



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**CARBONILACION DE IMINAS: UTILIZACIÓN DE LIGANTES DE QUIRALIDAD AXIAL  
HACIA LA AMPLIFICACIÓN ASIMETRICA**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. LAURA RUBIO PEREZ



TUTOR: Dr. Armando Cabrera Ortiz

AÑO: 2010

# JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	Dr. Eusebio Juaristi Cosío	CINVESTAV, IPN
PRIMER VOCAL	Dr. Cecilio Alvarez Toledano	Instituto de Química, UNAM
SEGUNDO VOCAL	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
TERCER VOCAL	Dr. José Francisco Delgado Reyes	ENCB, IPN
SECRETARIO	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	FES-Cuautitlán, UNAM
PRIMER SUPLENTE	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
SEGUNDO SUPLENTE	Dr. David Morales Morales	Instituto de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló el tema:

La presente tesis fue desarrollada en el laboratorio de Química Inorgánica-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Asesor del Tema:

---

Dr. Armando Cabrera Ortiz

Sustentante:

---

M. en C. Laura Rubio Pérez

# ***Agradecimientos***

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme dado la oportunidad de realizar mis estudios de doctorado dentro del Instituto de Química.

Doy gracias al CONACYT por la beca otorgada durante el periodo en que se realizó el presente trabajo (Núm. de registro: 166350) y a la DGEP por la beca complemento.

Mi gratitud eterna al jefe de jefes, Dr. Armando Cabrera por la asesoría otorgada y por el apoyo económico recibido durante el desarrollo de este proyecto de investigación.

Al Dr. Pankaj Sharma por su valiosa ayuda durante la escritura de los artículos, por sus valiosos comentarios sobre la parte experimental durante el desarrollo de este proyecto y sobre todo por brindarme su amistad al igual que el de su familia sin ser su alumna.

Al personal técnico-académico del Instituto de Química del UNAM por las facilidades otorgadas para la realización de este proyecto de investigación conformado por: Dr. Javier Pérez-Flores (EM), Ing. Luis Velasco (EM), Dra. Isabel Chávez (RMN), Angeles Peña (RMN), Elizabeth Pérez (RMN), Rocío Patiño (IR, RO), Eréndira García (HPLC), Carmen Márquez (HPLC), Dr. Rubén A. Toscano (RX) y M. en C. Simón Hernández (RX).

A los que fueron miembros de mi comité tutelar: Dr. Francisco Delgado (ENCB, IPN) y Dra. Martha Sosa (Facultad de Química, UNAM) por sus valiosos comentarios sobre el desarrollo de este proyecto. Así como a los miembros del jurado por sus comentarios en la revisión de esta tesis.

Al laboratorio de Inorgánica-2 y a todos aquellos laboratorios de inorgánica y orgánica, lugares de trabajo, de buenos compañeros y amigos. A las secretarías del instituto: Elenita Raque, , y Mónica.

Un especial reconocimiento a mis amigos del laboratorio de espectrometría de masas: Luis y Javier por haberme ayudado, tenido la paciencia en la búsqueda de las condiciones adecuadas para medir los ee´s de mis productos quirales y sobre todo por brindarme su invaluable amistad.

# INDICE

<b>ABREVIATURAS Y ACRONIMOS</b> .....	<i>i</i>
<b>LISTA DE PRODUCTOS OBTENIDOS</b> .....	<i>iv</i>
<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>INTRODUCCION</b> .....	5
<b>CAPITULO I. QUIRALIDAD.</b>	
1.1 Definición y clasificación.....	10
1.2 Síntesis asimétrica.....	11
1.3 Aspectos generales de la catálisis asimétrica.....	13
1.4 Ligantes fosforados quirales en catálisis asimétrica y breve descripción de los ligantes derivados del BINAP.....	17
1.5 Concepto de efectos no lineales, [NLE].....	24
1.6 Determinación del exceso enantiomérico.....	26
1.6.1 Técnicas de análisis espectroscópicas.....	26
1.6.2 Técnicas de separación.....	27
Referencias.....	28
<b>CAPITULO II. CATALISIS y REACCIONES DE CARBONILACION/HIDROFORMILACION.</b>	
2.1 Catálisis.....	31
2.1.1 Definición y parámetros.....	31
2.1.2 Tipos de catálisis.....	32
2.1.3 Comparación entre catálisis homogénea y heterogénea.....	34

---

2.2 Interacción metal-ligante.....	35
2.3 Reacciones en catálisis.....	35
2.3.1 Adición oxidante y eliminación reductiva.....	35
2.3.2 Inserción y eliminación.....	36
2.3.3 Ataque sobre ligantes coordinados.....	36
2.4 Reacción de carbonilación.....	36
2.5 Reacción de hidroformilación.....	37
2.5.1 Aspectos generales del mecanismo de reacción.....	39
2.5.2 Hidroformilación asimétrica.....	40
Referencias.....	44

### **CAPITULO III. SÍNTESIS DE SUSTRATOS: ARILIMINAS.**

3.1 Introducción.....	47
3.2 Aspectos generales sobre iminas.....	47
3.2.1 Concepto de imina.....	47
3.2.2 Métodos sintéticos.....	49
3.2.2.1 Aldehídos.....	49
3.2.2.2 Cetonas.....	50
3.3 Reactividad general de las iminas.....	51
3.4 Discusión de resultados.....	52
3.4.1 Síntesis de arilaldiminas.....	52
3.4.2 Síntesis de arilcetiminas.....	54
3.5 Comentarios finales.....	55
Referencias.....	56

### **CAPITULO IV. AMIDOCARBONILACION DE OLEFINAS CON EL SISTEMA $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P}^*)$ .**

4.1 Introducción.....	58
4.2 Generalidades sobre la reacción de amidocarbonilación.....	59
4.2.2.1 Grupos funcionales susceptibles a la reacción de amidocarbonilación.....	59
4.2.2.1.1 Olefinas.....	59
4.2.2.1.2 Aldehídos.....	61
4.2.2.1.3 Acetales, epóxidos, alcoholes y otros grupos funcionales.....	61
4.3 Aspectos generales del mecanismo de reacción.....	63
4.4 Enantioselectividad.....	66
4.5 Justificación experimental, objetivos y actividad esperada del sistema catalítico de $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P}^*)$ .....	66

---

4.6	Discusión de resultados.....	68
4.6.1	Amidocarbonilación de ciclohexeno.....	68
4.6.2	Amidocarbonilación de olefinas funcionalizadas.....	73
4.6.3	Intentos por carbonilar arilaldiminas.....	78
4.6.4	Estudio por IR de los probables precursores catalíticos.....	79
4.6.5	Ciclo catalítico propuesto.....	85
4.5	Comentarios finales.....	86
	Referencias.....	87

## **CAPITULO V. AMIDOCARBONILACION DE SUSTRATOS AROMATICOS CON EL SISTEMA DE PdBr<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/LiBr y COMPLEJOS PREFORMADOS DE Pd QUIRALES.**

5.1	Introducción.....	89
5.2	Antecedentes.....	90
5.2.1	Propiedades del paladio.....	90
5.2.2	Aspectos generales de la amidocarbonilación con paladio.....	92
5.2.2.1	Características de la reacción.....	92
5.2.2.2	Descripción del ciclo catalítico.....	93
5.2.2.3	Enantioselectividad.....	98
5.3	Planteamiento del problema y objetivos.....	99
5.4	Discusión de resultados.....	100
5.4.1	Amidocarbonilación con el sistema PdBr <sub>2</sub> /LiBr/2PPh <sub>3</sub> /CO.....	100
5.4.2	Amidocarbonilación con el sistema PdBr <sub>2</sub> /LiBr/derivados del BINAP y CHIRAPHOS/CO.....	105
5.4.3	Amidocarbonilación con catalizadores preformados de Pd quirales.....	106
5.4.3.1	Síntesis de los precursores Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> X <sub>2</sub> , (X <sub>2</sub> = Cl o Br).....	106
5.4.3.2	Síntesis de los complejos de Pd quirales.....	107
5.4.3.3	Actividad catalítica de los complejos de Pd quirales.....	112
5.5	Comentarios finales.....	115
	Referencias.....	116

## **CAPITULO VI. AMINACION REDUCTIVA ASIMETRICA DIRECTA (DARA) DE COMPUESTOS CARBONILICOS CATALIZADA CON COMPLEJOS DE Pd QUIRALES.**

6.1	Introducción.....	118
6.2	Antecedentes.....	119
6.2.1	Generalidades sobre la aminación reductiva directa (DRA).....	119

---

6.2.2 Catalizadores empleados en la DARA.....	122
6.2.2.1 Catalizadores de Ir basados con difosfinas quirales.....	122
6.2.2.2 Catalizadores de Ru basados con difosfinas quirales.....	123
6.2.2.3 Catalizadores de Rh basados con difosfinas quirales.....	124
6.2.2.4 Catalizadores de Ir basados con ligantes diamina-ácidos fosfóricos quirales.....	125
6.3 Planteamiento del problema y objetivos.....	126
6.4 Discusión de resultados.....	127
6.4.1 DARA de cetonas alifáticas proquirales.....	127
6.4.1.1 Condiciones de reacción, reactividad y aplicación.....	127
6.4.1.2 Efectos no lineales de la DARA de 2-butanona con anilina.....	137
6.4.2 DARA de arilcetonas.....	139
6.4.3 Comparación: DARA de arilcetonas vs IARA de cetiminas aromáticas preformadas.....	141
6.4.4 DRA y DARA de cicloalquilcetonas.....	142
6.4.4.1 DRA de cicloalquilcetonas no proquirales.....	142
6.4.4.2 DARA de cicloalquilcetonas sustituidas.....	143
6.4.4.2.1 DARA de 2-metilciclopentanona.....	147
6.4.4.2.2 DARA de 2-metilciclohexanona.....	153
6.4.4.2.3 DARA de ( <i>R</i> )-3-metilciclohexanona.....	155
6.5 Ciclo catalítico propuesto.....	158
6.6 Comentarios finales.....	161
Referencias.....	162

## **CAPITULO VII. MISCELANEA: BASES PARA AMINACION REDUCTIVA DIRECTA DE ARILALDEHIDOS Y ARILCETONAS PROQUIRALES CON EL SISTEMA $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$ .**

7.1 Introducción.....	165
7.2 Discusión de resultados.....	166
7.2.1 DRA de dos derivados de benzaldehído.....	166
7.2.2 DRA de arilaldehídos con acetamida.....	169
7.2.3 DARA de arilcetonas proquirales con acetamida.....	171
7.3 Comentarios finales.....	173
Referencias.....	173

