

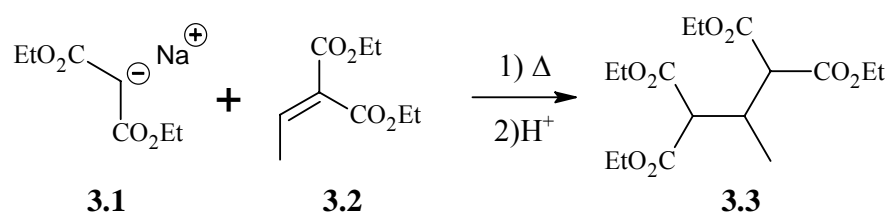
## CAPÍTULO 3

### ANTECEDENTES

#### 3.1 Enantioselectividad catalítica de adiciones conjugadas

##### 3.1.1 Introducción

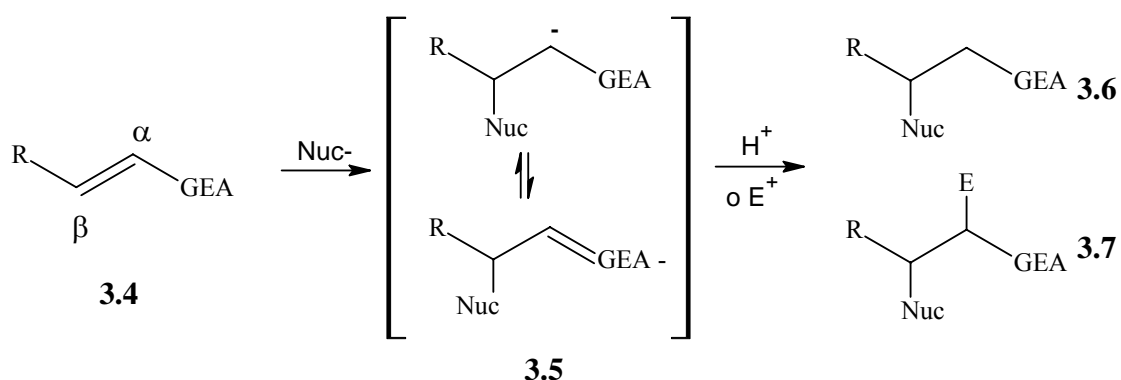
La primera reacción de adición conjugada reportada fue hecha por Kommenos en 1883, donde se adicionó dietil malonato de sodio (**3.1**) a dietil etilidenmalonato (**3.2**) (Esquema 4). Desde ese primer trabajo a la fecha, las adiciones conjugadas han sido uno de los métodos sintéticos para formar enlaces carbono-carbono más ampliamente utilizados en la química orgánica.<sup>1</sup>



Esquema 4.

##### 3.1.2 Adiciones Conjugadas

Las adiciones conjugadas o adiciones 1,4 se refieren a la adición de cualquier clase de nucleófilos a un sistema insaturado en conjugación con un grupo activante, usualmente un grupo electroattractor (GEA) (Esquema 5).<sup>1</sup> La adición se lleva a cabo en el átomo de carbono β al carbonilo de **3.4**, resultando en la formación de un carbanión estabilizado **3.5**. Enseguida se lleva a cabo la protonación (H<sup>+</sup>) del carbanión **3.5**, para dar lugar al producto β sustituido **3.6**. También se puede presentar el producto α,β-disustituido **3.7** cuando el carbanión reacciona con un electrófilo (E<sup>+</sup>), dando la formación consecutiva de dos estereocentros.

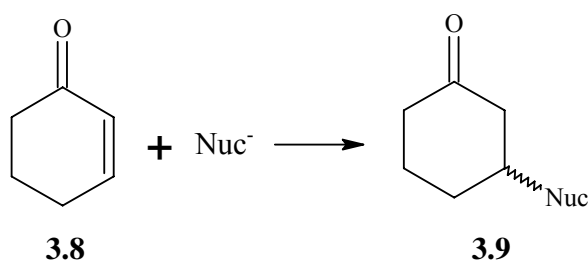


GEA = CHO, COR, CO<sub>2</sub>R, CONR<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>R, NO<sub>2</sub>, P(O)(OR)<sub>2</sub>, etc.

### Esquema 5.

Las adiciones tipo Michael se refieren a la adición de un carbanión (estabilizado por inducción o resonancia) a un sistema insaturado en conjugación con un grupo activante.<sup>1</sup>

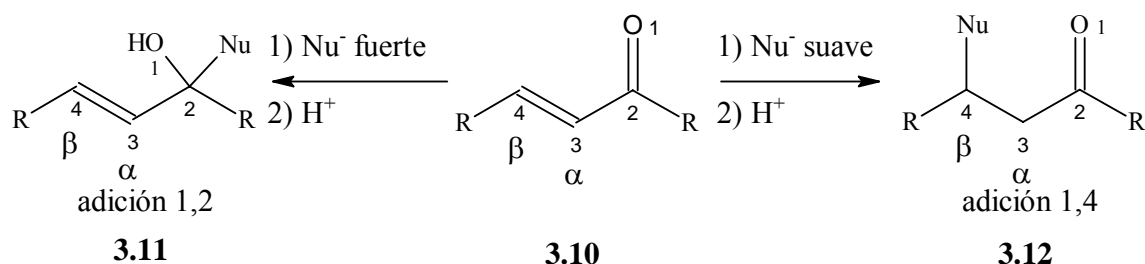
Un método sintético muy utilizado para aumentar cadenas de carbonos es la adición de un nucleófilo de carbono a compuestos de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 6).<sup>2,3</sup>



