

# Catalizadores Enantioselectivos con el Metal como Única Fuente de Quiralidad

Ricardo Rodríguez Martínez

Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea–ISQCH

Universidad de Zaragoza–CSIC

Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, Spain

`riromar@unizar.es`

*Premio a la Investigación de la Academia 2018. Sección de Químicas*

## Abstract

The recent advances in asymmetric catalysis are based on a new class of chiral catalysts in which the octahedral metal center constitutes the exclusive source of chirality. The enantiopure complexes are synthetically accessible and configurationally stable. Moreover, the observed excellent level of chiral induction and its origin make appealing and more than promising the use of this type of complexes in a number of catalytic asymmetric processes.

## 1. Introducción

La síntesis de compuestos quirales enantiopuros es una tarea fundamental en la química actual con importantes implicaciones industriales<sup>1</sup> y académicas.<sup>2</sup> Es bien conocido que gran parte de las funciones biológicas se producen a través del reconocimiento molecular.<sup>3</sup> En muchas ocasiones, sólo uno de los dos enantiómeros de un compuesto puede interaccionar con un receptor biológico dando así la actividad biológica deseada.

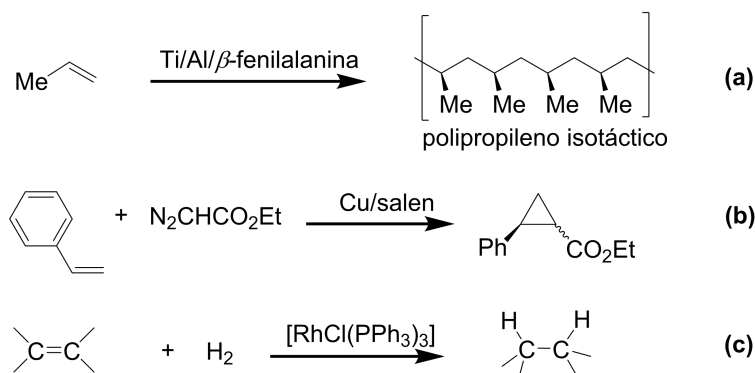
El conocimiento de que los dos enantiómeros de un compuesto quiral pueden tener actividades biológicas muy diferentes, se puso de manifiesto, por ejemplo, con el desastre que causó la talidomida en los años sesenta,<sup>4</sup> o el menos conocido del fármaco perhexilina.<sup>5</sup> Este fármaco fue utilizado en el tratamiento de arritmias cardiacas y, en los años ochenta, causó

decenas de muertes por acumulación del enantiómero que se metaboliza más lentamente. Estos hechos hacen cada vez más intensa la presión del mercado y de la normativa de las administraciones, tanto europea (Agencia Europea de Medicamentos, EMEA) como norteamericana (Food and Drug Administration, FDA), sobre industrias tales como la farmacéutica, la agroquímica o la de aromas y fragancias, para la preparación de compuestos homoquirales. En 2006, el 80 % de los medicamentos, con principios activos de bajo peso molecular, aprobados por la FDA eran quirales y, de ellos, el 75 % se comercializó en forma enantiopura.<sup>6a,b</sup> Además, según Global Industry Analysts (GIA), se prevé que, en el año 2020, el 95 % de los fármacos nuevos sean quirales.<sup>6c</sup>

La síntesis asimétrica proporciona los métodos necesarios para acceder a compuestos quirales enantioenriquecidos. En particular, la catálisis asimétrica, permite convertir sustratos proquirales en productos quirales mediante el empleo de catalizadores asimétricos. Con una pequeña cantidad de un catalizador quiral se pueden obtener grandes cantidades de materiales ópticamente activos, naturales o no, con una eficiencia en la multiplicación de la quiralidad, teóricamente infinita, que en la práctica puede ser muy elevada. Además, la ingeniería molecular que implican estos procesos supone un reto cuya solución satisfactoria requiere una combinación de habilidades sintéticas, conocimientos mecanicísticos e intuición química.

Dentro de las distintas aproximaciones para llevar a cabo la catálisis asimétrica (véase la biocatálisis<sup>3, 7</sup> y la organocatálisis<sup>8</sup>) una de las mejores se centra en el empleo de compuestos metálicos como catalizadores moleculares.<sup>9</sup> Mediante su empleo como catalizadores se han obtenido resultados espectaculares que los han situado entre los más activos, versátiles y selectivos. Además, el gran número de metales, con su diversa reactividad química, junto con las posibilidades de variación estructural de los ligandos orgánicos, virtualmente ilimitadas, proporciona a la catálisis asimétrica inmensas posibilidades. Por otra parte, estos catalizadores se han aplicado con éxito a procesos industriales que, en general, afectan a productos de la química fina, productos de alto valor añadido, manejados en tonelajes pequeños o medios. Actualmente, existen procesos bien implantados en las industrias farmacéutica y agroquímica.<sup>10</sup> Desde una perspectiva más académica, los esfuerzos están centrados en incorporar nuevas reacciones, desarrollar las ya establecidas y elucidar los mecanismos de los diferentes sistemas catalíticos implicados, de manera que el conocimiento de los modelos estereoquímicos propuestos nos permita predecir los resultados.

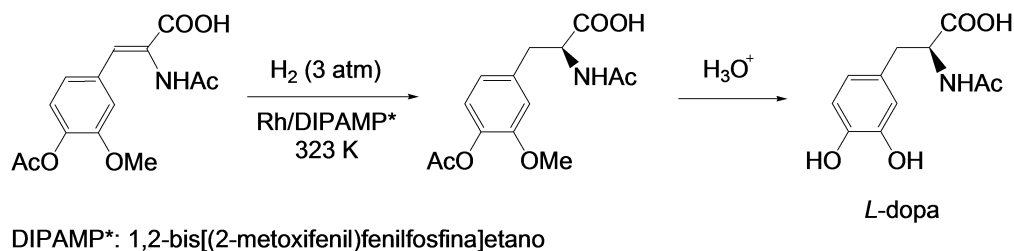
Los primeros procesos asimétricos catalizados por metales de transición se publicaron a principios de los años 60 del siglo pasado. Natta<sup>11</sup> (Esquema 1a) llevó a cabo la polimerización asimétrica de propileno empleando compuestos quirales de aluminio o titanio con  $\beta$ -fenilalanina. En 1966, Nozaki y Noyori describieron la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo (Esquema 1b) catalizada por complejos de cobre-salen, aunque con bajos excesos enantioméricos.<sup>12</sup> Sin embargo, se considera que el origen de la catálisis asimétrica se encuentra en la publicación que recoge los resultados obtenidos por Wilkinson y colaboradores sobre la hidrogenación de alquenos catalizada por el complejo de rodio  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (Esquema 1c).<sup>13</sup> Aunque se trata de un proceso no asimétrico, inspirados en él se llevaron a cabo los primeros trabajos de catálisis asimétrica de forma sistemática.<sup>14</sup>



Esquema 1: Primeros ejemplos de catálisis asimétrica por complejos de metales de transición

Un hito crucial en este área fue el desarrollo, en 1972 por el grupo de Knowles,<sup>15</sup> de un método para la síntesis industrial de *L*-dopa, un aminoácido eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En el Esquema 2 se recoge la etapa clave de su preparación que es la hidrogenación de un doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , catalizada por un complejo de rodio con una difosfina quiral. Este logro supuso un ejemplo paradigmático de cómo un conocimiento básico cristalizó, en unos pocos años, en una aplicación comercial.