## **CAPITULO VIII. CONCLUSIONES.....**

174

---

**CAPITULO IX. SECCION EXPERIMENTAL.**

9.1. Material.....	177
9.1.1 Reactivos y Disolventes.....	177
9.1.2 Equipo.....	177
9.2 Síntesis de ariliminas.....	179
9.2.1 Síntesis de arilaldiminas.....	179
9.2.2 Síntesis de arilcetiminas.....	181
9.3 Amidocarbonilación con el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$ .....	184
9.3.1 Amidocarbonilación del ciclohexeno.....	184
9.3.2 Amidocarbonilación de olefinas funcionalizadas.....	185
9.3.3 Interacción del precursor catalítico con <i>o</i> -TTS y ( <i>R</i> )-BINAP.....	187
9.4 Amidocarbonilación con el sistema catalítico de paladio.....	188
9.4.1 Amidocarbonilación con el sistema $\text{PdBr}_2/2\text{PPh}_3/\text{NMP}/\text{CO}$ .....	188
9.4.1.1 Reacción de aldehídos estructuralmente diferentes con acetamida.....	188
9.4.1.2 Reacción de aldehídos estructuralmente diferentes con 3-metoxi benzamida.....	192
9.4.2 Amidocarbonilación con catalizadores preformados de Pd quirales.....	193
9.4.2.1 Síntesis de complejos del tipo $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{X}_2$ , (X =Cl o Br).....	193
9.4.2.2 Síntesis de complejos del tipo $\text{Pd}(\text{L-L})^*\text{X}_2$ , (X =Cl o Br).....	194
9.4.2.3 Actividad y enantioselectividad de los complejos preformados de paladio con la reacción modelo de <i>p-t</i> -butil benzaldehído y acetamida.....	196
9.5 Procedimiento general de la DARA con los complejos de paladio quirales.....	197
9.5.1 DARA de cetonas alifáticas proquirales.....	197
9.5.2 Aplicación: Síntesis de 2,3-dimetilindol a partir de 6r.....	205
9.5.3 DARA de arilcetonas proquirales.....	206
9.5.4 Procedimiento para la IARA de arilcetonas proquirales.....	208
9.5.5 Procedimiento para la DRA y DARA de cicloalquilcetonas.....	209
9.5.5.1 DRA de cicloalquilcetonas no proquirales.....	209
9.5.5.2 DARA de 2-metilciclopentanona con arilaminas primarias.....	211
9.5.5.3 DARA de 2-metilciclohexanona con arilaminas primarias.....	215
9.5.5.4 DARA de ( <i>R</i> )-3-metilciclohexanona con arilaminas primarias.....	218
9.6 Procedimiento de la DRA de compuestos carbonílicos con el sistema de $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$ .....	220
9.6.1 DRA de arilaldehídos con arilaminas primarias.....	220
9.6.2 DRA de arilaldehídos con acetamida.....	221
9.6.3 DRA de arilcetonas proquirales con acetamida.....	224
Referencias.....	226



**ANEXO EXPERIMENTAL A.**

Espectros representativos del capítulo III.....AE-2

**ANEXO EXPERIMENTAL B.**

Espectros representativos del capítulo IV.....AE-7

**ANEXO EXPERIMENTAL C.**

Espectros representativos del capítulo V.....AE-27

**ANEXO EXPERIMENTAL D.**

Espectros representativos del capítulo VI.....AE-61

**ANEXO EXPERIMENTAL E.**

Espectros representativos del capítulo VII.....AE-110

**PUBLICACION**.....AE-118

## ABREVIATURAS y ACRONIMOS

---

Ac	Acetil
AcOEt	Acetato de etilo
Å	Ángstrom(s)
Ar	Arilo
% ar	Porcentaje de abundancia relativa
BPPM	2-difenilfosfinometil-4-difenilfosfino-1- <i>tert</i> -butoxicarbonilpirrolidina
Bn	Bencilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno
br	señal ancha (en espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H)
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butilo
°C	Grado(s) centigrado(s)
CAMP	<i>o</i> -anisilciclohexilmetilfosfina
CAN	Nitrato cérico amónico
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub>	Acetona deuterada
CG	Cromatografía de gases
CG-EM (IE)	Cromatografía de gases-masas empleando la técnica de IE
CHIRAPHOS	Bis(difenilfosfino)butano
CO	Monóxido de carbono
COD	1,5-ciclooctadieno
Config.	Configuración
COSY	Correlation Spectroscopy
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	Octacarbonilo de dicobalto
DARA	Direct Asymmetric Reductive Amination/Aminación Asimétrica Reductiva Directa
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer/Incremento Libre de Distorsión por Transferencia de Polarización
DIOP	4,5-bis[(difenilfosfino)metil]-2,2'-dimetil-1,3-dioxolano
DIPAMP	1,2-bis[( <i>o</i> -metoxifenil)(fenil)(fosfino)]etano
DME	Dimetiléter
DMF	Dimetilforfamida

DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DOPA	3,4-dihidroxi-L-fenilalanina
dppe	1,2-bis-(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DRA	Direct Reductive Amination/Aminación Reductiva Directa
ee	exceso enantiomérico
EM-IE	Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico
EM-FAB <sup>+</sup>	Espectrometría de Masas por Bombardeo Atómico Rápido.
equiv.	equivalente(s)
Et	Etilo
EtCF	Etilcloroformato
EtOH	Etanol
Et <sub>2</sub> O	Dietil éter
h	hora
HETCOR	Heteronuclear Chemical Shift Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography/Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia
Hz	Hertz
H <sub>2</sub>	Hidrógeno
IARA	Indirect Asymmetric Reductive Amination/Aminación Reductiva Asimétrica Indirecta
IR	Infrarrojo
IRA	Indirect Reductive Amination/Aminación Reductiva Indirecta
<sup>i</sup> Pr	Isopropilo
<sup>i</sup> PrOH	Isopropanol
Me	Metil
mg	miligramos
MHz	Megahertz
MeOH	Metanol
min.	minuto(s)
m/z	Relación de masa/carga
[M <sup>+</sup> ]	Ion Molecular
nm	nanómetros
NLE	Efectos no lineales
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidona
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy/Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser
<i>o</i> -TTS	<i>orto</i> -tolilestibina

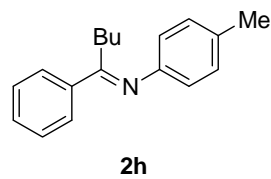
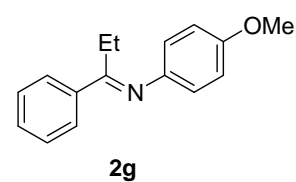
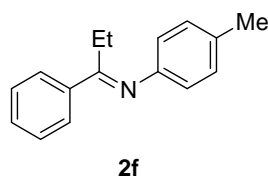
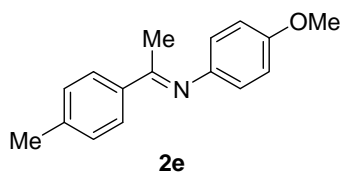
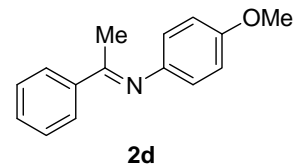
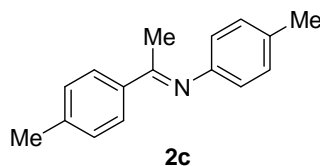
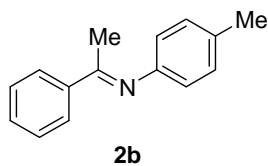
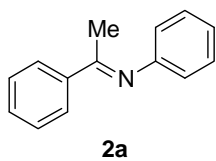
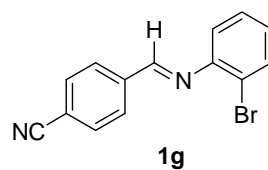
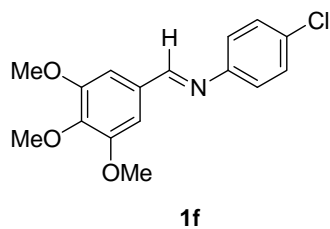
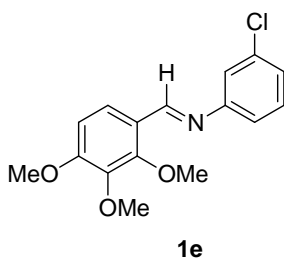
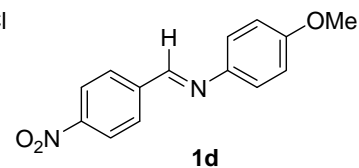
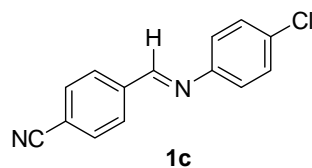
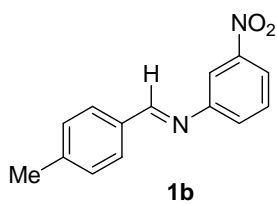
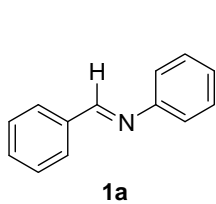
P/C	Paladio sobre carbono
P. F.	Punto de fusión
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
Ph	Fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
Py	Piridina
Rel. Diast.	Relación diastereomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S/C	Relación sustrato/catalizador
t	tiempo
ta	temperatura ambiente
t <sub>R</sub>	tiempo de retención
THF	Tetrahidrofurano
TM 5Å	Tamiz molecular 5Å
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Turn Over frequency/Frecuencia de rotación
TON	Turn Over Number/Número de recambio
Tol-BINAP	2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
V	volts
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9,-dimetilxanteno
α	Rotación óptica observada
[α]	Rotación óptica específica
λ	Longitud de onda
μL	microlitro
ν	Frecuencia de tensión de un enlace (en cm <sup>-1</sup> )

***Abreviaturas utilizadas en los espectros de RMN.***

δ (ppm)	Desplazamiento químico en partes por millón
s	señal simple
d	señal doble
dd	señal doble de doble
t	señal triple
td	señal triple dobleteado
q	señal cuádruple
quint.	señal quintuple
m	señal múltiple
sext.	señal séxtuple
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en Hertz