### Esquema 6.

#### 3.1.3 Regioselectividad de las adiciones conjugadas

Un problema típico asociado con la adición conjugada es la regioselectividad del nucleófilo adicionado. Si se adiciona un nucleófilo suave, la adición se lleva a cabo en la posición  $\beta$  o 4 de **3.10** para dar el producto **3.12**, en cambio, si el nucleófilo es fuerte, la adición se lleva a cabo en la posición 2 resultando en el producto **3.11** (Esquema 7).<sup>1</sup>



Esquema 7.

### 3.1.4 Adiciones conjugadas catalíticas con nucleófilos de carbono

Para la adición conjugada de nucleófilos de carbono se utilizan reactivos organometálicos. La naturaleza del nucleófilo de carbono depende de la polarización del enlace C-M. Se dividen en dos grupos principales, que están relacionados directamente con la regioselectividad de la adición:

**Nucleófilos de carbono fuertes:** organometálicos con enlace C-M fuertemente polarizado como LiR, NaR, MgR<sub>2</sub>, etc.

**Nucleófilos de carbono suaves:** organometálicos con enlace C-M débilmente polarizado como algunos reactivos con metales de transición o nucleófilos de carbono estabilizados como enolatos, donadores tipo Michael, reactivos de Grignard y organozinc.

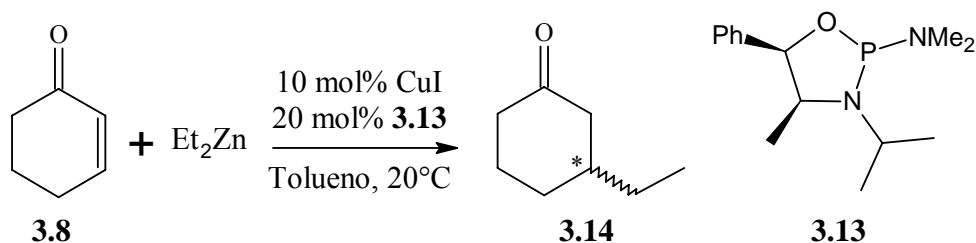
## 3.2 Estereoselectividad en adiciones catalíticas 1,4

La estereoselectividad en adiciones catalíticas 1,4 se puede regular mediante el uso de materias primas ópticamente puras o mediante el uso de complejos de metales de transición quirales. Este último método presenta la ventaja de poder acelerar catalíticamente la reacción.<sup>4</sup> Los iones de metales de transición forman complejos dinámicos con los ligandos quirales dando una reacción altamente acelerada con un incremento en la selectividad debido a los ligandos.

En 1988 Lippard y colaboradores reportaron la primera reacción de adición conjugada enantioselectiva con un reactivo de Grignard utilizando cantidades catalíticas de un complejo de Cu (II) y una amida.<sup>5</sup> Posteriormente se hicieron investigaciones utilizando níquel (II) en lugar de cobre (II) como catalizador. Se diseñaron nuevos ligantes para catalizar las reacciones de adiciones asimétricas conjugadas 1,4, utilizando reactivos de dialquilzinc o Grignard's. Para mejorar los excesos enantioméricos se sintetizaron muchos ligantes quirales como aminoalcoholes,<sup>6</sup> diaminas,<sup>7</sup> aminoamidas,<sup>8</sup> tioles<sup>9</sup> y oxazolinas.<sup>10</sup>

### 3.3 Adiciones 1,4 enantioselectivas catalizadas con cobre de dietílzinc a enonas.

A partir de 1990 se incrementó el interés por las adiciones asimétricas 1,4 catalizadas, por lo que se llevó a cabo un desarrollo muy importante en el estudio de las reacciones catalizadas con cobre adicionando dietílzinc a enonas. Los ligantes que se empezaron a utilizar para el cobre estuvieron basados principalmente en fósforo.<sup>1</sup> El primer experimento fue reportado por el grupo de investigación de Alexakis (Esquema 8). Utilizó CuI y el ligante **3.13**, para obtener el producto **3.14** con una conversión del 70% y un exceso enantiomérico (ee) del 32%.



Esquema 8.

Posteriormente, se han investigado y desarrollado nuevos ligantes y se ha encontrado que los complejos de cobre con ligantes de fósforo quirales son altamente eficientes como catalizadores en la adición de organometálicos a enonas.<sup>12</sup>

### **3.4 Problemas de las adiciones asimétricas conjugadas**

Los problemas que se han encontrado para que una reacción de adición conjugada con reactivos de Grignard tenga bajos ee son los siguientes:<sup>2,11</sup>

- Una reacción rápida sin ser catalizada.
- La presencia y competencia de complejos de coordinación de Cu quirales y aquirales.
- La alta sensibilidad hacia los parámetros de la reacción.
- El perjudicial efecto de la presencia de halogenuros en la enantioselectividad.

