
- <sup>94</sup> Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagiwara, T.; Takano, M.; Nakada M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860.
- <sup>95</sup> Castillo M. R.; Castillón, S.; Claver, C.; Fraile, J. M.; Gual, A.; Martín, M.; Mayoral, J. A.; Sola, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5402.
- <sup>96</sup> Bergbreiter, D. E.; Tian, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4499.
- <sup>97</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045.
- <sup>98</sup> a) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541. b) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553.
- <sup>99</sup> a) Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Socuéllamos, A.; Werner, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997. b) Zocher, E.; Dietiker, R.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2476.
- <sup>100</sup> Wittekind, R. R.; Rosenau, J. D.; Poos, G. I. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 444.
- <sup>101</sup> Werner, H.; Vicha, R.; Gissibl, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10166.
- <sup>102</sup> Gawley, R. E.; Hart, G.; Goicochea-Pappas, M.; Smith, A. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3076.
- <sup>103</sup> Rein, K.; Goicochea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, A. L.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211.
- <sup>104</sup> Yuryev, R.; Liese, A. *Synlett* **2009**, 2589.
- <sup>105</sup> Nano, A.; Brelot, L.; Rogez, G.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *376*, 285.
- <sup>107</sup> Torres, M.; Heinrich, B.; Miqueu, K.; Bellemin-Laponnaz, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3384.

- <sup>107</sup> Torres, M.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 3078.
- <sup>108</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424.
- <sup>109</sup> Gissibl, A.; Finn, M. G.; Reiser. O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2325.
- <sup>110</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
- <sup>111</sup> Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810.
- <sup>112</sup> Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7983.
- <sup>113</sup> Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239.
- <sup>114</sup> Elliot, M.; Famhem, A. W.; James, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, A.; Stevenson, J. H. *Nature* **1973**, *246*, 169.
- <sup>115</sup> Singh, V. K.; Gupta, A. D.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**, *137*.
- <sup>116</sup> Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919.
- <sup>117</sup> Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *1707*.
- <sup>118</sup> Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *2599*.
- <sup>119</sup> Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- <sup>120</sup> Itagaki, M.; Hagiya, K.; Kamitamari, M.; Masumoto, K.; Suenobu, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7835.
- <sup>121</sup> Itagaki, M.; Suenobu, K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 509.
- <sup>122</sup> a) Wee, A. G. H. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 499. b) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370.
- <sup>123</sup> a) Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183. b) Che, C. -M.; Ho, C. -M.; Huang, J. -S. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 2145.
- <sup>124</sup> Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 850.
- <sup>125</sup> Wang, C.; Wan, B. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2338.
- <sup>126</sup> Che, C. -M.; Huang, J. -S. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *231*, 151.
- <sup>127</sup> Reiser, O. Cyclopropanation and other Reactions of Palladium–carbene (and Carbyne) Complexes. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: NewYork, **2002**, Vol.1, Chapter IV. 9; pp 1561–1577.
- <sup>128</sup> a) Doyle, M.P.; McKervey, M. A. *Chem. Commun.* **1997**, 983. b) Lyle, M. P. A.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 855. c) Lee, W. -S.; Yeung, C. -T.; Sham, K. -C.; Wong, W. -T.; Kwong, H. -L. *Polyhedron* **2011**, *30*, 178.

- <sup>129</sup> Teng, P. -F.; Tsang, C. -S.; Yeung, H. -L. J. Wong, W. L.; Wong, W. T.; Kwong, H. L. J. *Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5664.
- <sup>130</sup> a) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143.  
b) Müller, P.; Fernandez, D.; Nury, P.; Rossier, J. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 935.
- <sup>131</sup> Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; VonMatt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143.
- <sup>132</sup> Motoyama, Y.; Nishikata, T.; Nagashima, H. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 78.
- <sup>133</sup> a) Rasappan, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252, 702. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR284.
- <sup>134</sup> Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8893.
- <sup>135</sup> Carreiro, E. P.; Moura, N. M. M.; Burke A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 518.
- <sup>136</sup> Wright, J. D.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Sol-Gel Materials Chemistry and Applications*, Gordon & Breach Science publishers, Amsterdam, **2001**.
- <sup>137</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Commun.* **2005**, 4669.
- <sup>138</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 360.
- <sup>139</sup> Fraile, J.M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Tarnai, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2089.
- <sup>140</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Mayoral J. A.; Tarnai T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3997.
- <sup>141</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Harmer M. A.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Reiser O.; Werner H. J. *Mater. Chem.* **2002**, 12, 3290.
- <sup>142</sup> Fraile J.M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Reiser O.; Socuéllamos A.; Werner H. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2997.
- <sup>143</sup> Cornejo A.; Fraile J. M.; García J. I.; Gil M. J.; Martínez- Merino V.; Mayoral J. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12107.
- <sup>144</sup> Bayardon, J.; Holzknecht, O.; Pozzi, G.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1568.
- <sup>145</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Carrié D.; Vaultier M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1891.
- <sup>146</sup> Fraile J. M.; García J. I.; Herreras C. I.; Mayoral J. A.; Gmough S.; Vaultier M. *Green Chem.* **2004**, 6, 93.
- <sup>147</sup> Davies D. L.; Kandola S. K.; Patel, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 77.
- <sup>148</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6765.