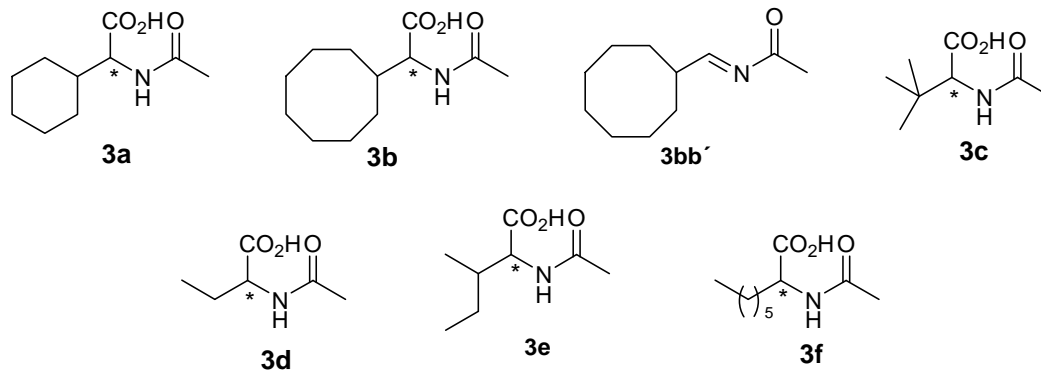
### CAPITULO III

#### SINTESIS DE SUSTRATOS: ARILIMINAS



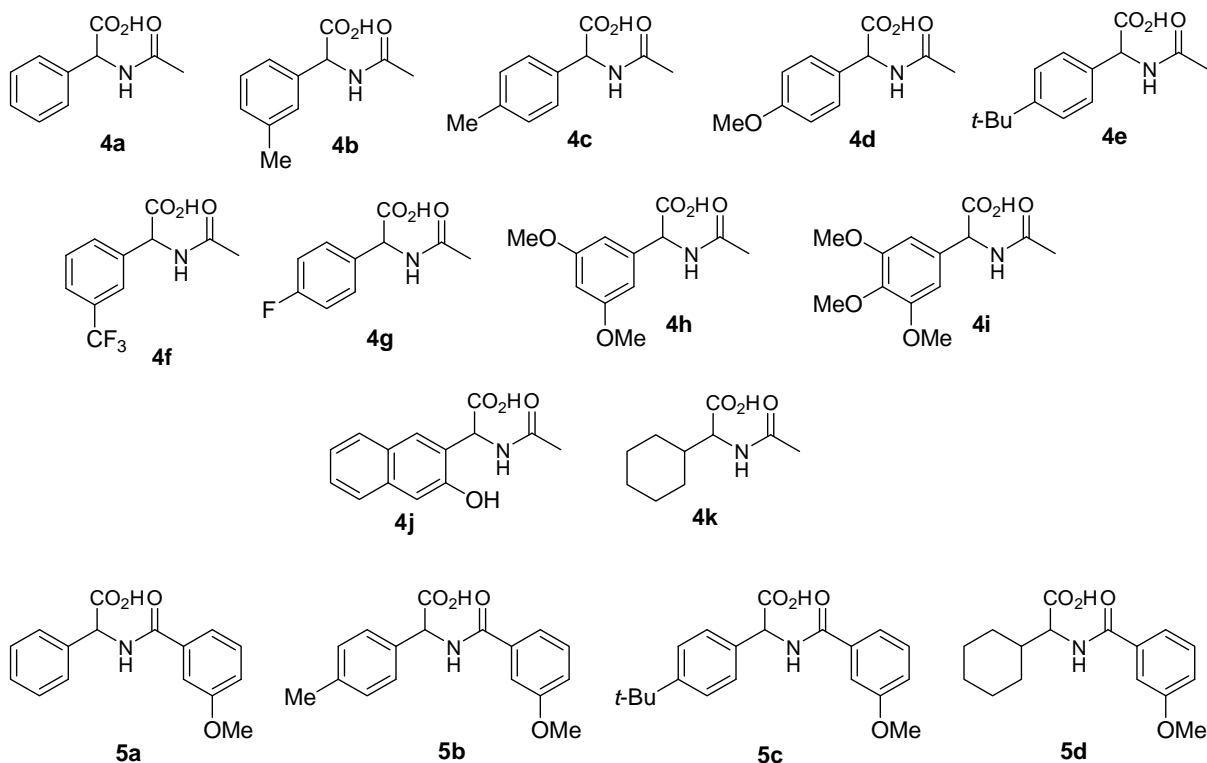
CAPITULO IV

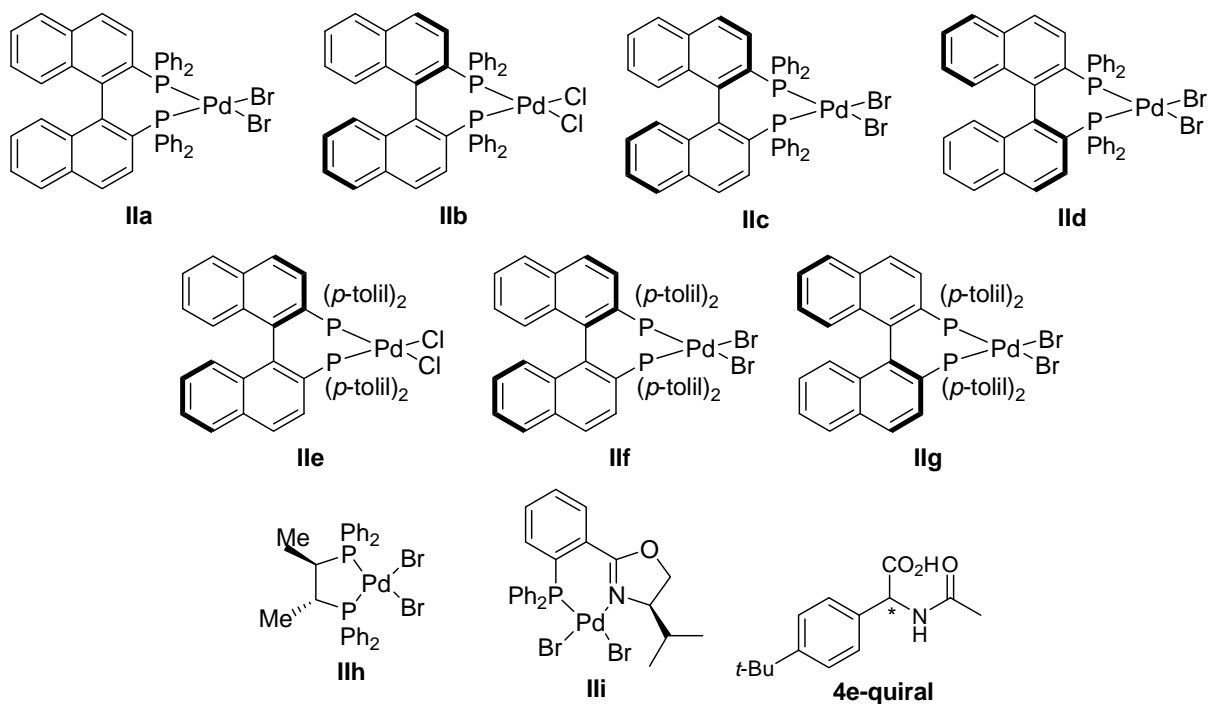
AMIDOCARBONILACIÓN DE OLEFINAS CON EL SISTEMA  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$



CAPITULO IV

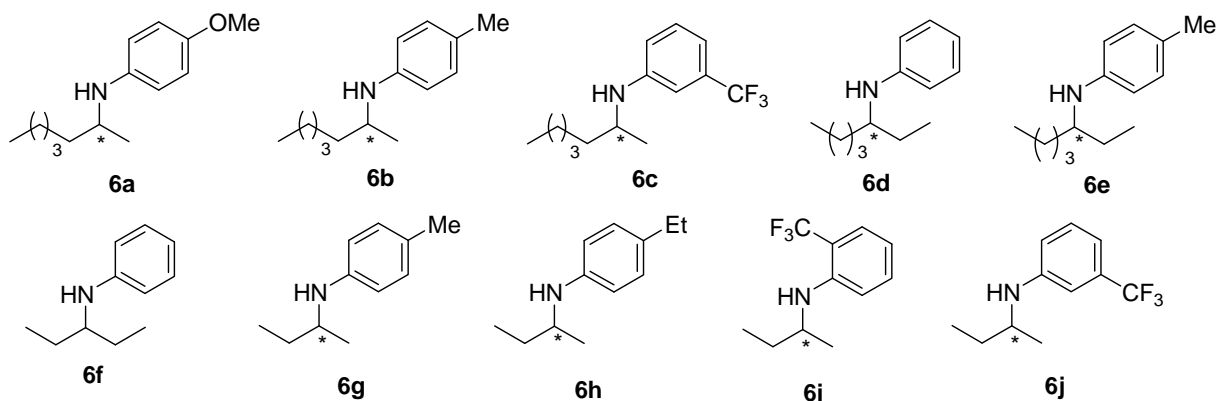
AMIDOCARBONILACION DE SUSTRATOS AROMATICOS CON EL SISTEMA DE  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/\text{PPh}_3$  y COMPLEJOS PREFORMADOS DE Pd QUIRALES