Se ha encontrado que las adiciones conjugadas utilizando compuestos de organozinc presentan muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (ee). Las ventajas son las siguientes<sup>2</sup>:

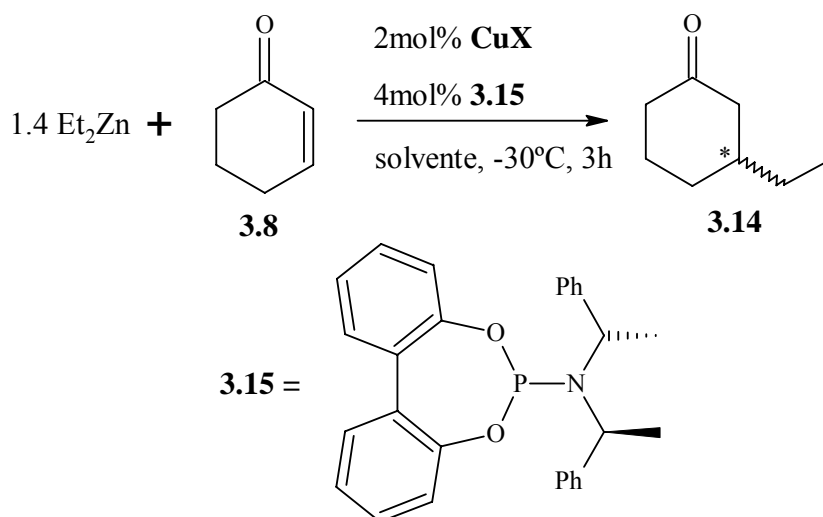
- Muestran baja reactividad en reacciones de adición sin ser catalizadas.
- Alta tolerancia a grupos funcionales, ya sea en el sustrato como en el reactivo de zinc.
- Fácil preparación in situ de los halogenuros de alquilzinc, pero éstos presentan baja enantioselectividad.

Las ventajas de utilizar los reactivos de Grignard son los siguientes:<sup>2</sup>

- Los reactivos de Grignard son baratos y fáciles de obtener.
- La transferencia de todos los grupos alquilo.
- La alta reactividad del enolato de magnesio formado posteriormente.

### 3.5 Optimización de las condiciones de reacción de las adiciones conjugadas 1,4.

Hay dos parámetros que se han utilizado para optimizar las adiciones conjugadas asimétricas: el solvente y la naturaleza de la sal de cobre, estos parámetros son cruciales para obtener buenos excesos enantioméricos. Alexakis y colaboradores investigaron los efectos de estos dos parámetros. Realizaron la reacción de adición de dietilzinc a la 2-ciclohexen-1-ona, utilizaron diferentes sales y el ligante **3.12** (Esquema 9). Las condiciones modificadas se muestran en la tabla 1.<sup>13</sup>



**Tabla 1.** Adición asimétrica conjugada con **3.15** en ciclohexanona con diferentes sales de Cobre.

Sales de cobre	Tol. <sup>a</sup>	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	THF <sup>a</sup>	EtOAc <sup>a</sup>
1 Cu(OTf) <sub>2</sub>	>99%, <b>82%</b>	>99%, <b>90%</b>	>99%, <b>72%</b>	87%, <b>90%</b>	92%, <b>90%</b>
2 Cu(acac) <sub>2</sub>	>99%, <b>80%</b>	>99%, <b>90%</b>	>99%, <b>82%</b>	22%, <b>60%</b>	82%, <b>85%</b>
3 Cu(OCOFCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	>99%, <b>91%</b>	>99%, <b>92%</b>	92%, <b>84%</b>	80%, <b>95%</b>	93%, <b>90%</b>
4 Cu(OAc) <sub>2</sub>	95%, <b>89%</b>	>99%, <b>92%</b>	94%, <b>84%</b>	60%, <b>90%</b>	60%, <b>90%</b>
5 Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	92%, <b>91%</b>	>99%, <b>93%</b>	90%, <b>84%</b>	70%, <b>90%</b>	27%, <b>88%</b>
6 Cu(O <sub>2</sub> CR) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	>99%, <b>91%</b>	>99%, <b>94%</b>	>99%, <b>90%</b>	40%, <b>80%</b>	>99%, <b>93%</b>
7 CuTC <sup>c</sup>	90%, <b>93%</b>	>99%, <b>96%</b>	>99%, <b>90%</b>	83%, <b>90%</b>	>99%, <b>94%</b>
8 Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	65%, <b>73%</b>	>99%, <b>86%</b>	>99%, <b>58%</b>	98%, <b>90%</b>	81%, <b>85%</b>
9 Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	72%, <b>80%</b>	70%, <b>76%</b>	92%, <b>60%</b>	84%, <b>90%</b>	63%, <b>85%</b>
10 CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	23%, <b>43%</b>	19%, <b>43%</b>	35%, <b>20%</b>		
11 CuCl	>99%, <b>80%</b>	>99%, <b>82%</b>	>99%, <b>76%</b>		
12 CuCN	50%, <b>0%</b>	>99%, <b>79%</b>			
13 CuSPh	>99%, <b>10%</b>	97%, <b>65%</b>			

<sup>a</sup>Conversión, ee. <sup>b</sup>Cu(naftanato)<sub>2</sub>. <sup>c</sup>CuTC: cobre(I) tiofen-2-carboxilato.