Durante los años siguientes se sucedió un desarrollo explosivo que, además de ampliar el tipo de sustratos y catalizadores en los procesos de hidrogenación asimétrica, fue incorporando una gran variedad de nuevos procesos orgánicos. Partiendo del principio de que a todo proceso orgánico que dé lugar a productos con algún elemento estereogénico se le puede aplicar una versión catalítica asimétrica, hoy en día son numerosos los tipos de reacciones

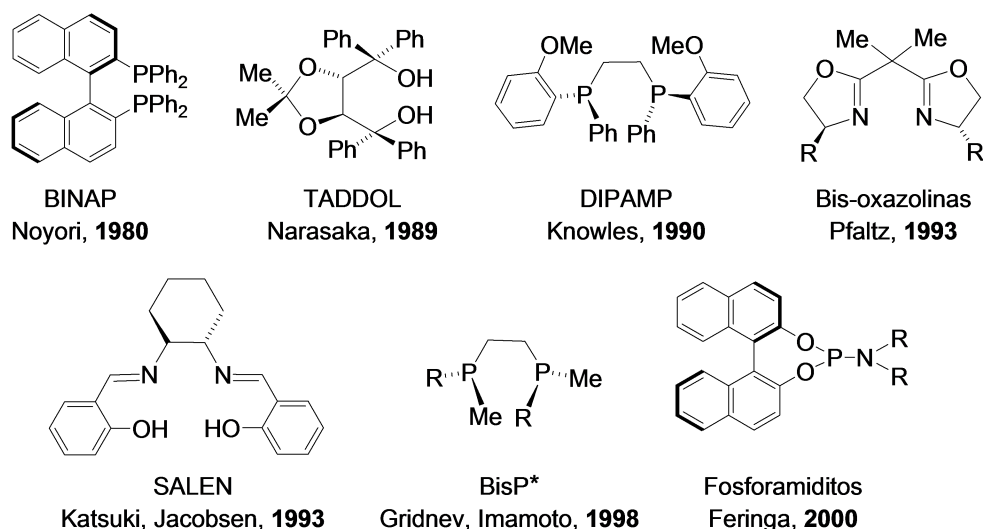


Esquema 2: Síntesis de *L*-dopa

orgánicas para los que se ha ensayado una versión catalítica enantioselectiva, si bien con niveles de éxito variables. La escala incluye desde procesos no ensayados o que distan mucho de producir resultados óptimos hasta sistemas “chemoenzimáticos”, calificativo empleado para poner de manifiesto que han alcanzado eficacia y selectividades comparables a las de los procesos enzimáticos biológicos. Es importante mencionar que el trabajo llevado a cabo en este área fue reconocido con la concesión del Premio Nobel de Química del año 2001 a tres de los pioneros en catálisis asimétrica: Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless y William S. Knowles.<sup>16</sup>

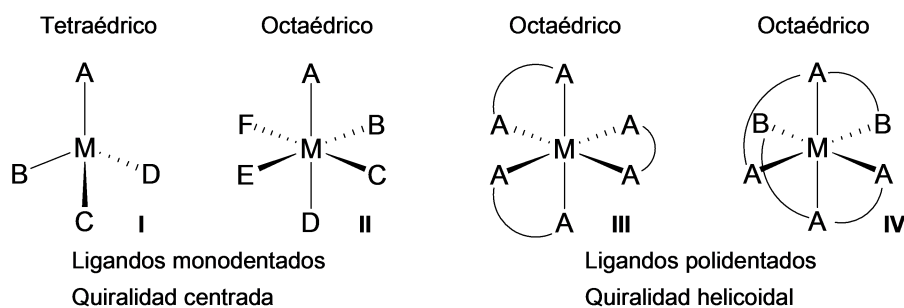
Con una amplia generalidad, la estrategia para sintetizar un catalizador metálico asimétrico consiste en rodear la esfera del metal con un ligando quiral enantiopuro que actuará como fuente de quiralidad. Estos ligandos pueden contener quiralidad centrada, plana y axial. De hecho, se ha sintetizado una gran cantidad de compuestos orgánicos enantiopuros con capacidad para coordinarse a metales. Como ejemplos relevantes, se recogen en el Esquema 3 algunos ligandos enantiopuros con diferentes grupos funcionales por su especial significación en diversos procesos catalíticos.<sup>17</sup>

Otra vía, prácticamente inexplorada, en el diseño de complejos catalíticamente activos es aquella en la que el átomo metálico, en sí mismo, es un centro quiral. En estos casos, aunque los ligandos no portan información quiral propia, la disposición de los mismos alrededor del metal dan lugar a complejos quirales. Werner, hace más de un siglo, propuso y constató por primera vez en 1911,<sup>18</sup> que complejos metálicos con entorno octaédrico o tetraédrico podrían disponerse en estructuras quirales. En el Esquema 4, se muestra cómo complejos con geometría tetraédrica **I** u octaédrica **II** con quiralidad centrada en el metal se pueden obtener utilizando ligandos monodentados no quirales. Asimismo, la disposición de ligandos polidentados no quirales alrededor del metal da lugar a complejos metálicos quirales **III** o **IV**, en donde la quiralidad resulta del sentido de giro de la hélice definida



Esquema 3: Algunos ligandos quirales relevantes

por los dos ligandos, a derechas ( $\Delta$ ) o a izquierdas ( $\Lambda$ ).<sup>19</sup>



Esquema 4: Geometrías y ligandos en complejos quirales

Como se ha comentado anteriormente, el inicio y desarrollo de la catálisis enantioselectiva tiene su origen en el diseño y síntesis de ligandos enantiopuros, principalmente provenientes de derivados de moléculas naturales. En este caso, el ligando enantiopuro es por tanto el que genera, a través de su coordinación al metal, el entorno asimétrico donde se lleva a cabo la reacción enantioselectiva. Sin embargo, desde una perspectiva conceptualmente diferente, resulta atractivo y novedoso afrontar el diseño de un entorno asimétrico alrededor de un centro metálico quiral. De este modo, se puede utilizar cualquier ligando aquiral con múltiples grupos funcionales, que se coordinará al metal según su plantilla

geométrica, tetraédrica u octaédrica. Además, la propia geometría del metal propiciará y dotará de rigidez al entorno asimétrico formado en el que se llevará a cabo la catálisis.