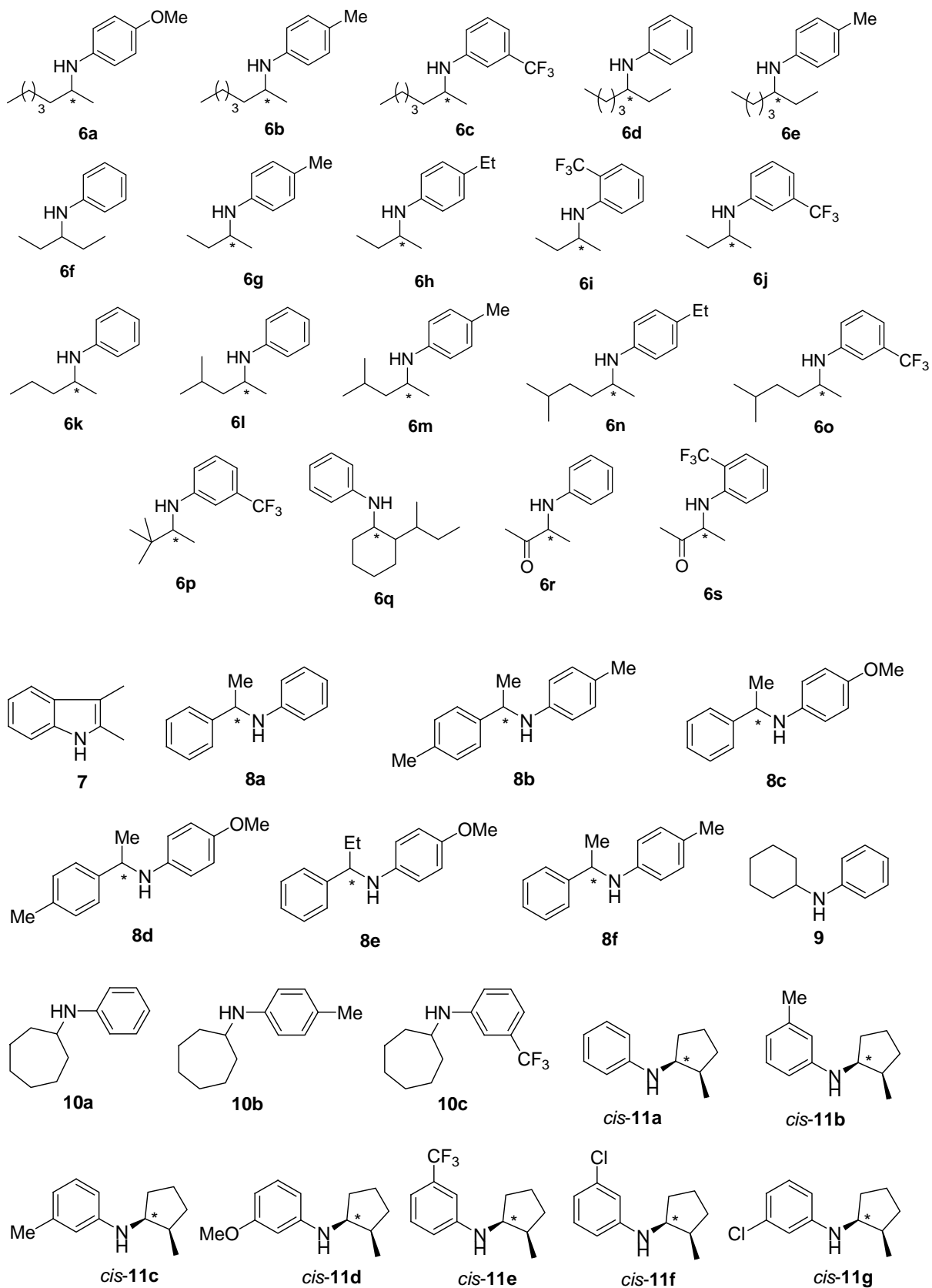




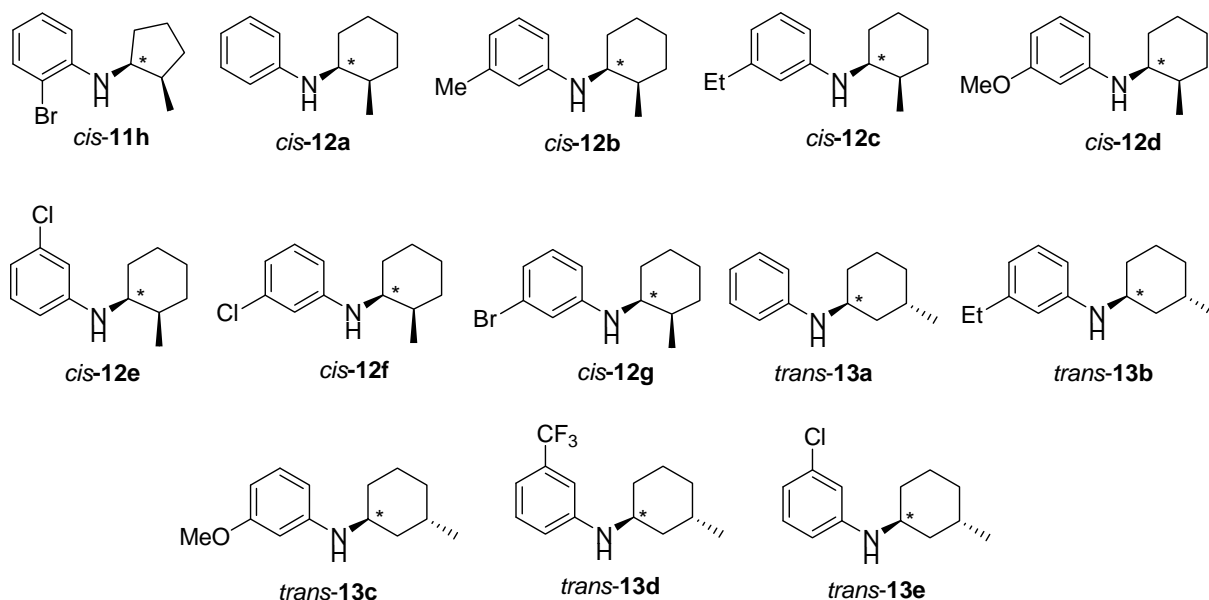
## CAPITULO VI

### AMINACION REDUCTIVA ASIMÉTRICA DIRECTA (DARA) DE COMPUESTOS CARBONILICOS EMPLEANDO COMO COMPLEJOS DE PALADIO QUIRALES PREFORMADOS





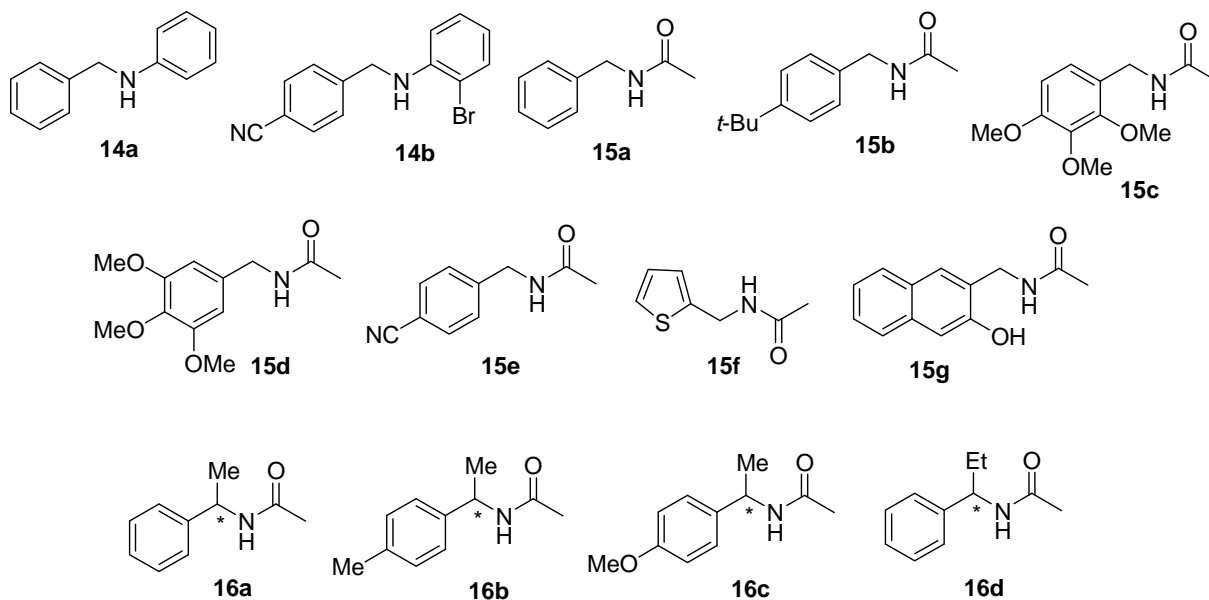




## CAPITULO VII

### MISCELÁNEA: BASES PARA LA AMINACION REDUCTIVA DIRECTA DE ARILALDEHIDOS Y ARILCETONAS PROQUIRALES CON EL SISTEMA

#### $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$



## RESUMEN

---

La catálisis homogénea enantioselectiva es una de las áreas más importantes de la química contemporánea y de la tecnología química. Hasta la fecha, se han venido realizando numerosas investigaciones en el desarrollo de sistemas catalíticos adecuados para llevar a cabo transformaciones que sean capaces de mejorar rendimientos, selectividades y/o bien condiciones de operación. Dentro de este sistema de catálisis asimétrica surgen con importancia los metales de transición en donde se han determinado notables actividades y selectividades en reacciones de carbonilación, hidrogenación, hidroformilación, amidocarbonilación y aminación reductiva. Específicamente, es conocido que los catalizadores de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y Pd son empleados como precursores en diversas transformaciones preferentemente hacia reacciones de carbonilación e hidrogenación. Esta tesis se ha centrado en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos de Co y Pd para su aplicación en las reacciones de amidocarbonilación asimétrica (AA, obtención de *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos quirales) y aminación reductiva asimétrica (DARA, obtención de aminas quirales) con el fin de obtener altas regio-, enantio- y diastereoselectividades en un solo paso.

Se estudió la influencia de diferentes parámetros para la reacción de amidocarbonilación catalizada con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*rac*-BINAP utilizando ciclohexeno y acetamida como sustratos modelo. Se encontró que la reacción puede llevarse a cabo utilizando condiciones suaves de operación (400 psi). Se estudió el comportamiento del sistema octacarbonilo de dicobalto,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , modificado con (*R*)-BINAP utilizando diferentes sustratos como ciclohexeno, cicloocteno y aldehídos alifáticos  $\alpha,\beta$ -no saturados para obtener los correspondientes *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos quirales con excesos enantioméricos variados (20-99% ee). Todos los compuestos se identificaron utilizando técnicas espectroscópicas de EM, IR, RMN y en algunos casos fue determinado por difracción de rayos X. Por otro lado, se interpretó en base a los espectros de IR, la coordinación del ligante (*R*)-BINAP con el catalizador de cobalto de tipo  $\text{HCoCO}_2$ [(*R*)-BINAP].

La transformación de sustratos aromáticos en *N*-acil- $\alpha$ -arilglicinas se estudió con el sistema catalítico de  $\text{PdBr}_2/\text{LBr}/2\text{PPh}_3$ . En esta parte, se obtuvieron *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos con buenos rendimientos. Encontramos que el catalizador de paladio muestra una mejor actividad comparada

con el catalizador de cobalto. Con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/difosfina quiral, la enantioselectividad fue nula en la amidocarbonilación de *p*-*t*-butilbenzaldehído con acetamida.

Se prepararon complejos de paladio quirales basados en ligantes de quiralidad axial (BINAP y Tol-BINAP), esqueleto hidrocarbonado (CHIRAPHOS) y heterobidentado (fosfino-oxazolina, coordinación P,N). Estos complejos fueron utilizados como catalizadores en las reacciones de amidocarbonilación asimétrica y aminación reductiva asimétrica de compuestos carbonílicos.

Se estudió la influencia de diferentes parámetros para DARA con los complejos de paladio quirales utilizando 2-heptanona y *p*-anisidina como sustratos modelo. Se encontró que la reacción puede llevarse a cabo utilizando una presión de hidrógeno de 900 psi. Además, el alcance de la DARA ha sido explorado en una variedad de alquil, cicloalquil y arilcetonas. Las aminas quirales fueron obtenidas con moderadas a altas enantio- y diastereoselectividades. Todos los compuestos se identificaron utilizando técnicas espectroscópicas de EM, IR y RMN.

## ABSTRACT

---

Enantioselective homogeneous catalysis is the most important areas of contemporary chemistry and chemical technology. Up to date, they have come realizing numerous researches in the development of catalytic systems adapted to carry out transformations that are capable of improving yields, selectivities and/or good conditions of operation. Inside this system of catalysis, the transition metals arise with importance where notable activities and selectivities have determined in carbonylation, hydrogenation, hydroformylation, amidocarbonylation and reductive amination reactions. Specifically, it's known that cobalt and palladium catalysts are used as precursors in diverse transformations preferably towards carbonylation and hydrogenation reactions. Based of these considerations, in this work was to develop new catalytic cobalt and palladium systems for their application in the asymmetric amidocarbonylation (obtaining of chiral *N*-acyl- $\alpha$ -amino acids) and asymmetric reductive amination (obtaining of chiral amines) reactions, in order to obtain high regio-, enantio- and diastereoselectivities in *one-pot*.