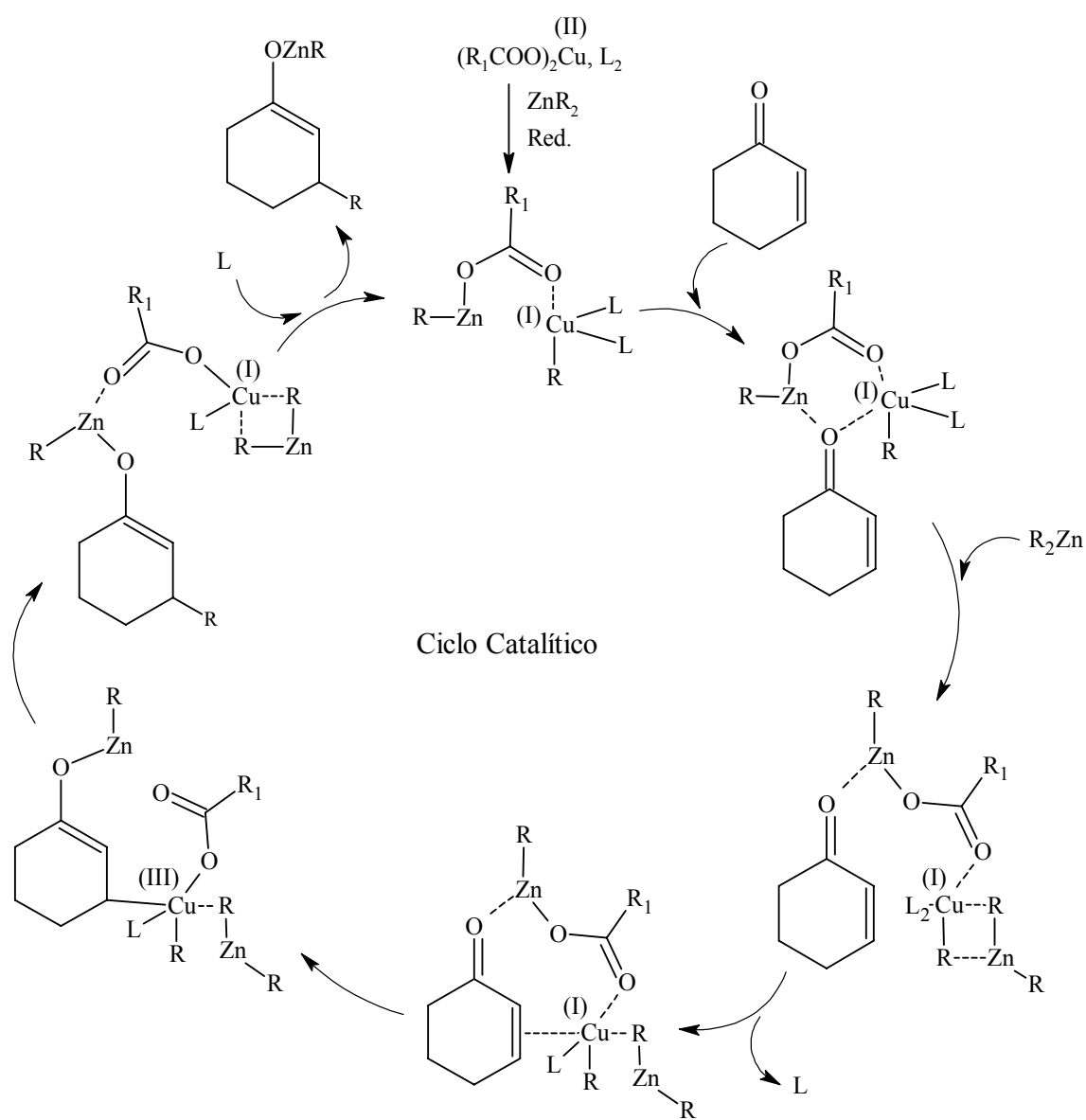
Los resultados obtenidos por Alexakis y colaboradores fueron los siguientes:

- Los disolventes THF y EtOAc presentan selectividades enantioméricas muy altas, pero la velocidad de reacción es muy lenta.
- Otras sales de carboxilatos de Cu presentan una mejor eficiencia que el Cu(OTf)<sub>2</sub>.