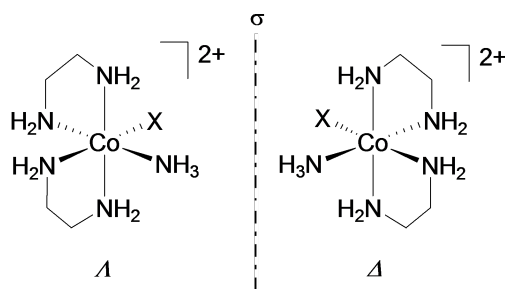
La escasez de ejemplos de catalizadores metálicos en los que el metal es el único centro estereogénico es debida a la dificultad de su obtención de forma enantiopura: i) hay que llevar a cabo con éxito una etapa de resolución óptica en el metal, lo que en muchas ocasiones es una tarea difícil y laboriosa, ii) la configuración en el metal tiene que ser estable a la vez que, simultáneamente, iii) en su esfera de coordinación deben existir posiciones de coordinación lábiles (al menos una) que sean accesibles a los reactivos catalíticos. Estos requerimientos hacen que el diseño y preparación de este tipo de catalizadores constituya un difícil reto.

## 2. Catalizadores octaédricos con quiralidad helicoidal

Hasta la fecha, los complejos prototipo con quiralidad exclusiva en el metal implican especies octaédricas de Co(III), Rh(III), Ir(III) y Ru(II) con ligandos aquirales bis quelato nitrógeno-nitrógeno o carbono-nitrógeno. La coordinación de dos ligandos quelato en especies octaédricas parece que proporciona a los complejos metálicos una estabilidad de la configuración del centro metálico que no se ve significativamente afectada ni a lo largo del proceso de resolución ni en su actuación como catalizadores.

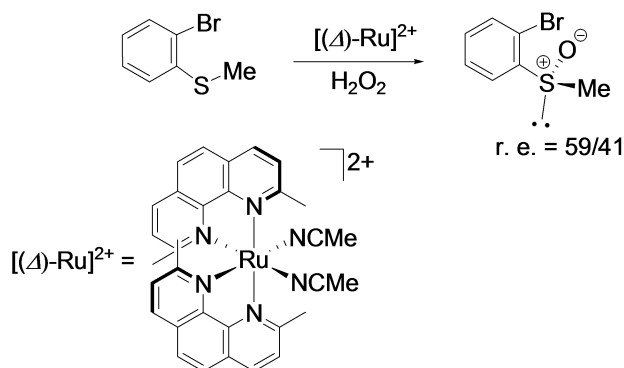
La primera resolución de un complejo metálico quiral de este tipo en sus dos enantiómeros lambda ( $\Lambda$ ) y delta ( $\Delta$ ), según si el sentido de giro de la hélice que describen los ligandos quelato sea hacia la izquierda o hacia la derecha respectivamente, fue publicada por Werner en 1911. En el complejo que se resolvió, el centro metálico es un átomo de Co(III) y los dos ligandos quelato son etilendiamina.<sup>18</sup> Un grupo amino y un anión halogenuro ( $X^- = Cl^-, Br^-$ ) completan la esfera de coordinación del metal (Esquema 5). La resolución se llevó a cabo mediante una reacción de precipitación con la sal quiral 3-bromo-9-canforsulfonato de plata y, la distinta solubilidad en el medio de reacción de los diastereómeros formados permitió su separación física por filtración.

Sin embargo, la aplicación de complejos metálicos enantiopuros con ligandos no quirales como catalizadores en procesos asimétricos no se produjo hasta casi 100 años más tarde. En el año 2003, Fontecave y colaboradores<sup>20</sup> resolvieron el compuesto de rutenio  $[Ru(dmp)_2(MeCN)_2]^{2+}$ , donde dmp es el ligando bidentado aquiral 2,3-dimetil-1,10-fenantrolina. Para la separación de los enantiómeros  $\Lambda$  y  $\Delta$  se utilizó el anión quiral ( $\Lambda$ )-



Esquema 5: Complejo metálico octaédrico resuelto por Werner en 1911

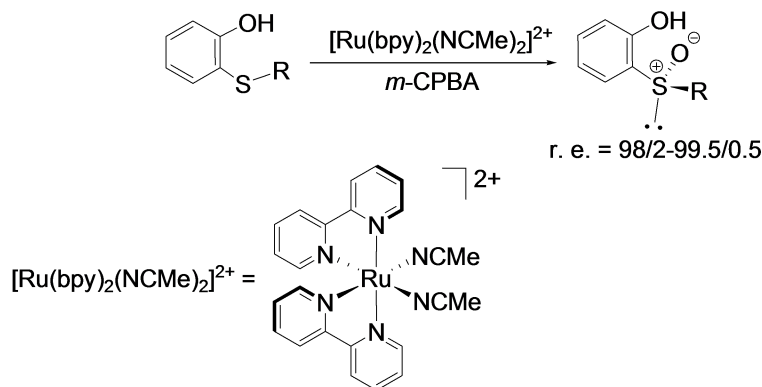
Trisphat. La precipitación selectiva de uno de los dos diastereómeros formados permitió la obtención del complejo metálico en forma enantiopura. Para comprobar la efectividad de la resolución, utilizaron sales del isómero ( $\Delta$ )-Ru en la reacción catalítica de oxidación de derivados de tioéteres que, en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dan lugar a la formación de sulfóxidos quirales (Esquema 6). La mejor relación enantiomérica, 59/41, se alcanzó cuando el sustrato azufrado de partida era 2-bromotioanisol. A pesar de los bajos valores de enantioselectividad obtenidos, este ejemplo demuestra por primera vez que la “información” quiral alrededor de un centro metálico con ligandos aquirales puede ser catalíticamente transferida a los productos de un proceso orgánico.



Esquema 6: Oxidación enantioselectiva de 2-bromotioanisol

Más recientemente, en el año 2015, Ye y colaboradores<sup>21</sup> también emplearon esta estrategia en la obtención de sulfóxidos quirales (Esquema 7). En este caso, un tioéter proquiral se coordina al átomo de rutenio del precursor catalítico  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (bpy = 2,2'-bipiridina) preparado de forma enantiopura a partir de los complejos

$[(\Lambda/\Delta)\text{-Ru}(\text{bpy})_2(\text{Py})_2][(\text{L}/\text{D})\text{-tartrato}]$ .<sup>22</sup> La posterior oxidación enantioselectiva con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) genera el correspondiente sulfóxido quiral que, en disoluciones de acetonitrilo que contienen ácido trifluoroacético, es liberado de la esfera de coordinación regenerando el catalizador. Con este método se obtuvieron relaciones enantioméricas entre 98/2 y 99,5/0,5. Además, se comprobó que la configuración del metal permanecía inalterada a lo largo de todo el proceso y que el complejo de rutenio podía reutilizarse con similar eficacia.