The influence of different parameters for the amidocarbonylation reaction catalysed by  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*rac*-BINAP employing cyclohexene and acetamide as model substrates were studied. The reaction can be carried out, under very mild conditions (pressure 400 psi). The behavior dicobalt octacarbonyl,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , modified with (R)-BINAP system with different substrates as: cyclohexene, cyclooctene and aliphatic  $\alpha,\beta$ -insaturated aldehydes to obtain corresponding chiral *N*-acetyl- $\alpha$ -amino acids with variety enantiomeric excess (20-99% ee), were studied. All compounds were identified, by means MS, IR, NMR and some cases were determined by X-ray diffraction. On the basis of IR spectra, coordination of (R)-BINAP ligand with cobalt catalyst was interpreted.

The transformation of aromatic substrates in *N*-acyl- $\alpha$ -arylglicines was studied by the catalytic system of  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/2\text{PPh}_3$ . In this part, *N*-acyl- $\alpha$ -amino acids were obtained with good yields. We found that the palladium catalyst shown a better activity compared with cobalt catalyst.

Palladium complexes based on axially chirality (BINAP and Tol-BINAP), hydrocarbon squeueleton (CHIRAPHOS) and hetero-bidentate (phosphine-oxazoline, coordination P,N) ligands were prepared. These palladium complexes were used as catalysts for asymmetric amidocarbonylation and asymmetric reductive amination reactions.

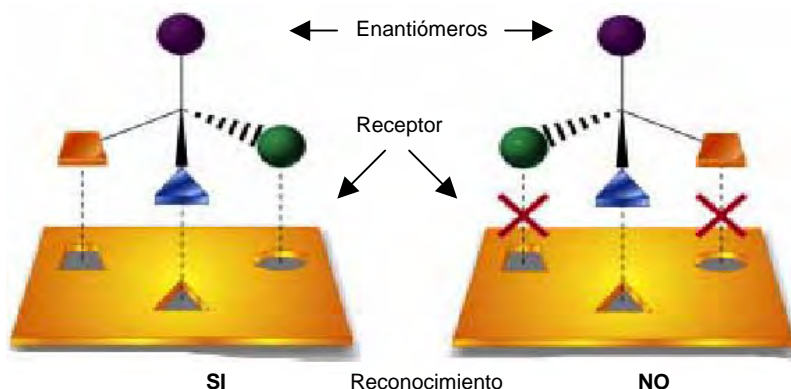
The influence of different parameters for DARA catalysed by chiral palladium complexes employing 2-heptanone and *p*-anisidine as model substrates was studied. The reaction can be carried out using a pressure of hydrogen of 900 psi. In addition, the scope of palladium-catalysed asymmetric reductive amination has been explored by studying a variety of alkyl, cycloalkyl and arylketones. Chiral amines were obtained with moderate to high enantio- and diastereoselectivities (up to 99% ee and 97% de). All compounds were identified by means MS, IR and NMR.

# INTRODUCCION

*"No hay ningún campo tan actual en la química moderna como la Catálisis".*

**R. Breslow**

La *quiralidad* es un factor determinante en la eficacia de muchos fármacos, agroquímicos, feromonas, aromas, edulcorantes y aditivos alimenticios, ya que de ello depende su actividad biológica. La producción de un solo enantiómero de estos compuestos quirales ha llevado a una creciente búsqueda de nuevos métodos que permitan la síntesis a gran escala de forma rápida y eficaz de tales especies dentro de la industria agroquímica, de alimentos y especialmente la farmacéutica.<sup>1-2</sup> La vida en sí misma depende de las restricciones que la quiralidad impone en el reconocimiento molecular, ejemplo de ello, están las enzimas que identifican una pareja de enantiómeros como dos sustancias distintas e interaccionan con ellas de manera diferente. Frecuentemente un solo enantiómero de muchos fármacos quirales produce los efectos deseados, siendo el otro inactivo o tóxico (Figuras 1 y 2). En el campo de los materiales, el uso de compuestos quirales contribuye a la creación de nuevos productos como los cristales líquidos con propiedades físicas únicas.<sup>3</sup> Los compuestos enantiopuros pueden producirse por *métodos químicos* o *químico-enzimáticos*, siendo los procedimientos catalíticos de ambas metodologías las preferidas. Uno de los métodos químicos disponibles se encuentra en la *catálisis asimétrica*, un área que resulta ser muy ventajosa, ya que las estructuras de los catalizadores empleados pueden ser modificadas para aumentar su eficacia y poder establecer características de regio-, quimio- y enantioselectividad de las reacciones en cuestión, proporcionando así un acceso sumamente eficiente a compuestos orgánicos enantioméricamente puros.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Interacción de los enantiómeros.

Sin menospreciar los avances que ha tenido la *organocatálisis*,<sup>5</sup> el empleo de catalizadores quirales de origen *organometálico*<sup>6</sup> sigue siendo la alternativa más utilizada en procesos enantioselectivos dada la variedad química en donde la combinación de centros metálicos con ligantes orgánicos permiten optimizar la velocidad y selectividad de un proceso dado utilizando cantidades subestequiométricas, haciendo que sea atractiva para la industria.<sup>7</sup> Sin embargo, esta alternativa depende en gran medida del avance de la química organometálica, un campo que ha provisto de una amplia variedad de métodos de preparación de complejos de metales de transición de Cu, Ru, Co, Rh, Ni, Pd y Pt permitiendo estudiar más a fondo sus propiedades catalíticas como una función del metal y de los ligantes. El porqué del empleo de metales de transición, se debe a la disponibilidad de sus orbitales *d* vacíos, lo cual hace posible llevar a cabo un enlace coordinativo de moléculas al centro metálico. Los ligantes ampliamente utilizados en catálisis asimétrica son las olefinas, monofosfinas, difosfinas, estibinas y ligantes bidentados con heteroátomos quirales, los cuales estabilizan la esfera de coordinación con el metal, dan movilidad al sistema y hacen posible que el proceso se lleve a cabo en condiciones relativamente suaves de operación.

En algunos procesos catalíticos como el de hidroformilación (*generación de aldehídos*), amidocarbonilación (*generación de aminoácidos*), carbonilación e hidrogenación catalizados en fase homogénea involucran la incorporación de dos moléculas sumamente necesarias para llevar a cabo dichas transformaciones: (a) monóxido de carbono (CO), una molécula poco reactiva y que sólo es activada químicamente en condiciones relativamente drásticas de presión y de temperatura para su ulterior inserción en un sustrato y (b) hidrógeno molecular (H<sub>2</sub>)<sup>8</sup> fácilmente disponible, de bajo costo y ampliamente utilizado en la activación de los precursores catalíticos. La incorporación de CO en sustratos orgánicos ha dado origen a diversos procesos industriales como el OXO<sup>9</sup> (producción de aldehídos), MONSANTO<sup>10</sup> (producción de ácido acético), WACKER<sup>11</sup> (oxidación de olefinas), polimerización de etileno por catalizadores de Ziegler-Natta<sup>12</sup> y homologación de alcoholes.<sup>13</sup>

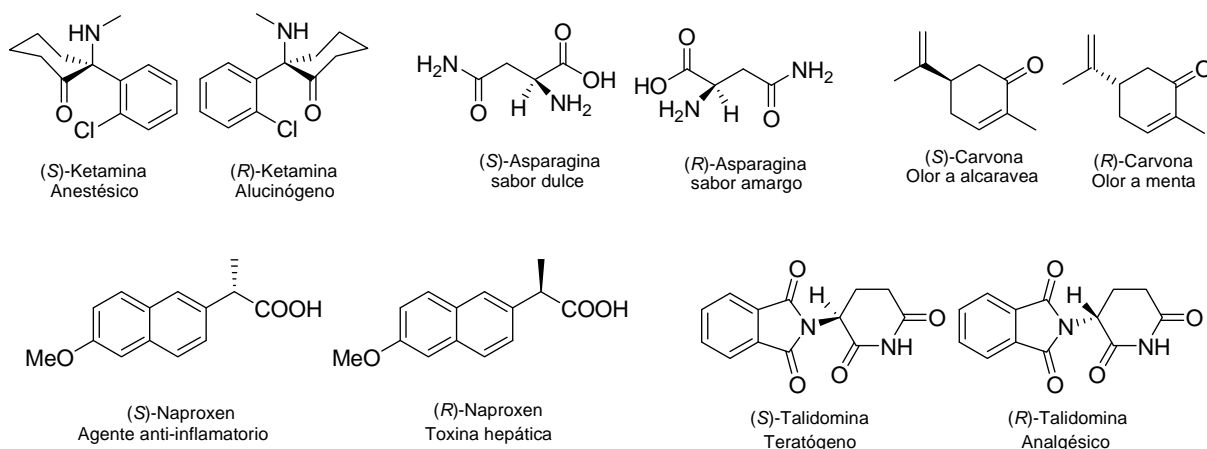


Figura 2. Diferentes comportamientos de los enantiómeros.

Las enormes expectativas depositadas en la catálisis asimétrica han sido justificadas sólo en parte, ya que las aplicaciones industriales casi siempre están basados en procesos de oxidación o de hidrogenación catalítica, por lo que el diseño de catalizadores con propiedades modulables y con mejores cualidades de estabilidad, actividad y aplicación hacia el desarrollo de nuevos procesos para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo sigue siendo un trabajo arduo en este siglo XXI. El hecho de que una molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de miles de moléculas de producto quiral con una alta enantioselectividad unido a la menor cantidad de residuos químicos se traduce en una disminución de costos energéticos y medio ambientales (*economía atómica*).<sup>9,14</sup>

Por todo lo anterior, en el presente proyecto de investigación se pretende contribuir a una parte de la catálisis asimétrica mediante la aplicación de los sistemas catalíticos de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /difosfinas quirales (*quiralidad axial*) y Pd/difosfinas quirales (*quiralidad axial*) en dos importantes procesos: amidocarbonilación asimétrica (**AA**, por sus siglas en inglés) y aminación reductiva asimétrica directa (**DARA**, por sus siglas en inglés), procedimientos atractivos desde el punto de vista académico e industrial. La elección del sistema de cobalto en la reacción de amidocarbonilación es consecuencia directa de la propia experiencia que nuestro grupo de investigación ha tenido con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /triarilestibinas al llevar a cabo transformaciones de olefinas alifáticas en *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos.<sup>15</sup> La elección del sistema de Pd en la misma reacción se debe a la ineficiencia del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  por transformar sustratos aromáticos en *N*-alquil- $\alpha$ -aminoácidos. Así mismo, la aplicación de ambos sistemas catalíticos en la DARA, tiene su origen a raíz de la obtención de aminas secundarias como subproductos de la reacción de amidocarbonilación, por lo que despertó un gran interés por conocer la reactividad de una diversidad de sustratos carbonílicos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos con arilaminas primarias y ver el grado de inducción asimétrica promovida por estos sistemas catalíticos. Vale la pena recalcar que en la literatura no existe ningún reporte de amidocarbonilación y de DARA con estos sistemas catalíticos empleando difosfinas quirales (a excepción de nuestra reciente publicación con los resultados de DARA), por lo que se contribuyó al conocimiento de la química del Co y del Pd.