- <sup>149</sup> Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2045.
- <sup>150</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 430.
- <sup>151</sup> Morris, K. F.; Johnson, C. S., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4291.
- <sup>152</sup> Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10228.
- <sup>153</sup> Xie, X.; Auel, C.; Henze, W.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1595.
- <sup>154</sup> Isola, M.; Balzano, F.; Liuzzo, V.; Marchetti, F.; Raffaelli, A.; Barretta, G. U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1363.
- <sup>155</sup> Allouche, L.; Marquis, A.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7520
- <sup>156</sup> Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1553.
- <sup>157</sup> Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3300.
- <sup>158</sup> Safiullin, R. L.; Dokichev, V. A.; Yakupova, L. R.; Sultanova, R. M.; Khursan, S. L.; Zaripov, R. N.; Tomilov, Yu. V. *Kinetics and Catalysis* **2008**, 49, 43.
- <sup>159</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Prieto, F.; Pérez, P. J. *Organometallics* **1999**, 18, 2601.
- <sup>160</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Organometallic Chem.* **2001**, 617-618, 110.
- <sup>161</sup> Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15152.
- <sup>162</sup> Straub, B. F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1288.
- <sup>163</sup> Dai, X.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10085.
- <sup>164</sup> Badei, Y. M.; Warren, T. H. *J. Organometal. Chem.* **2005**, 690, 5989.
- <sup>165</sup> Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2009**, 28, 1049.
- <sup>166</sup> Bernardi, F.; Bottone, A.; Miscione, G. P. *Organometallics* **2000**, 19, 5529.
- <sup>167</sup> Cámpora, J.; Palma, P.; Carmona, E. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 207.
- <sup>168</sup> Kwong, H.-L.; Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2299.
- <sup>169</sup> Li, Z.; Liu, G.; Zheng, Z.; Chen, H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7187.
- <sup>170</sup> Bühl, M.; Terstegen, F.; Löffler, F.; Meynhardt, B.; Kierse, S.; Müller, C.; Näther, C.; Lüning, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2151.
- <sup>171</sup> Rasmussen, T.; Jensen J.F.; Østergaard, N.; Tanner, D.; Ziegler, T.; Norrby P.-O. *2002*, 8, 177.
- <sup>172</sup> Fraile J.M.; García J.I.; Martínez- Merino V.; Mayoral J.A.; Salvatella L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7616.

- <sup>173</sup> Drudis-Sole, G.; Maseras, F.; Lledos, A.; Vallribera, A.; Moreno-Mañas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5614.
- <sup>174</sup> Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer-Verlag: Berlin **1999**.
- <sup>175</sup> García J.I.; Jiménez-Osés G.; Martínez- Merino V.; Mayoral J.A.; Pires E; Villalba I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4064
- <sup>176</sup> Howell, J. A. S. *Dalton Trans.* **2006**, 545.
- <sup>177</sup> Ozen, C.; Tuzun, N. S. *Organometallics* **2008**, 4600.
- <sup>178</sup> Tesis Doctoral de Beatriz López Sánchez, Universidad de Zaragoza, 2010.
- <sup>179</sup> Henry, L. "Nitro-Alcohols" C. R. Hebb. *Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.
- <sup>180</sup> Shvekhgeimer, M. C. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 35.
- <sup>181</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5442.
- <sup>182</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
- <sup>183</sup> Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 593.
- <sup>184</sup> Alvarez-Casao, Y.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R. P. *Symmetry* **2011**, 3, 220.
- <sup>185</sup> Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. *Synlett* **2011**, 1195.
- <sup>186</sup> Bhatt, A. P.; Pathak, K.; Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Khan, N.-U. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Catal. A* **2006**, 244, 110.
- <sup>187</sup> Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 861.
- <sup>188</sup> Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7373.
- <sup>189</sup> Park, J.; Lang, K.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16484..
- <sup>190</sup> Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, 1947.
- <sup>191</sup> Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarżewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 753.
- <sup>192</sup> Zulauf, A.; Mellah, M.; Schulz, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2242.
- <sup>193</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424.
- <sup>194</sup> Xu, H.; Wolf, C. *Synlett* **2010**, 2765.
- <sup>195</sup> Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 588.
- <sup>196</sup> Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Šimůnek, P.; Sedláček, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4787.
- <sup>197</sup> Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222.