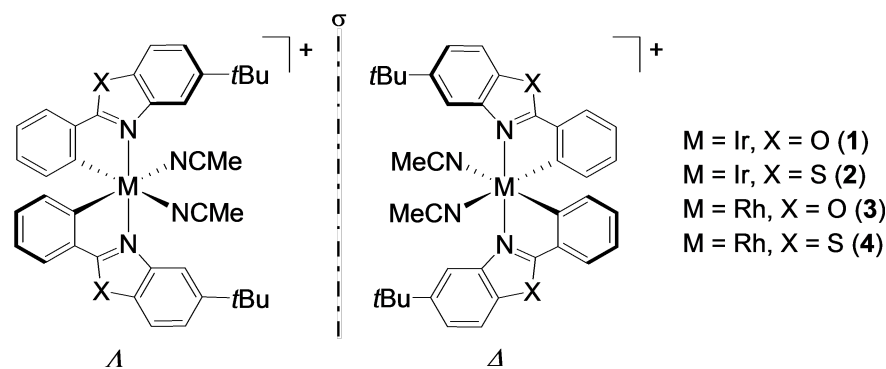
Esquema 7: Oxidación enantioselectiva de tioéteres

## 2.1 Catalizadores de iridio(III) y rodio(III) quirales

El primer estudio sistemático y programado sobre catalizadores en los que el metal es la fuente de quiralidad es llevado a cabo por Meggers y colaboradores. Este estudio, principalmente, se basa en la preparación complejos de Rh(III) e Ir(III) ciclometalados con geometría octaédrica, en el que dos ligandos bidentados monoaniónicos ( $\text{C}^{\wedge}\text{N}$ ) ocupan cuatro de las seis posiciones de coordinación del átomo metálico (Esquema 8). Debido a una fuerte preferencia por una configuración nitrógeno *trans* a nitrógeno, los ligandos ciclometalados se unen al núcleo metálico con una perfecta selectividad dando lugar a metalaciclos de cinco miembros que conferirán de una gran estabilidad al complejo metálico.<sup>23</sup>

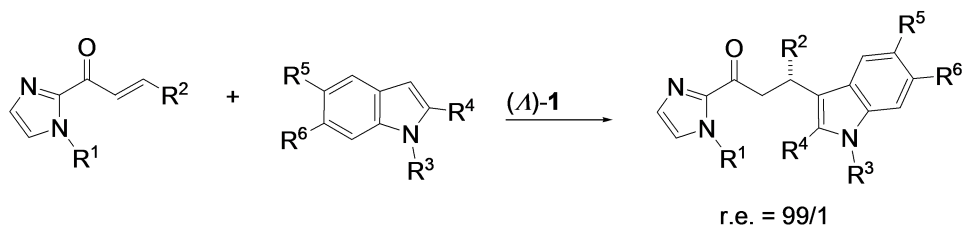
En Febrero de 2014, Meggers comunicó la resolución del compuesto **1**, que contiene dos ligandos quelato 5-*tert*-butil-2-fenilbenzoxazol (Esquema 8), empleando saliciloxazolinas como auxiliar quiral.<sup>24</sup> En este trabajo, los autores demostraron que las dos moléculas de





Esquema 8: Compuestos de iridio y rodio con ligandos acetonitrilo lábiles

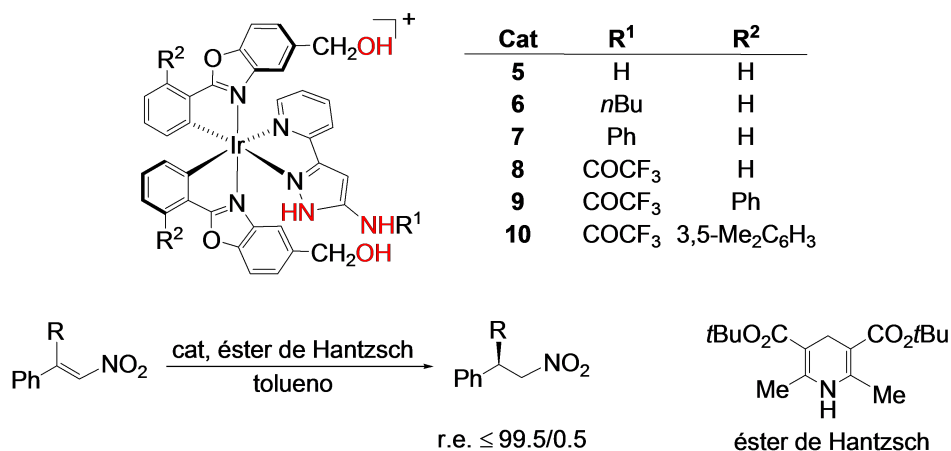
acetonitrilo presentes en el complejo **1** pueden ser sustituidas por 2-acilimidazoles  $\alpha, \beta$ -insaturados, como primer paso de la reacción catalítica de Friedel-Crafts de indoles que se muestra en el Esquema 9. Con cargas de catalizador entre 0.25 y 2.0 mol %, se obtienen rendimientos del 75-99 % y se alcanzan relaciones enantioméricas entre 95/5 y 99/1 en los productos.



Esquema 9: Reacción de Friedel-Crafts catalizada por (A)-1

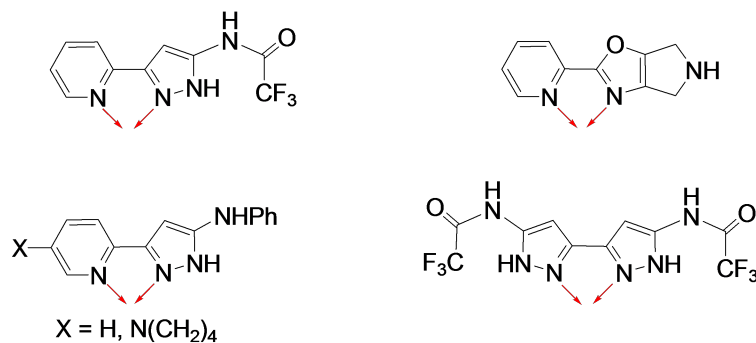
Como continuación de este trabajo, se resolvieron e incorporaron como precursores catalíticos, el compuesto de iridio **2**, en el que los grupos fenilbenzoxazol de **1** se han sustituido por grupos fenilbenzotiazol,<sup>25a</sup> y los dos complejos homólogos de rodio **3**<sup>25b</sup> y **4**<sup>25c</sup> (Esquema 8). Asimismo, se amplió esta familia de compuestos enantiopuros preparando y resolviendo complejos bis-acetonitrilo de Rh(III) e Ir(III) con ligandos quelato C<sup>^</sup>N derivados de los anteriores mediante la incorporación de distintos sustituyentes.<sup>26</sup>

Paralelamente, Meggers y Gong comunicaron la resolución estereoquímica de un grupo de compuestos de Ir(III) relacionados con los compuestos anteriores.<sup>27</sup> Los nuevos complejos, actuando como ácidos de Brønsted, son capaces de catalizar la transferencia de hidrógeno desde el éster de Hantzsch a nitroalquenos y, en condiciones suaves (293 K), con



Esquema 10: Compuestos de iridio ácidos de Brønsted

cargas de catalizador bajas ( $\leq 0.1$  mol %), alcanzan relaciones enantioméricas superiores a 99,5/0,5 (Esquema 10). Se trata de complejos saturados, sin vacantes de coordinación, por lo que su actuación catalítica como ácidos de Lewis está muy dificultada. Sin embargo, en la segunda esfera de coordinación del metal, disponen de cuatro protones (dos grupos NH y dos grupos OH) con acidez suficiente para activar electrófilos mediante interacciones del tipo de enlace de hidrógeno. Con estos compuestos como referencia, Meggers *et al.* diseñaron nuevos complejos de rodio e iridio con configuración  $\Lambda$  o  $\Delta$  que incorporan un ligando quelato adicional N<sup>N</sup> con grupos funcionales NH en su estructura (Esquema 11). La presencia de estos últimos posibilita la actuación de estos complejos como catalizadores ácido de Brønsted enantioselectivos.