### **BREVE DESCRIPCION DEL CONTENIDO DE LA TESIS.**

Esta tesis está organizada en 10 capítulos. En el CAPITULO I se presenta las generalidades sobre quiralidad, seguida de una breve descripción de los ligantes quirales empleados en catálisis asimétrica para llevar a cabo diversas transformaciones químicas. Debido a la enorme cantidad de publicaciones que existen en este campo, este capítulo sólo se limita a describir el uso de ligantes fosforados, así como las técnicas de resolución de compuestos quirales. En el CAPITULO II se

---

<sup>9</sup> Este concepto supone que en un proceso debe optimizarse la incorporación de todos los átomos de los reactivos en un único producto de reacción, de forma que se minimicen los productos no deseados. Ver referencia 14.



proporciona algunos antecedentes sobre la catálisis, poniendo énfasis en los conceptos y reacciones básicas que envuelven un ciclo catalítico, seguida de una pequeña descripción sobre la hidroformilación y carbonización, reacciones que anteceden a la amidocarbonilación. En el CAPITULO III se da un panorama general sobre las distintas metodologías existentes para la síntesis de iminas, así como la descripción de nuestros resultados obtenidos de la síntesis de ariliminas, productos que fungieron como sustratos de la reacción IARA por ambos sistemas catalíticos. En los CAPITULOS IV y V se aborda la aplicación de los sistemas catalíticos de Co y Pd con los ligantes derivados del BINAP en la reacción de amidocarbonilación (obtención de *N*-acil- $\alpha$ -amoniácidos) involucrando el estudio de diferentes parámetros como: presión, relación de gas de síntesis, efecto de los ligantes y temperatura. Dentro del CAPITULO V se plantea la síntesis y caracterización de una serie de complejos de paladio (II) quirales en donde se evaluó su actividad catalítica en las reacciones de amidocarbonilación y aminación reductiva asimétrica directa. En el CAPITULO VI se dan a conocer los resultados obtenidos en la DARA de una diversidad de sustratos carbonílicos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos empleando los complejos preformados de Pd quirales con la finalidad de sistematizar el proceso. También se hace una comparación de la enantioselectividad de esta reacción con la aminación reductiva asimétrica indirecta (IARA) de arilcetiminas. En el CAPITULO VII, se describe por primera vez la DARA promovida por el sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$  como consecuencia de la nula transformación de sustratos aromáticos en *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Es de mencionarse, que en cada capítulo, se pretende dar un panorama de los aspectos generales de cada tipo de reacción, así como la evaluación del desempeño catalítico en cuanto a actividad, selectividad, transmisión de la quiralidad (ee) y la posible existencia de la amplificación asimétrica. Así mismo, en cada capítulo se presenta las referencias adecuadas que sustentan el respectivo tema en desarrollo. En el CAPITULO VIII se presentan las conclusiones generales de todo el proyecto desarrollado y las perspectivas esperadas tanto para la reacción de amidocarbonilación como para la DARA mediante los sistemas de cobalto y paladio. En el CAPITULO IX se describe toda la parte experimental desarrollada en este proyecto, la cual incluye las características de los equipos utilizados, los procedimientos de síntesis utilizados, procedimientos de derivatización de los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos y la caracterización de todos los compuestos sintetizados que sustentan los resultados presentados en los capítulos III-VII.

Finalmente, en los ANEXOS EXPERIMENTALES se recopilan los espectros de RMN, CG, CG-EM o HPLC de compuestos representativos de los capítulos III-VII, así como los datos cristalográficos de algunos productos de reacción y de complejos de paladio quirales, en los que fue posible obtener la difracción de rayos X de monocristal.

---

**Referencias.**

1. (a) Parshall, G. W. *Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*. Wiley-VCH, New York, 1980. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, New York, **1994**. (c) Anónimo. *Chirality*. **1992**, *4*, 338.
2. Luna, H. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, *48*, 211.
3. Sharp, K.; Handschy, M. A. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *165*, 439
4. (a) Tramontano, A.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *Science*. **1986**, *234*, 1566. (b) Lerner, R. A.; Benkovic, S. J.; Schultz, P. G. *Science*. **1991**, *252*, 659.
5. Para revisiones generales sobre organocatálisis, ver: (a) Houk, K. N.; List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487. (b) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (c) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.
6. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica empleando metales de transición ver: (a) Ma, J. A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I. ed.; 2a ed. Wiley-VCH: New York, 2000. (c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, A. Yamamoto, H. Eds.; Wiley-VCH: New York, 1994.
7. Para revisiones desde el punto de vista industrial, ver: (a) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385. (b) Thayer, A. *Chem. Eng. News*. **2005**, *83*, 40. (c) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News*. **2001**, *79*, 25.
8. (a) James, B. R. *Homogeneous Hydrogenation*. Wiley-VCH, New York, **1973**. (b) Schmid, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricher, J.; Lalonde, M.; Müller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131. (c) Noyori, R. *Science*. **1990**, *248*, 1194. (d) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187. (e) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345. (f) Noyori, R. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 4259.
9. (a) BASF AG. *Hydrocarbon Process.* **1977**, *11*, 135. (b) BASF AG. *Hydrocarbon Process.* **1977**, *11*, 172.
10. Ellschenbroich, C. *Organometallics: A Concise Introduction*. Wiley-VCH, New York, **1989**, p. 479.
11. Jira, R. *Ethylene and Its Industrial Derivatives*. Miller, S. A. ed; Ernest Benn Ltd., **1969**, p. 650.
12. Ziegler, K. Brit. Pat. 799392, **1958**.
13. Ranthke, J. W.; Klinger, F. J.; Krause, T. R. *Organometallics*. **1991**, *10*, 1350.
14. Trost, B. M. *Science*. **1991**, *254*, 1471.
15. (a) Sharma, P.; Cabrera, A.; Arias, J. L.; Le Lagadec, R.; Manzo, R. L.; Sharma, M. *Main Group Metal Chem.* **1999**, *22*, 95. (b) Gómez, R. M., Sharma, P.; Arias, J. L.; Pérez-Flores, J.; Velasco, L., Cabera, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *170*, 271.

# CAPITULO I

## QUIRALIDAD

### 1.1 Definición y clasificación.

Las publicaciones del siglo XIX de Van't Hoff y Le Bel intentando explicar la asimetría molecular deducida por Pasteur años antes, marcaron el principio de la *estereoquímica*.<sup>1</sup> Este campo se define como la parte de la química que estudia las estructuras moleculares en tres dimensiones. Los isómeros que difieren entre sí sólo en la forma en que los átomos están orientados en el espacio son conocidos como estereoisómeros. La quiralidad es un atributo geométrico<sup>2</sup> como consecuencia de esa orientación de los átomos en una molécula (Figura 1.1).

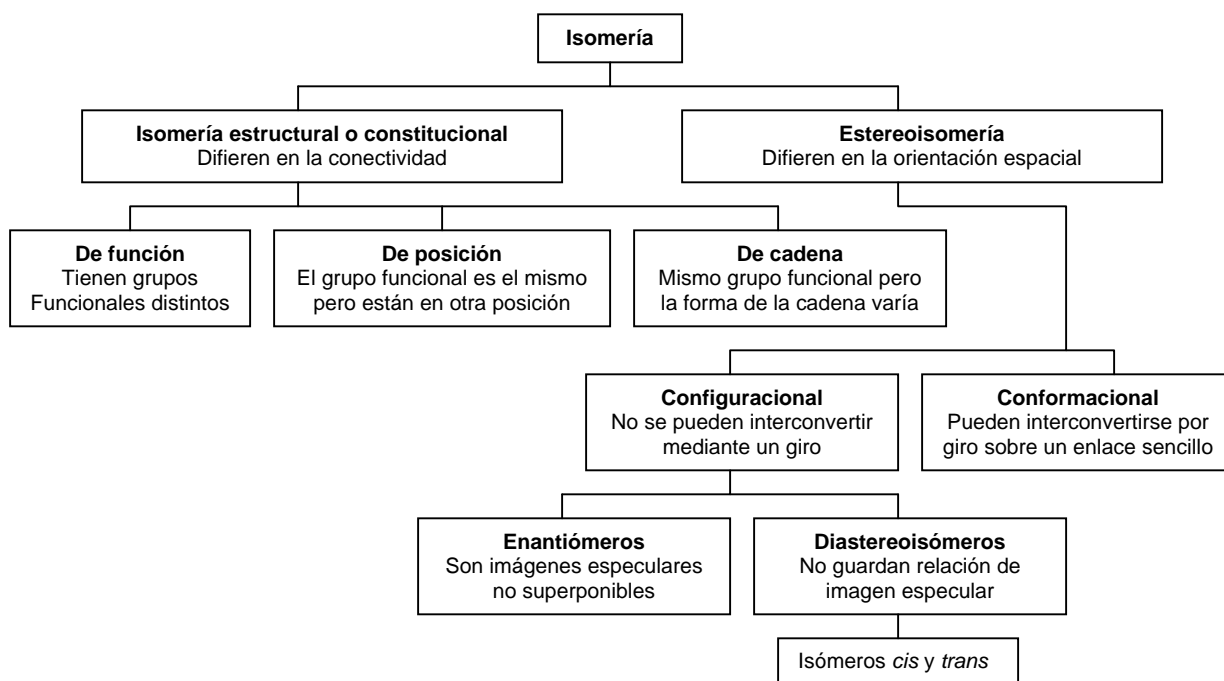


Figura 1.1. Clasificación general de la isomería.