Los disolventes ideales para las adiciones deben de ser de baja polaridad y baja basicidad de Lewis, como: tolueno, diclorometano y éter etílico, mientras que el THF y el acetonitrilo no lo son,<sup>14</sup> por ser polares, ya que éstos llegan a coordinarse con el Cu haciendo que la reacción sea lenta. Alexakis y colaboradores demostraron que con THF se obtienen ee altos pero con el inconveniente de que la reacción requiere de más tiempo.

### 3.6 Ciclo catalítico

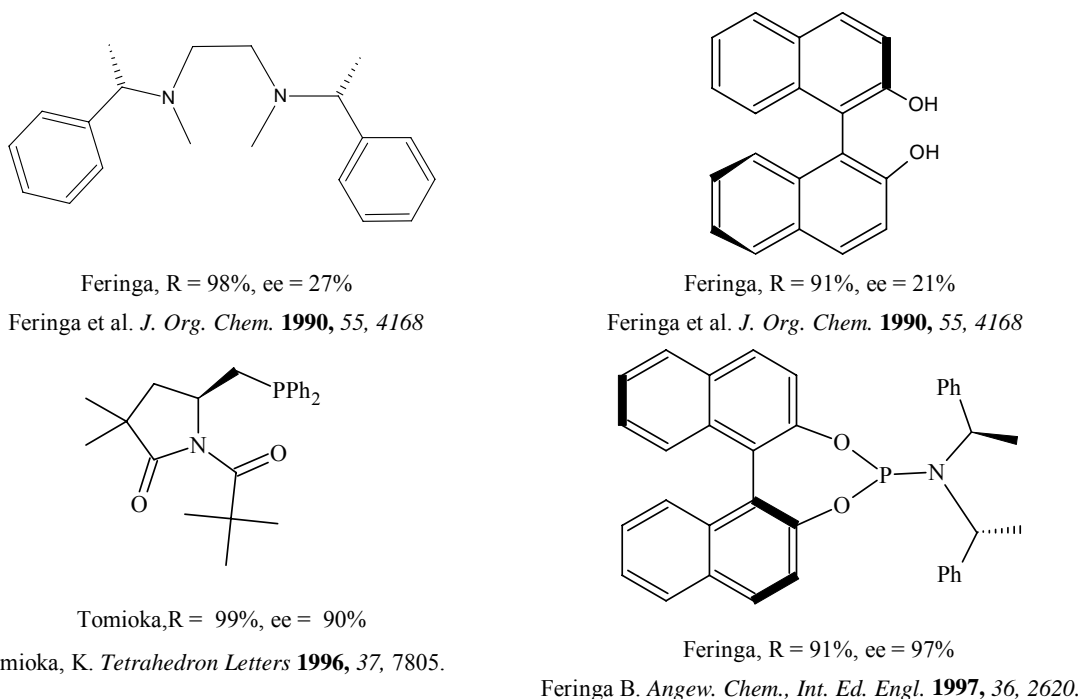
Se han propuesto varios ciclos catalíticos para la adición conjugada asimétrica 1,4. Un ciclo catalítico propuesto para esta investigación es el que se muestra en el esquema 10.<sup>11,13,15</sup> En el esquema se observa que un grupo alquilo del dialquílzinc se transfiere al complejo quiral de cobre, que posteriormente se adiciona enantioselectivamente a la 2-ciclohexen-1-ona.



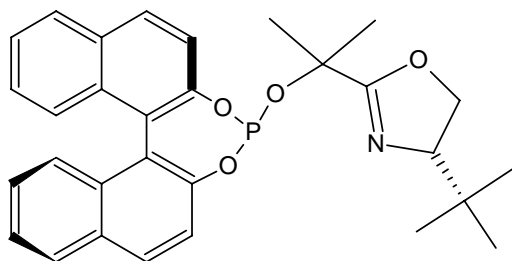


### 3.7 Ligantes

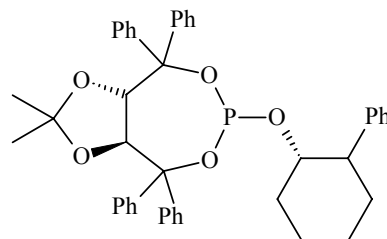
En la literatura se encuentran reportados una gran variedad de ligantes basados en aminas, diaminas, éteres, tioles y los más recientes, que en su gran mayoría contienen fósforo como: fosfonitas, fosfitas y fosforoamiditas (Figura 2 y 3). Los ligantes fosforados se unen al cobre (I) a través del átomo de fósforo. Los ligantes tienen las características de ser de gran tamaño, poseer centros estereogénicos y contener heteroátomos capaces de coordinarse con metales de transición. Estas características hacen que los ligantes cuando estén unidos al metal, permitan una adición enantioselectiva a los sustratos, esto debido al acomodo de los ligantes y el impedimento estérico. Los ligantes que se van a sintetizar en esta investigación son nuevos, fosfonamidas, ya que el átomo de fósforo se encuentra unido a dos átomos de nitrógeno vecinales y uno de oxígeno, por lo que se estudiarán sus efectos como ligantes en las reacciones catalizadas con cobre (Figura 4).