Esquema 11: Ligandos quelato con grupos NH

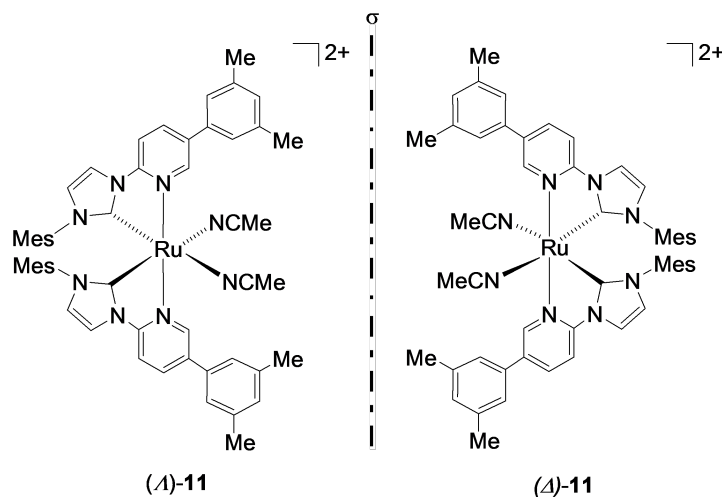
De los dos trabajos pioneros a los que nos acabamos de referir, el primero de ellos describe la resolución del complejo de iridio **1** (Esquema 8) y su aplicación como catalizador ácido de Lewis,<sup>24</sup> mientras que el segundo reporta la preparación y resolución de la familia de ácidos de Brønsted **5-10** (Esquema 10) y su eficiencia como catalizadores en reacciones de transferencia de hidrógeno enantioselectiva.<sup>27</sup> Estos dos trabajos, junto con sus extensiones a rodio y a otros ligandos relacionados, inauguran una nueva etapa en catálisis asimétrica en la que se demuestra la extraordinaria eficiencia que en la transferencia de quiralidad puede desempeñar un complejo metálico en el que la fuente de quiralidad reside exclusivamente en el metal, con todos los ligandos de su esfera de coordinación aquirales.

Entre otros procesos, estos catalizadores se han aplicado con éxito en alquilaciones de Friedel-Crafts,<sup>24,25c,28</sup> adiciones de Michael,<sup>25c,28,29a,ba</sup> diversas reacciones de cicloadición,<sup>30</sup> alquilaciones de diferentes sustratos,<sup>26b</sup> reacciones de alquilación,<sup>25a,31</sup>  $\alpha$ -fluoración de 2-acilimidazoles,<sup>32</sup>  $\alpha$ -aminaciones,<sup>25c,31c,33</sup> o reacciones de tres componentes.<sup>34</sup> Aunque la mayor parte de los trabajos corresponden a los grupos de Meggers y Gong, se incluyen también tres aportaciones recientes de Kang y colaboradores.<sup>29</sup> Se pueden distinguir dos tipos de reacciones dependiendo de si en el proceso catalítico, junto con la actuación del catalizador como ácido de Lewis, se incorpora o no un ciclo fotoquímico. En general, cuando en la actuación catalítica la misión del catalizador es actuar exclusivamente como ácido de Lewis, los compuestos de rodio dan lugar a mejores resultados que los de iridio, tanto en actividad como en selectividad. Sin embargo, los complejos de iridio ofrecen la ventaja de ser activos en procesos fotoquímicos en los que el catalizador metálico actúa, a la vez, como centro de Lewis y sensibilizador fotoquímico a la luz visible.<sup>25a,35</sup> Para mediar en este último tipo de procesos, los catalizadores de rodio necesitan usualmente la incorporación de un centro fotorredox activo externo.

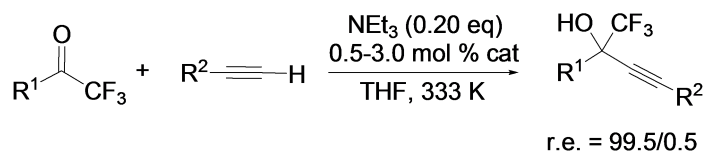
## 2.2 Catalizadores de rutenio(II) quirales

Todas las reacciones catalíticas que se han reseñado son mediadas por un grupo de catalizadores de rodio o iridio con quiralidad en el metal. Muy recientemente, Meggers *et al.* han incorporado compuestos octaédricos de Ru(II) a este grupo. En concreto, se trata de complejos de rutenio(II) (Esquema 12) en los que dos ligandos carbeneo *N*-heterocíclico con un sustituyente 2-piridilo en uno de los nitrógenos se encuentran coordinados al centro metálico. La mezcla racémica del compuesto **11** se ha resuelto empleando saliciloxazolina

como auxiliar quiral.<sup>36</sup>



Esquema 12: Complejos piridil carbeno de Ru(II) **11**



Esquema 13: Alquilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas

El complejo de rutenio **11** es un catalizador eficiente para la alquilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas (Esquema 13). Con cargas de catalizador entre 0.5 y 3.0 mol %, en THF a 333 K y en presencia de 0.2 equivalentes de NEt<sub>3</sub>, se alcanzan conversiones entre 66 y 99 %, con relaciones enantioméricas entre 98/2 y 99,5/0,5, para una amplia variedad de sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>.

### 2.3 Origen de la enantioselectividad

Los impresionantes resultados en estereoselectividad que ha proporcionado la aplicación de los catalizadores empleados por los grupos de Meggers y Gong se deben, sin duda, a las excelentes propiedades stereoelectrónicas que este tipo de compuestos aporta a los procesos catalíticos. En cuanto a las propiedades electrónicas, se han encontrado interacciones CH⋯π entre enlaces CH y anillos aromáticos o interacciones π⋯π entre dos anillos aromáticos,

pero se trata de características particulares que solo se pueden dar entre determinados catalizadores y sustratos. Sin embargo, son más generales algunas características estéricas que se pueden visualizar a partir de datos estructurales obtenidos por difracción de rayos-X sobre monocristales. Estas peculiaridades estéricas afectan a intermedios involucrados en los procesos catalíticos y juegan un papel clave en los resultados estereoquímicos de la catálisis.