Los enantiómeros poseen las mismas propiedades fisicoquímicas (p. f., p. eb., peso molecular, etc.) y sólo se comportan diferente frente a un entorno quiral como la luz polarizada, receptores biológicos y otros compuestos quirales. La quiralidad en torno a un centro asimétrico también llamado centro estereogénico es de las más conocidas,<sup>3,4</sup> sin embargo existen otros tipos de quiralidad como la axial, helicoidal y atropoisomería (Figura 1.2). Generalmente, la quiralidad *axial* se presenta en estructuras de dobles enlaces vecinos (alenos) donde se produce la sustitución de un hidrógeno por un sustituyente R. La quiralidad se genera por la ausencia de un plano de simetría en la molécula. Otro tipo de quiralidad es aquella que presentan algunos hidrocarburos aromáticos condensados conocidos como *helicenos*, los cuales pueden ordenarse para dar dos hélices enrolladas en sentido contrario y con una barrera de interconversión elevada (debido a impedimentos estéricos), lo que permite aislar las dos estructuras. La *atropoisomería* es aquel isomerismo relacionado con la restricción de rotación sobre un enlace central debido a efectos estéricos de los sustituyentes adyacentes, lo que genera un plano perpendicular asimétrico. Este tipo de quiralidad se presenta en algunos bifenilos y espiranos.<sup>5-6</sup>

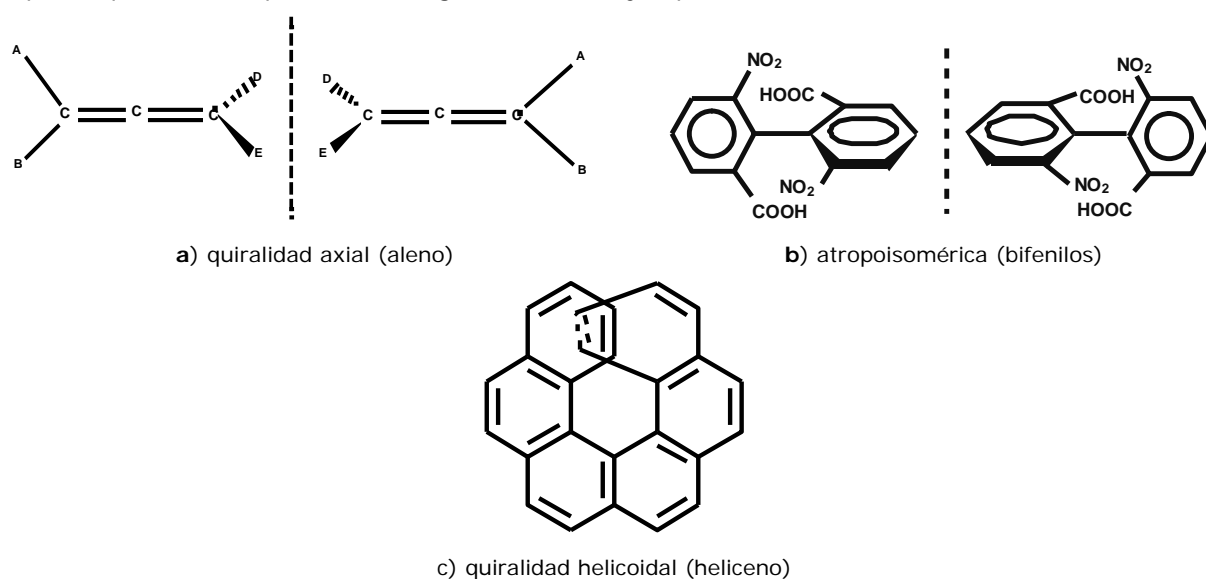


Figura 1.2. Otras formas de quiralidad.

## 1.2 Síntesis asimétrica.

Morrison y Mosher<sup>7</sup> definieron a la *síntesis asimétrica* como "Una reacción en la que un fragmento *quiral* se convierte mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas". Mientras mayor sea la cantidad del enantiómero o diastereoisómero obtenido se dice que la reacción es más estereoselectiva. Este tipo de síntesis se ha clasificado en algunos casos de acuerdo a la naturaleza en la que se efectúa el control estereoquímico durante el proceso.<sup>8</sup> Juaristi,<sup>4</sup> los divide desde el punto de vista sintético en las siguientes categorías:

1. **Resolución de racematos.** Esta parte implica la separación de los dos enantiómeros puros por diversos métodos entre los que destacan: a) el método convencional que consiste en formar agregados diastereoméricos y separarlos ya sea mediante separación cromatográfica o una simple cristalización fraccionada, b) una resolución cinética donde un enantiómero reacciona más rápido que el otro ya sea por vía química o enzimática, y c) la cristalización directa, en la cual se siembra un cristal del compuesto enantiopuro en la solución del racemato.
2. **Síntesis utilizando "el acervo quirál" (*chiral pool*).** Esta se refiere a la disponibilidad de materias primas quirales, con alta pureza óptica, accesible y barata como productos naturales.
3. **Síntesis utilizando el acervo de quiralidad sintético.** Se refiere al mismo del punto dos pero ahora utilizando compuestos diseñados en laboratorios.
4. **Síntesis vía un auxiliar quirál.** Como su nombre lo indica, el proceso está controlado por un auxiliar quirál. El resultado global de este proceso supone la conversión de un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente puro. Este procedimiento tiene la ventaja de poder recuperar el auxiliar quirál al final de la reacción, ya sea que se encuentre en la materia prima o que sólo intervenga en el estado de transición.
5. **Síntesis asimétrica vía reactivos quirál y un sustrato aquiral.** Son aquellos procedimientos que involucran reactivos quirales y sustratos conteniendo ligantes o caras enantiotópicas para generar un centro quirál.
6. **Síntesis asimétrica vía catalizadores quirales.** Engloba aquellos procedimientos donde la enantioinducción es controlada por un catalizador quirál permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros a partir de un sustrato y un reactivo aquiral. La utilización de compuestos quirales en cantidades catalíticas reduce enormemente el costo de producción de compuestos ópticamente puros.
7. **Biotransformaciones.** Son transformaciones catalizadas con enzimas puras o microorganismos para acceder a compuestos ópticamente puros.

Las condiciones para tener una síntesis asimétrica adecuada son:

1. Debe ser muy selectiva ( $\geq 85\%$ ).
2. El nuevo centro de quiralidad se debe separar del resto de la molécula.
3. El agente auxiliar quirál se debe recuperar en buen rendimiento sin racemizarse.
4. El reactivo quirál auxiliar debe ser fácilmente accesible en alto ee.
5. La reacción debe proceder con buen rendimiento químico.
6. El balance agente auxiliar quirál/producto también es importante, por ello, el mejor de los casos es utilizar un catalizador.

Por todo lo anterior, con esta metodología ha sido posible acceder a fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios en su configuración activa.

### 1.3 Aspectos generales de la catálisis asimétrica.

La catálisis asimétrica es una subespecialidad de la síntesis asimétrica, y por tanto es un proceso económico y elegante dado que se pueden formar compuestos ópticamente activos mediante el uso de catalizadores quirales.<sup>9,10</sup> Los catalizadores pueden ser de origen organometálico,<sup>11</sup> no-metálico<sup>12</sup> (*organocatalizador*), de enzimas<sup>13</sup> y de anticuerpos catalíticos.<sup>14</sup> Esta área ha emergido como una disciplina de vital importancia que ha sido reconocido por la concesión del Premio Nobel de Química de 2001 a William Knowles,<sup>15</sup> Barry Sharpless<sup>16</sup> y Ryoji Noyori,<sup>17</sup> algunos de los pioneros que junto con Henri Kagan<sup>18</sup> han desarrollado los conceptos básicos y llevado a la práctica la catálisis asimétrica. La separación, en un laboratorio o en una industria de la mezcla de dos enantiómeros a veces resulta ser procesos económicamente caros de ahí la relevancia de producir una sustancia en una sola forma quiral. La diferencia entre catálisis asimétrica y síntesis asimétrica convencional radica en que la primera emplea cantidades muy pequeñas de catalizador mientras que en el segundo se usan reactivos quirales en cantidades estequiométricas. Esto es así porque dentro del ciclo catalítico, el proceso se repite un número de veces hasta que el catalizador se degrada dentro de la reacción.

La quiralidad se transmite del catalizador al sustrato, siendo el catalizador ampliamente explotado un compuesto organometálico en donde la quiralidad reside en los ligantes unidos al metal, los cuales serán capaces de generar sitios específicos que conduzcan a altas selectividades, actividades y enantioselectividades.<sup>19,20</sup> Por ello, gran parte del desarrollo de la catálisis asimétrica se debe a la aplicación conjunta de conocimientos de organometálica y de química de coordinación. Átomos donadores de N, O, S y P que forman parte de la estructura de los ligantes quirales, se coordinan al metal formando complejos quirales.<sup>21</sup> En la literatura se puede encontrar una amplia gama de síntesis de complejos que han sido empleados con éxito en reacciones homogéneas enantioselectivas como: hidrogenaciones, reacciones de Diels-Alder, condensaciones aldólicas, alquilaciones, oxidaciones y reducciones.

#### ***Ciclo catalítico.***

Considerando una molécula proquiral **A** con dos caras enantiotópicas *re* y *si*, que se transforma en un producto **P**, si se utiliza un catalizador aquiral, se obtiene una mezcla racémica **P<sub>R</sub>** + **P<sub>S</sub>**. Un ciclo catalítico comienza por la complejación de la cara *re* y conduce a una antípoda, la otra se forma con la misma probabilidad por complejación de la cara *si* en un ciclo catalítico independiente o relacionado con el primero. Los dos ciclos catalíticos son imágenes especulares. Sin embargo, si el catalizador se modifica mediante la introducción de un ligante quiral, los dos ciclos permanecen pero dejan de ser imágenes especulares y su eficacia relativa es diferente, conduciendo a una selectividad alta en la formación de uno de los enantiómeros. Esta selectividad se expresa en % de ee (Figura 1.3).

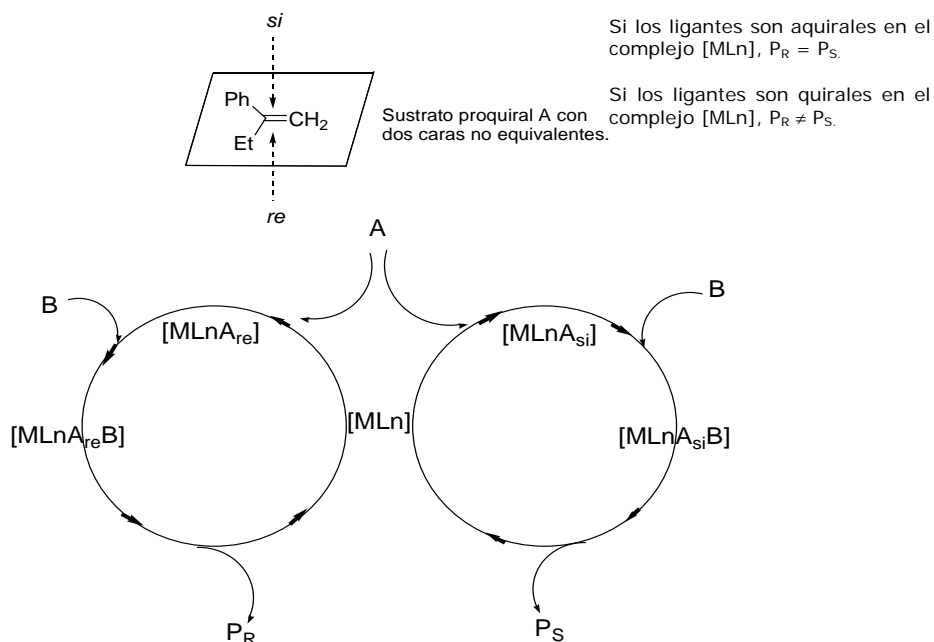


Figura 1.3. Representación esquemática de un ciclo catalítico enantioselectivo.