- <sup>198</sup> Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875.
- <sup>199</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.
- <sup>200</sup> McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.
- <sup>201</sup> Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- <sup>202</sup> Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505.
- <sup>203</sup> Yan, S.; Gao, Y.; Xing, R.; Shen, Y.; Liu, Y.; Wu, P.; Wu, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6294.
- <sup>204</sup> Maggi, R.; Lanari, D.; Oro, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5551.
- <sup>205</sup> Bhatt, A. P.; Pathak, K.; Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Khan, N. U. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *244*, 110.
- <sup>206</sup> Mayani, V. J.; Abdi, S. H. R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. U. H.; Das, A.; Bajaj, H. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6191.
- <sup>207</sup> Lee, J. -M.; Kim, J.; Shin, Y.; Yeom, C. -E.; Lee, J. E.; Hyeon, T.; Kim, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 285.
- <sup>208</sup> Rasappan, R.; Olbrich, T.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1961.
- <sup>209</sup> Khan, N. U. H.; Prasetyanto, E. A.; Kim, Y. K.; Ansari, M. B.; Park, S. E. *Catal. Lett.* **2010**, *140*, 189.
- <sup>210</sup> Zhou, Z. M.; Li, Z. H.; Hao, X. Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. Q.; Sun, W. W.; Cao, D.; Wang, J. L. *Org. Biomed. Chem.* **2012**, *10*, 2113.
- <sup>211</sup> Li, Z. H.; Zhou, Z. M.; Hao, X. Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. Q.; Sun, W. W.; Cao, D.; *App. Catal. A* **2012**, *425*, 28.
- <sup>212</sup> Li, Z. -H.; Zhou, Z. -M.; Hao, X. -Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. -Q. *Chirality* **2012**, *24*, 1092.
- <sup>213</sup> Didier, D.; Magnier-Bouvier, C.; Schulz, E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1087.
- <sup>214</sup> Das, A.; Kureshy, R. I.; Prathap, K. J.; Choudhary, M. K.; Rao, G. V. S.; Khan, N.-u.H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *App. Cat. A, General*, **2013**, *459*, 97.
- <sup>215</sup> Bandini, M.; Benaglia, M.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2151.
- <sup>216</sup> Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724
- <sup>217</sup> Lang, K.; Park, J.; Hong, S. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424.
- <sup>218</sup> Yuryev, R.; Liese, A. *Synlett* **2009**, 2589.
- <sup>219</sup> N. Kornblum , H. E. Ungnade, *Org. Synth.*, **1958**, *38*, 75.
- <sup>220</sup> N. Kornblum, W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4333.