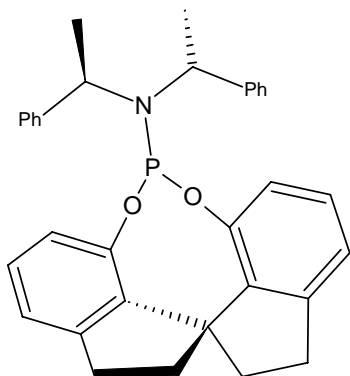
**Figura 2.** (R = rendimiento, ee = exceso enantiomérico)



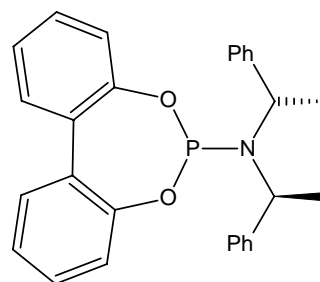
Pfaltz, R = 96%, ee = 90%  
Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 50, 1431.



Alexakis, R = 95%, ee = 96%  
Alexakis, A. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 7869

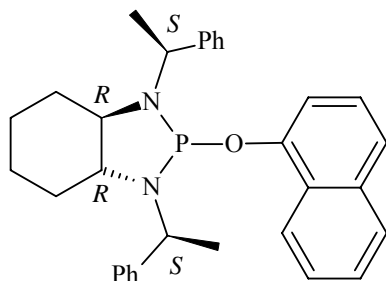


Zhou, R = 95%, ee = 97%  
Zhou et al. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1582

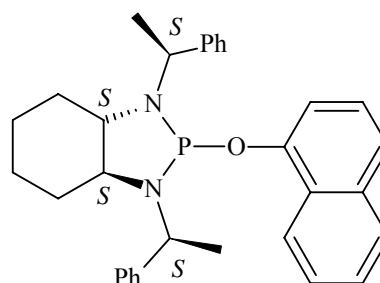


Alexakis, R = 99%, ee = 94%  
Alexakis et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5262

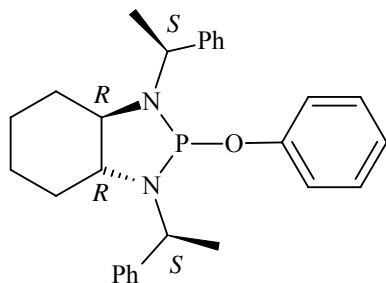
**Figura 3.** (R = rendimiento, ee = exceso enantiomérico)



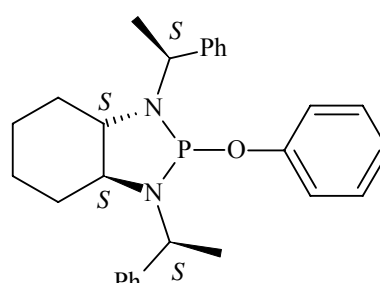
(R)-L1



(S)-L2



(R)-L3



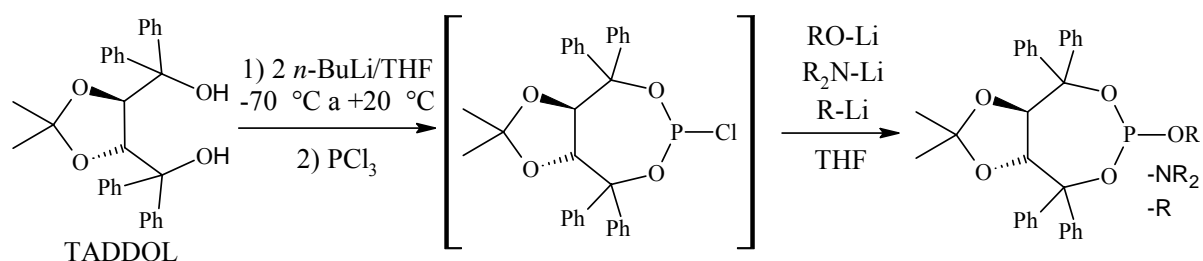
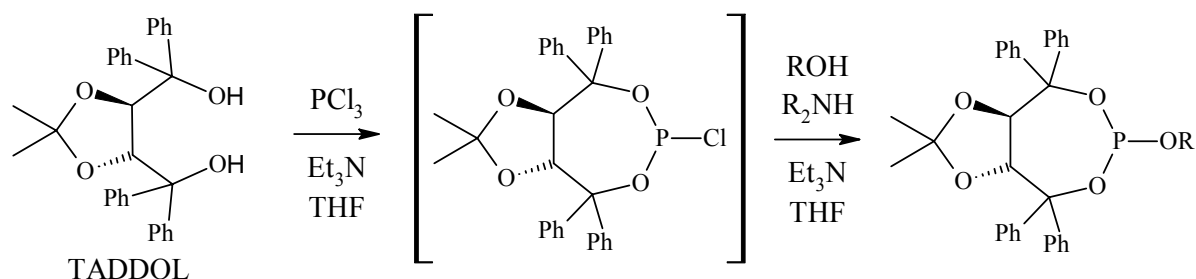
(S)-L4