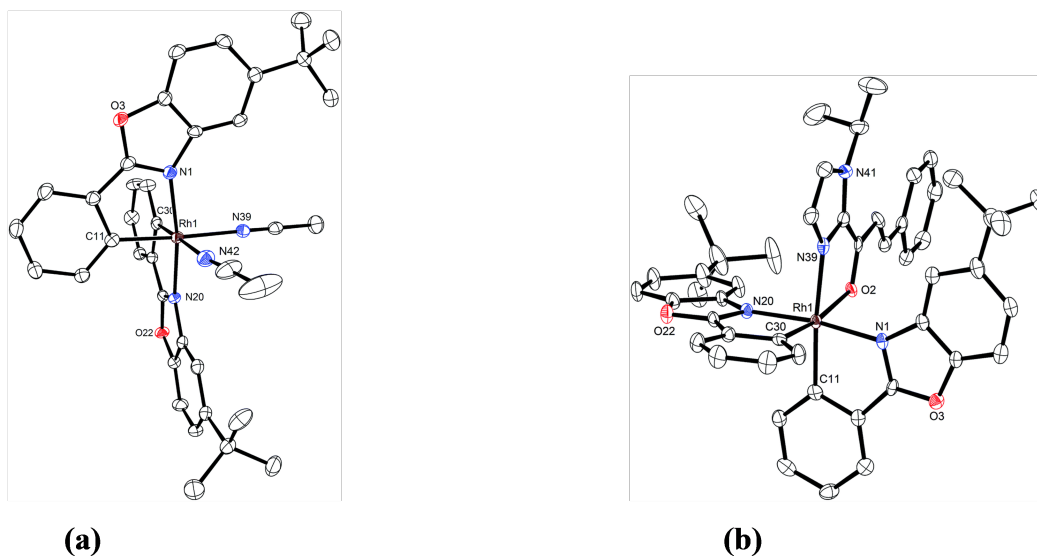


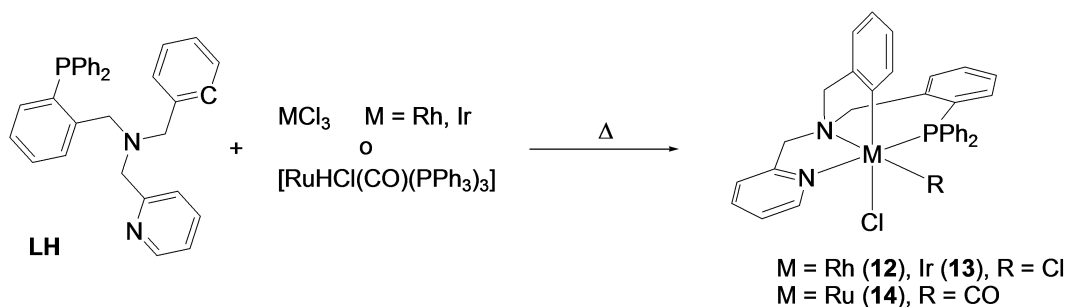
Figura 1: Estructuras moleculares: (a) Cation del precursor catalítico ( $\Delta$ )-3 y (b) Cation catalizador-sustrato derivado del mismo

En la Figura 1a se muestra la estructura molecular del catión del precursor catalítico de rodio  $\Delta$ -3.<sup>25c</sup> Se puede apreciar cómo el impedimento estérico de los dos ligandos quelato está localizado sobre cada uno de los dos ejes metal-acetonitrilo. Por lo tanto, cuando un sustrato catalítico no simétrico sustituya a ligandos acetonitrilo (Figura 1b), una de sus enantiocaras quedará menos accesible a la interacción de otros reactivos.

### 3. Catalizadores octaédricos con quiralidad centrada en el metal

En 2017, nuestro grupo de investigación comunicó el primer sistema catalítico metálico en el que, empleando exclusivamente ligandos aquirales, el complejo octaédrico tiene quira-

lidad centrada en el metal. Para abordar el control estereoquímico de las seis posiciones de coordinación del metal, llevamos a cabo la preparación selectiva de un nuevo tipo de complejos octaédricos quirales de rodio(III), iridio(III)<sup>37</sup> y rutenio(II)<sup>38</sup> que contienen un ligando tetradentado tripodal y dos ligandos cloruro (ligandos cloruro y carbonilo en el caso de rutenio) (Esquema 14). Los átomos de coordinación del ligando tetradentado son dos átomos de nitrógeno, uno de la amina terciaria y el otro de la piridina, un átomo de fósforo proveniente del grupo arilfosfina y un carbono del grupo arilo ciclometalado. Una vez coordinado, las dos posiciones de coordinación restantes se dispondrán mutuamente en *cis*. La ruta sintética es altamente selectiva: sólo se detecta y se aísla un único isómero en el que el fósforo y el átomo de nitrógeno piridínico están mutuamente *trans*. Además, las características del metal y de coordinación de estos ligandos garantizan una alta estabilidad configuracional en el complejo.



Esquema 14: Síntesis de complejos quirales

El estudio de las estructuras moleculares de los compuestos ciclometalados revela una acusada asimetría entre los dos semiespacios que se encuentran por encima y por debajo del triángulo que virtualmente describen el metal y los dos ligandos cloruro, que indica su potencial como precursores catalíticos enantioselectivos (Figura 2). Además, la asimetría de las dos posiciones de coordinación ocupadas por los átomos de cloro hace pensar que cada una de las dos posiciones de coordinación podría tener un comportamiento químico diferente durante los procesos catalíticos.

Este comportamiento químico diferente se pone de manifiesto en la preparación selectiva de complejos solvatados de estequiometría  $[MCl(\kappa_4C, N, N', P-L)(sol)][SbF_6]_n$  en los que se ha comprobado que la influencia y el efecto *trans* juegan un papel fundamental en la reactividad encontrada.<sup>39</sup> Se ha podido constatar que, a partir del complejo dicloruro **12**,

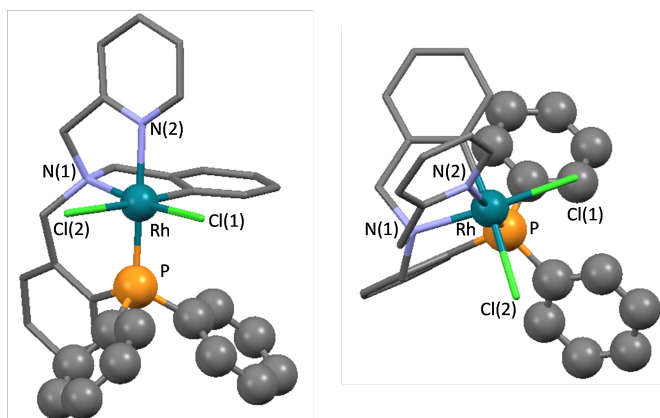
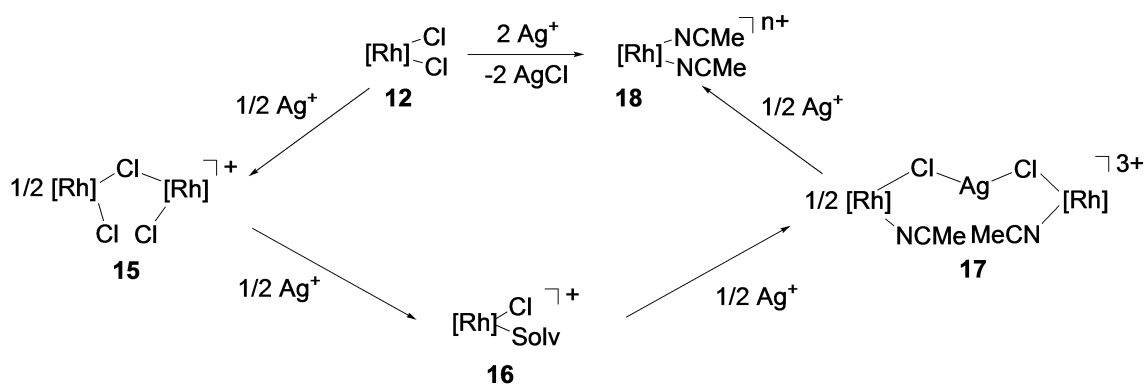