- <sup>221</sup> Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876.
- <sup>222</sup> Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- <sup>223</sup> Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. -Y.; *J. Am. Chem. SOC.* **1991**, *113*, 729.
- <sup>224</sup> Davies, I. W.; Gerena, L.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 114.
- <sup>225</sup> Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559.
- <sup>226</sup> Lam, Y. -H.; Bobbio, C.; Cooper, I. R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5106.
- <sup>227</sup> Tanaka, S.; Tada, M.; Iwasawa, Y. *J. Catal.* **2007** *245*, 173.
- <sup>228</sup> Wang, H.; Liu, X.; Xia, H.; Liu, P.; Gao, J.; Ying, P.; Xiao, J.; Li, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1025.
- <sup>229</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Harmer, M. A.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *165* 211.
- <sup>230</sup> Zhou, Z. -M.; Li, Z. -H.; Hao, X. -Y.; Dong, X.; Li, X.; Dai, L.; Liu, Y. -Q.; Zhang, J.; Huang, H. -F.; Li, X.; Wang, J. -L. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2963.
- <sup>231</sup> Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, M.; Pitillo, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3160.
- <sup>232</sup> Mukaiyama, T. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817.
- <sup>233</sup> Mukaiyama Aldol Reaction, Vol. III, 997
- <sup>234</sup> a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. b) Lin, L.; Wang, D.; Li, D-J. *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*, **2011**, *2*, 582.
- <sup>235</sup> Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
- <sup>236</sup> Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
- <sup>237</sup> Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480.
- <sup>238</sup> Mukaiyama, T.; Iwakiri, H., *Chem. Lett.* **1985**, 1363.
- <sup>239</sup> Reetz, M. T.; Giebel, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2498.
- <sup>240</sup> Loh, T. P.; Li, X. R., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10789.
- <sup>241</sup> Sasidharan, M; Kumar, R., *J. Catal.* **2003**, *220*, 326.
- <sup>242</sup> Garro, R.; Navarro, M. T.; Primo, J.; Corma, A., *J. Catal.* **2005**, *233*, 342.
- <sup>243</sup> Orlandi, S.; Mandoli, A.; Pini, D.; Salvadori, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2519.
- <sup>244</sup> Itsuno, S.; Arima, S.; Haraguchi, N., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12074.

- <sup>245</sup> Yang, B. Y.; Chen, X. M.; Deng, G. J.; Zhang, Y. L.; Fan, Q. H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3535.
- <sup>246</sup> Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Celentano, G., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3401.
- <sup>247</sup> Fraile, J. M.; Pérez, I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1680.
- <sup>248</sup> Fraile, J. M.; Pérez, I.; Mayoral, J. A., *J. Catal.* **2007**, 252, 303.
- <sup>249</sup> Fabra, M. J.; Fraile, J. M.; Herreras, C. I.; Lahoz, F. J.; Mayoral, J. A.; Pérez, I., *Chem. Commun.* **2008**, 5402.
- <sup>250</sup> Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861.
- <sup>251</sup> Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9075; b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3063.
- <sup>252</sup> Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 47.
- <sup>253</sup> Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4417.
- <sup>254</sup> Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3379.
- <sup>255</sup> Pérez, J.; Morales, D.; García-Escudero, L. A.; Martínez-García, H.; Miguel, D.; Bernad, P. *Dalton Trans.* **2009**, 375.
- <sup>256</sup> Mbuvi, H. M.; Woo, K. L. *Organometallics* **2008**, 27, 637.
- <sup>257</sup> Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14218.
- <sup>258</sup> Müller, P.; Bolea, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 483. b) Doyle, M. P.; Phillips, I. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3155.
- <sup>259</sup> Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2004**, 23, 1200.
- <sup>260</sup> Davies, H. M. L.; Walji, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 479.
- <sup>261</sup> Fraile, J. M.; López-Ram-de-Viu, P.; Mayoral, J. A.; Roldán, M.; Santafé-Valero, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6075.
- <sup>262</sup> Starmans, W. A. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 629.
- <sup>263</sup> Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 756.
- <sup>264</sup> Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257.
- <sup>265</sup> M. Araki, T. N.; **1976**, Vol. Ger. Often. 26, 25030.
- <sup>266</sup> Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7577.
- <sup>267</sup> Brandt, P.; Andersson, P. G. *Synlett* **2000**, 1092.
- <sup>268</sup> Yang, H.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *J. Mol. Catal.* **1994**, 91, 319.

- <sup>269</sup> Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831.
- <sup>270</sup> Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3573.
- <sup>271</sup> Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4370.
- <sup>272</sup> Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Bigi, F.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8947.
- <sup>273</sup> Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 431.
- <sup>274</sup> Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1911.
- <sup>275</sup> Aldea, L.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8285.
- <sup>276</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- <sup>277</sup> a) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692; b) Purkarthofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Waich, K.; Skranc, W.; Mink, D.; Griengl, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3454; c) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932; d) Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156; e) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424; f) Cheng, L.; Dong, J.; You, J.; Gao, G.; Lan, J *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6761.
- <sup>278</sup> Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559.
- <sup>279</sup> Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Roldan, M. *Organic Letters*, **2007**, *9*, 731.
- <sup>280</sup> Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831
- <sup>281</sup> Chelucci, G.; Iuliano, A.; Muroni, D.; Saba, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *191*, 29.
- <sup>282</sup> Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.; Bella, M.; Massa, A.; Teply, F.; Meghani, P.; Kokovsky, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727.