**Figura 4.**

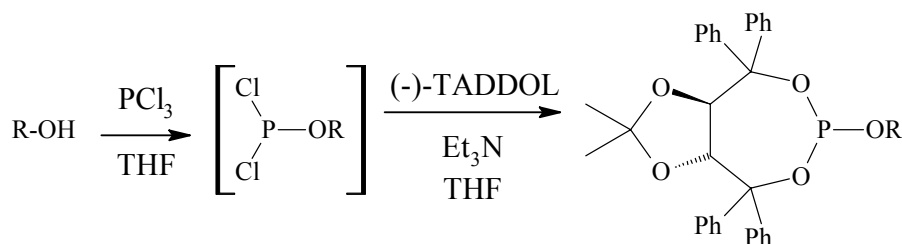
### 3.8 Síntesis de los ligantes

#### 3.8.1 Fosfonitas

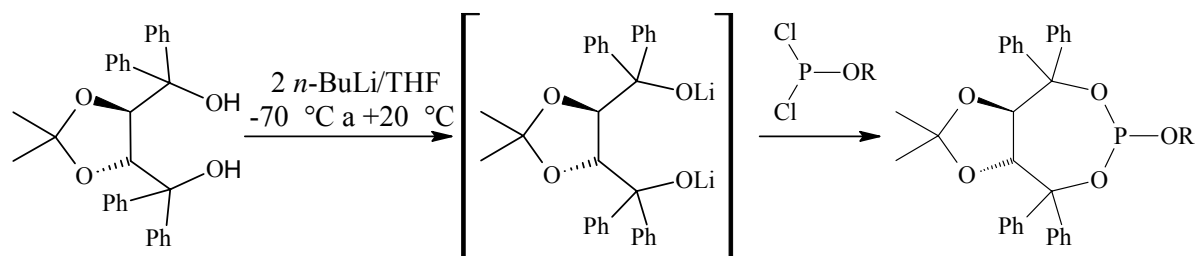
En la literatura se encuentran reportados varios métodos de síntesis de ligantes. Alexakis y colaboradores reportan 4 diferentes formas de sintetizar ligantes conteniendo fósforo y heteroátomos.<sup>18</sup> En estos métodos utilizan el TADDOL para ilustrar las síntesis. El primer método se puede hacer de dos formas, una (Método A1) es formar el intermediario TADDOL-P-Cl en presencia de Et<sub>3</sub>N para atrapar el HCl liberado, en seguida se adiciona el alcohol o amina (Esquema 11). La otra (método A2), consiste en formar alcoholatos en lugar de los alcoholes libres. Se forma el TADDOL bis(litio) alcoholato y se adiciona PCl<sub>3</sub>. En un matraz diferente se prepara un alcoholato de litio, un amiduro de litio o un organolitio y se le adiciona al intermediario TADDOL-P-Cl. Este método evita la formación de cloruro de trietil amonio, que es difícil de separar (Esquema 12).<sup>18</sup>



El método B se utiliza para alcoholes grandes, se hace reaccionar un equivalente del alcohol con  $\text{PCl}_3$ , posteriormente se adiciona el (-)-TADDOL en  $\text{Et}_3\text{N}$  para formar el ligante (Esquema 13). El método C consiste en formar los alcoholatos de bis(litio), posteriormente se adiciona un compuesto  $\text{R-PCl}_2$  para obtener los ligantes (Esquema 14).



**Esquema 13.**

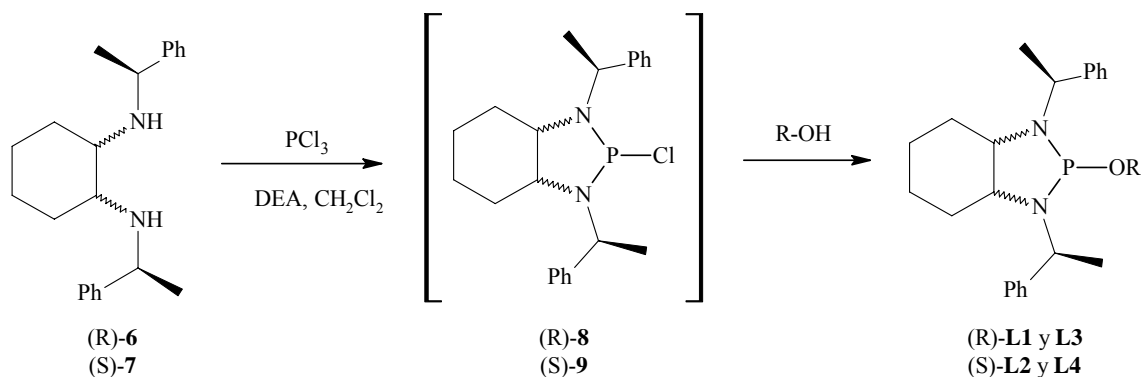


**Esquema 14.**

### 3.8.2 Fosfonamidas

La mayoría de los ligantes reportados en la literatura contienen dos átomos de oxígeno y uno de nitrógeno, o tres de oxígenos unidos directamente al fósforo. Los ligantes que están formados por dos enlaces de nitrógeno unidos al fósforo y uno de oxígeno se llaman fosfonamidas. Anaya y colaboradores,<sup>17</sup> describen un método para formar fosfonamidas con el fin de determinar la pureza enantiomérica de alcoholes quirales. La reacción se lleva a cabo en un tubo de RMN, se coloca la *trans*-1,2-diamina enantioméricamente pura y se adiciona  $\text{PCl}_3$  y se utiliza como base la dietil anilina (DEA),

posteriormente se adiciona el alcohol, para formar la fosfonamida (Esquema 15). La reacción se sigue por medio de RMN de  $^{31}\text{P}$ .