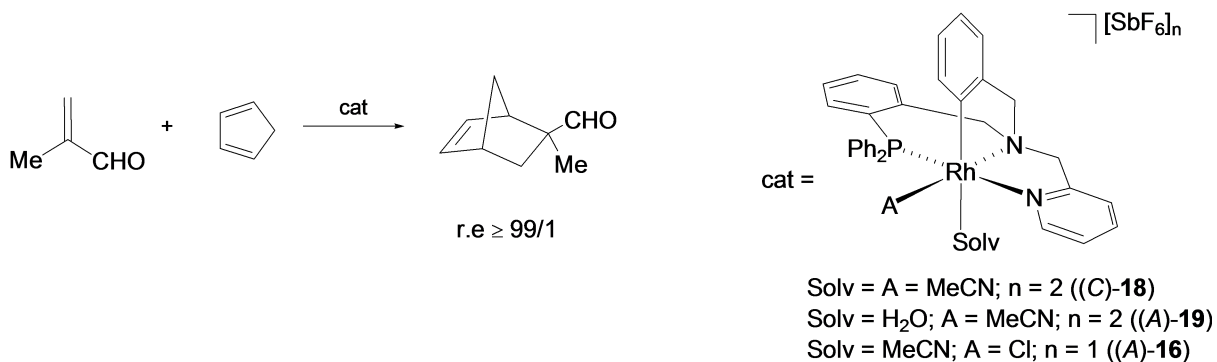
Figura 2: Vistas del complejo **12**

complejos polinucleares **15** y **17** como los mostrados en el Esquema 15 se forman con perfecto reconocimiento quiral por adición de la correspondiente cantidad de sal de plata.



Esquema 15: Rutas sintéticas para la preparación de los complejos solvatados a partir del complejo dicloruro **12**. [Rh] = Rh( $\kappa_4$ C, N, N', P-L)

Después, de una resolución óptica satisfactoria del complejo racémico de rodio empleando (*S*)-2-fenilglicina, los complejos enantiopuros se emplean como catalizadores en la reacción de Diels-Alder entre metacroleína y ciclopentadieno (Esquema 16),<sup>40</sup> las relaciones enantioméricas observadas en los productos (hasta  $\geq 99/1$ ) demuestran, claramente, que, bajo condiciones catalíticas, se puede alcanzar una muy elevada inducción asimétrica.



Esquema 16: Reacción de Diels-Alder entre metacroleína y ciclopentadieno catalizada por los complejos de rodio quirales

### 3.1 Origen de la enantioselectividad

Los excelentes resultados en enantioselectividad obtenidos para este sistema catalítico se deben, principalmente, a sus propiedades estereoelectrónicas, en concreto, los datos experimentales obtenidos mediante RMN, rayos-X y cálculos DFT realizados, revelan que una de las enantiocaras de la metacroleína coordinada está apantallada por el grupo difenilfosfina mientras que la otra permanece accesible. Por tanto, el ataque del ciclopentadieno ocurrirá, preferentemente, por la enantiocara menos impedida dando lugar, de esta manera, a la formación de productos con excelentes relaciones enantioméricas. En la Figura 3 se muestra

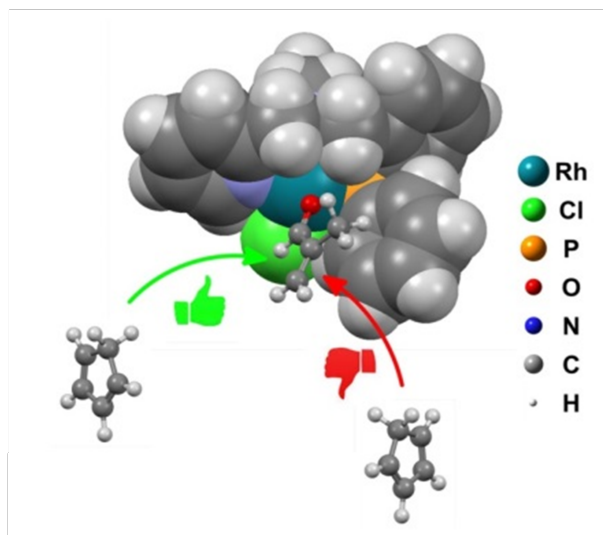


Figura 3: Modelo molecular de la reacción entre metacroleína y ciclopentadieno catalizada por el complejo (A)-16 en el que se aprecia el origen de la enantioselectividad

la estructura molecular calculada del complejo catalítico (A)-16. Se puede observar cómo



el impedimento estérico de los grupos fenilo del ligando fosfina se proyecta paralelamente al plano formado por el  $\text{Rh}-\text{Cl}-\text{O}_{\text{metacroleína}}$  que bloquea una enantiocara de la metacroleína coordinada al metal.

#### 4. Conclusiones

La reciente exploración en el uso de catalizadores quirales con el metal como única fuente de quiralidad muestra gran potencial en procesos catalíticos estereoselectivos. Las reacciones asimétricas, aquí resumidas, catalizadas por los complejos de iridio, rodio y rutenio quirales proporcionan la demostración más convincente de la idoneidad de esta estrategia. Los catalizadores con el metal como única fuente de quiralidad son estructuralmente bastante simples, ya que solo contienen ligandos aquirales. Los complejos son sintéticamente accesibles en forma enantioméricamente pura y son estables configuracionalmente a temperaturas relativamente elevadas. Además, debido a un diseño más intuitivo del entorno quiral y a sus particulares propiedades estructurales, los complejos proporcionan excelentes inducciones asimétricas para una gran variedad de transformaciones. Estos catalizadores pueden ser complementarios a los tradicionales y para su desarrollo es necesario implementar métodos altamente efectivos para resolverlos ópticamente y trasladar los diseños conocidos, o no, a fragmentos metálicos diferentes.

#### Agradecimientos

Quiero agradecer a los Profesores de Investigación Daniel Carmona y Fernando Lahoz y a los Catedráticos M<sup>a</sup> Pilar Lamata y Luis A. Oro por incentivar me personalmente y químicamente durante mi Carrera Investigadora. También agradezco, a todos los componentes del Grupo de Investigación Catálisis Homogénea Enantioselectiva, especialmente a la Doctora María Carmona cuya Tesis Doctoral está relacionada directamente con la temática de este manuscrito. Finalmente agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad la concesión del proyecto CTQ2015-66079-P y de la beca RYC-2013-13800 dentro del programa Ramón y Cajal y al Gobierno de Aragón por el proyecto E05-17R.

## 5. Referencias

- [1] (a) *Chirality in Industry*; A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1995. (b) *Chirality in Industry II*; A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1997. (c) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; H. U. Blaser, E. Schmidt, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. (d) *Metal-catalysis in Industrial Organic Processes*; P. C. Chiusoli, P. M. Maitlis, Eds.; RSC: Cambridge, 2006.
- [2] (a) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; R. Noyori, Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1994. (b) *Stereochemistry of Organic Compounds*; E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1994. (c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Vol 1-3, New York, 1999; Suppl. 1 y 2, Springer: New York, 2004. (d) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; VCH: Weinheim, Germany, 2000. (e) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; K. Mikami, M. Lautens, Eds.; John Wiley and Sons: Hoboken, 2007.
- [3] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*; K. Drauz, H. Waldman, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2<sup>a</sup> Ed., 2002.
- [4] S. Fabro, R. L. Smith, R. T. Williams, *Nature* **1967**, *215*, 296-296.
- [5] F. Lhermitte, M. Fordeou, F. Chedru, J. Mollecourt, *BMJ* **1976**, *1*, 1256-1256.
- [6] (a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *85*, 17-30. (b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 17-27. (c) *Global Industry Analysts, Inc.*, nota de prensa, **2012**.
- [7] (a) “*Bio-Organometallic Chemistry*”, en *Organometallic Chemistry and Catalysis*; D. Astruc, Ed.; Springer: Berlin, 2007. (b) *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*; V. Gotor, I. Alfonso, E. García-Urdiales, Eds.; Wiley: Weinheim, Germany, 2008.
- [8] (a) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Gröger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005. (b) *Enantioselective Organocatalysis*; P. I. Daiko, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007. (c) Volumen monográfico especial; “Organocatalysis”; Ed: B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5443. (d) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.
- [9] a) *Fundamentals of Molecular Catalysis*; H. Kurosawa, A. Yamamoto, Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2003. (b) *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*; P. W. N. M. Leeuwen,

- Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004. (c) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> Ed.; M. Beller, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (d) *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; R. H. Crabtree, M. P. Mingo, Eds.; Elsevier: Vol 9-11, 2007. (e) *Organometallic Chemistry and Catalysis*; D. Astruc, Ed.; Springer: Berlin, 2007.
- [10] H. U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240-1250.
- [11] G. Natta, M. Farina, M. Peraldo, G. Bressan, *Makromol. Chem.* **1961**, *43*, 68-75.
- [12] H. Nozaki, S. Moruuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *22*, 5239-5243.
- [13] (a) J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine Wilkinson G., *Chem. Commun.* **1965**, 131. (b) Osborn J. A.; Jardine F. H.; Young J. F., G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- [14] (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445-1446. (b) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942-943. (c) H. B. Kagan, Dang-Tuan-Phat, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-481. (d) H. B. Kagan, Dang-Tuan-Phat, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433. (e) J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1301-1303.
- [15] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11.
- [16] (a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (b) K B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032. (c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- [17] (a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693. (b) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5348-5355.
- [18] A. Werner, *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 1887-1898.
- [19] Para la nomenclatura de los centros octaédricos ver: N. G. Connelly, T. Dumhus, R. H. Hartshorn, A. T. Hutton, *Nomenclature of Inorganic Chemistry, IUPAC Recommendations*, Ed.: RSC Publishing, Cambridge, 2005, Cap. IR-9.3.4.8.
- [20] M. Chavarot, S. Ménage, O. Hamelin, F. Charnay, J. Pécaut, M. Fontecave, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4810-4816.
- [21] Z.-Z. Li, A.-H. Wen, S.-Y. Yao, B.-H. Ye, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 2726-2733.
- [22] X. Hua, A. von Zelewsky, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5791-5797.

- [23] S. Huo, J. C. Deaton, M. Rajeswaran, W. C. Lenhart, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3155-3157.
- [24] H.-H. Huo, C. Fu, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2990-2993.
- [25] (a) H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Röse, L.-A. Chen, K. Harms, M. Marsch, G. Hilt, E. Meggers, *Nature* **2014**, *515*, 100-103. (b) J. Ma, X. Shen, K. Harms, E. Meggers, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8320-8323. (c) C. Wang, L.-A. Chen, H. Huo, X. Shen, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1094-1100.
- [26] (a) T. Cruchter, M. G. Medvedev, X. Shen, T. Mietke, K. Harms, M. Marsch, E. Meggers, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5151-5162. (b) S. Luo, X. Zhang, Y. Zheng, K. Harms, L. Zhang, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8995-9005. (c) Z. Zhou, Y. Li, L. Gong, E. Meggers, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 222-225.
- [27] L.-A. Chen, W. Xu, B. Huang, J. Ma, L. Wang, J. Xi, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10598-10601.
- [28] X. Shen, H. Huo, C. Wang, B. Zhang, K. Harms, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9720-9726.
- [29] (a) S.-W. Li, Q. Wan, Q. Kang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1312-1315. (b) S.-W. Li, J. Gong, Q. Kang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1350-1353. (c) G. K. Thota, G.-J. Sun, T. Deng, Y. Li, Q. Kang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1094-1098.
- [30] (a) Y. Huang, L. Song, L. Gong, E. Meggers, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2738-2743. (b) X. Huang, T. R. Quinn, K. Harms, R. D. Webster, L. Zhang, O. Wiest, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9120-9123.
- [31] (a) C. Wang, Y. Zheng, H. Huo, P. Röse, L. Zhang, K. Harms, G. Hilt, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7355-7359. (b) J. Gong, K. Li, S. Qurban, Q. Kang, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 1225-1235. (c) X. Huang, R. D. Webster, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12636-12642.
- [32] G.-Q. Xu, H. Liang, J. Fang, Z.-L. Jia, J.-Q. Chen, P.-F. Xu, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3355-3358.
- [33] X. Shen, K. Harms, M. Marsch, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9102-9105.
- [34] (a) L. Feng, X. Dai, E. Meggers, L. Gong, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 963-967. (b) J. Ma, X. Xie, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 259-265.

- [35] (a) X. Huang, X. Li, X. Xie, R. Riedel, E. Meggers, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 2245. (b) J. Ma, J. Lin, L. Zhao, K. Harms, M. Marsch, X. Xie, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11193-11197. (c) N. Hu, H. Jung, Y. Zheng, J. Lee, L. Zhang, Z. Ullah, X. Xie, K. Harms, M.-H. Baik, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6242-6246. (d) X. Huang, J. Lin, T. Shen, K. Harms, M. Marchini, P. Ceroni, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5454-5458. (e) J. Ma, X. Zhang, X. Huang, S. Luo, E. Meggers, *Nat. Protocols* **2018**, *13*, 605-632.
- [36] Y. Zheng, Y. Tan, K. Harms, M. Marsch, R. Riedel, L. Zhang, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4322-4325.
- [37] M. Carmona, R. Rodríguez, I. Méndez, V. Passarelli, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 7332-7350.
- [38] J. Téllez, I. Méndez, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Organometallics* **2018**, *37*, 3450-3464.
- [39] M. Carmona, L. Tejedor, R. Rodríguez, Vincenzo Passarelli, Fernando J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14532-14546.
- [40] M. Carmona, R. Rodríguez, V. Passarelli, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 912-915.