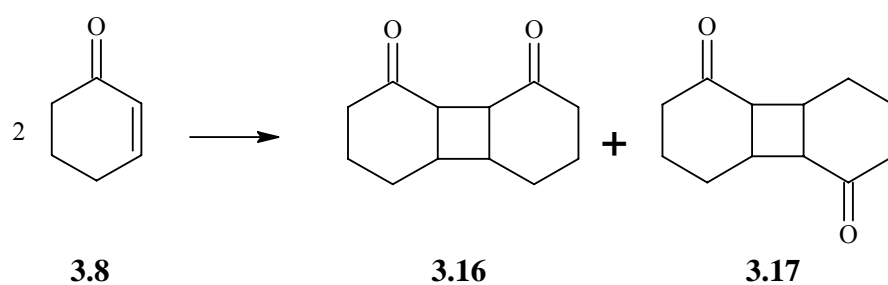
**Esquema 15.**

Esta metodología es muy interesante por que el tiempo de reacción es muy pequeño, 30 min y la conversión es muy alta.

### 3.9 Otros subproductos de la adición asimétrica conjugada 1,4 tipo Michael catalizada.

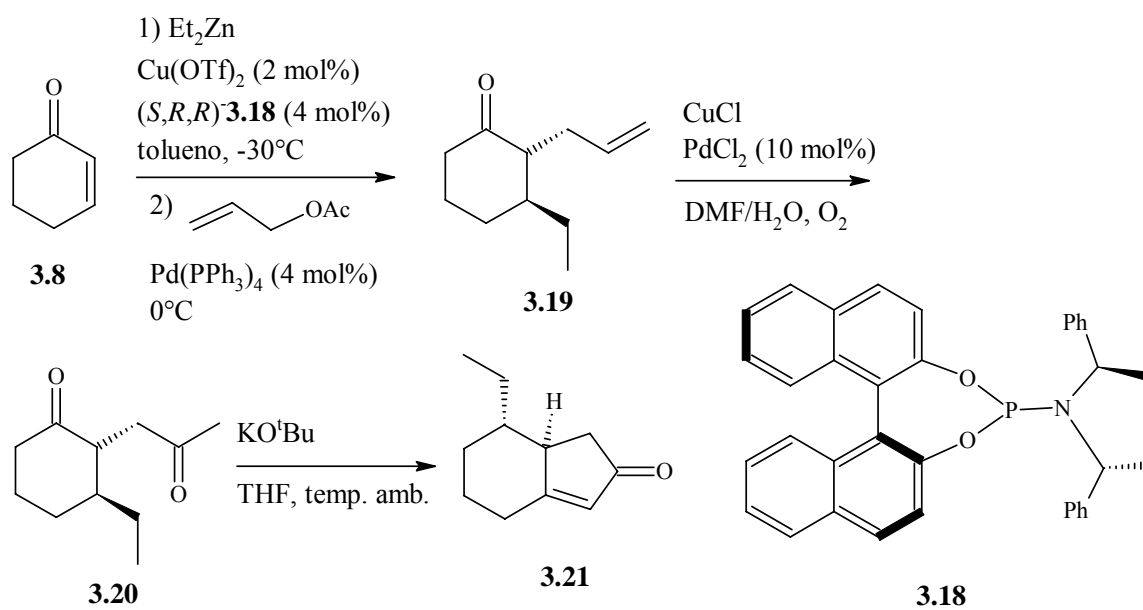
En la literatura se encuentran reportados varias reacciones de adición asimétrica 1,4, donde se obtienen subproductos debido a la dimerización de la materia prima, formando anillos; también se encuentran reportadas reacciones donde posterior a la adición 1,4 insertan un electrófilo, dando así a un nuevo centro estereogénico con la opción de llevar a cabo una condensación aldólica.

Trabajos acerca de la dimerización son los reportados por Mubarak y colaboradores,<sup>24</sup> forman dímeros a partir de la electroreducción de la 2-ciclohexen-1-ona, para formar los dímeros **3.16** y **3.17** (Esquema 16).



**Esquema 16**

Feringa y colaboradores,<sup>25</sup> reportaron la ciclación y condensación aldólica de la 2-ciclohexen-1-ona con moléculas funcionalizadas capaces de llevar a cabo la ciclación, reportan ee entre 84 y 97 % y rendimientos entre el 42 y 62% (Esquema 17).



**Esquema 17**