**Consideraciones energéticas:**

La esencia del proceso de la catálisis asimétrica tiene una parte en común con la síntesis asimétrica: la formación de intermediarios de reacción y de estados de transición diastereoméricos por reacción del catalizador, el reactivo homoquiral y el sustrato proquiral. Los dos intermediarios diastereoméricos son químicamente diferentes y por tanto se forman a diferente velocidad a partir de los reactivos y evolucionan también con velocidades distintas (Figura 1.4).<sup>22</sup>

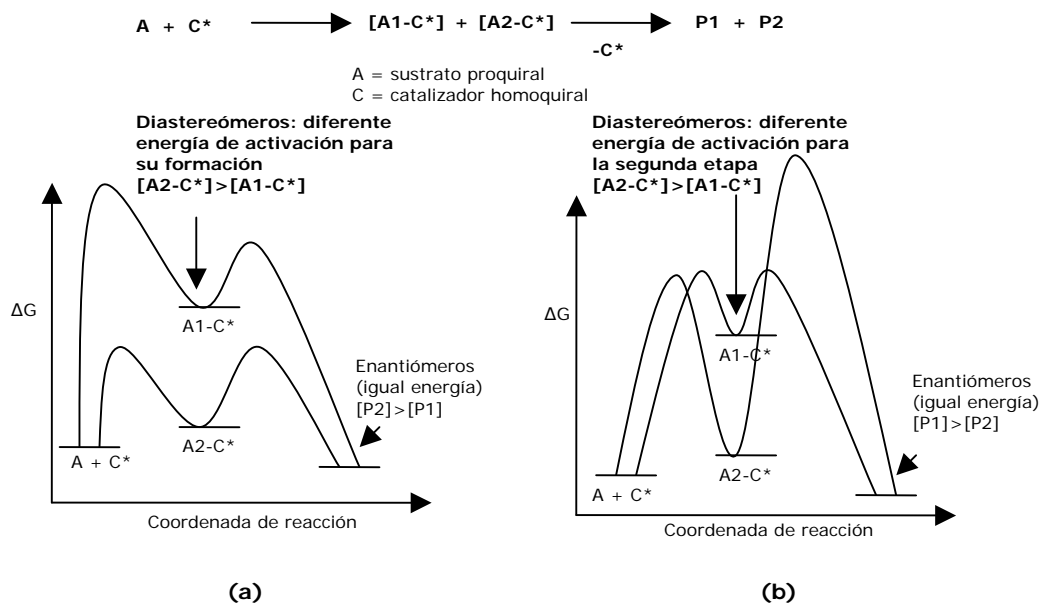
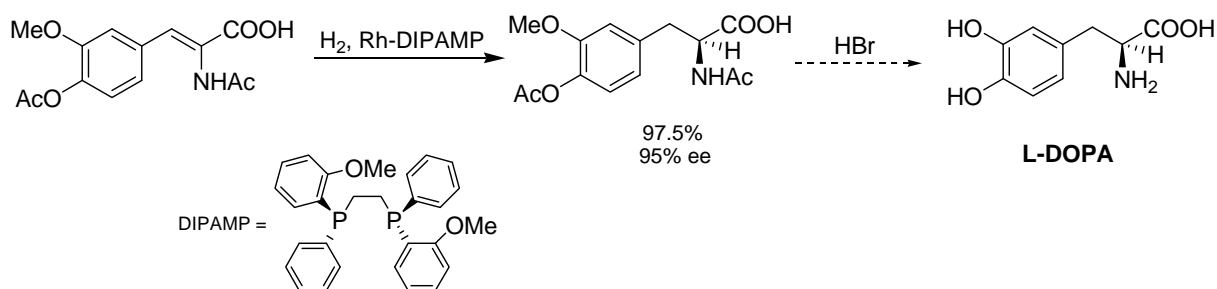


Figura 1.4. Perfiles de los intermediarios diastereoméricos.

El reactivo proquiral **A** evoluciona hacia los enantiómeros **P1** y **P2** en presencia de un catalizador **C\***. En la Figura 1.4 inciso a) muestra una reacción en la que las dos caras de un reactivo proquiral reaccionan a diferente velocidad con el catalizador en la etapa lenta e irreversible del proceso. Consecuentemente se forman los dos intermediarios **A1-C\*** y **A2-C\*** en diferente proporción. Si la segunda etapa es rápida, **A1-C\*** evoluciona hacia **P1** y **A2-C\*** hacia **P2**. Por tanto, la composición de la mezcla de enantiómeros **P1** y **P2** formados corresponde con la proporción de los intermediarios formados. En la Figura 1.4 inciso b), la primera etapa es rápida y reversible y en la segunda es lenta e irreversible. En este caso es posible que el diastereomero minoritario **A1-C\*** que se forma lentamente reaccione más rápidamente en la etapa lenta y por tanto sea el enantiómero **P1** el producto mayoritario. A medida que **A1-C\*** se consume, el intermediario mayoritario **A2-C\*** revierte hacia **A** y **C\***, para formar más **A1-C\***. En cualquier caso, la selectividad de una reacción se determina en la primera etapa irreversible del proceso. Para esta etapa, una diferencia en las energías de activación de los dos isómeros de 5 kJ/mol supone la formación de 95% de un enantiómero y 5% del otro. Para obtener un 99% de uno de los isómeros la diferencia entre las barreras de activación de los dos procesos debe ser más del doble (aprox. 11 kJ/mol).

**Aplicaciones:**

El primer proceso de catálisis asimétrica llevado a nivel industrial por la compañía Monsanto a principio de los 70´s fue la hidrogenación de estireno de manera selectiva dando sólo una de las dos formas enantioméricas del ácido hidratrópico, la cual sirvió para la producción de la L-DOPA, un aminoácido no natural que es el fármaco para tratar el mal de Parkinson. En la reacción se emplea un catalizador preparado con un compuesto quiral de fósforo y un metal de transición, Rh. La etapa crucial de la síntesis de este aminoácido es la generación del carbono estereogénico por medio de la hidrogenación del doble enlace C=C en la enamida proquiral (Esquema 1.1).<sup>23</sup>

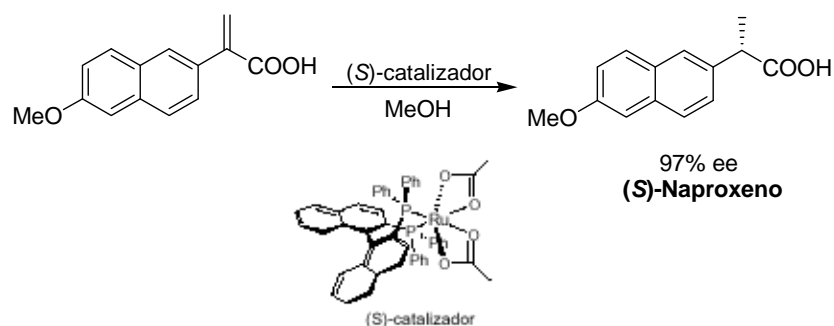


**Esquema 1.1.** Síntesis de la L-DOPA por hidrogenación enantioselectiva del enlace C=C con el catalizador de Knowles.

A principios de los años 80, la empresa japonesa Takasago utilizó un complejo de Ru con características similares al de Knowles el cual fue desarrollado por Noyori para la producción del medicamento anti-inflamatorio, el Naproxeno (Esquema 1.2). Así mismo, la misma empresa utiliza

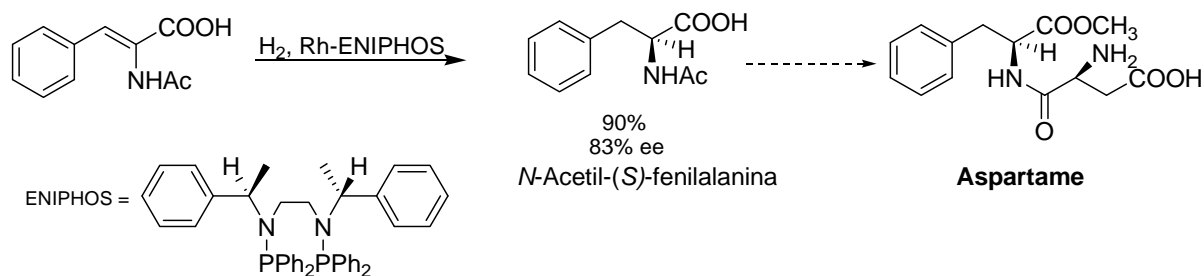


un complejo de rutenio derivado del mismo compuesto de fósforo en una hidrogenación asimétrica para preparar el antibiótico levofloxacin.



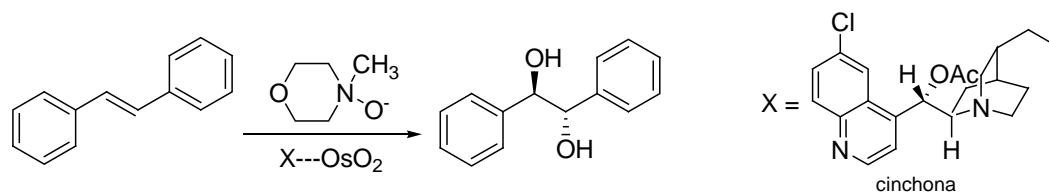
**Esquema 1.2.** Síntesis del Naproxen por hidrogenación enantioselectiva del enlace C=C utilizando el catalizador de Noyori.

Otro proceso comercial basado en una hidrogenación asimétrica es la síntesis de *N*-Acetil-(*S*)-fenilalanina, misma que da origen a la síntesis de un edulcorante no nutritivo, el Aspartame. Este es un dipéptido derivado de un aminoácido no natural sintetizado mediante la hidrogenación del enlace C=C empleando un complejo Rh-ENIPHOS, desarrollado por Fiorini y Giongo<sup>24</sup> (Esquema 1.3). Este edulcorante artificial es 160 veces más dulce que el azúcar pero que no es asimilado del todo por el organismo. Por ello, el Aspartame es usado sólo en dietas no calóricas.



**Esquema 1.3.** Síntesis del Aspartame por hidrogenación enantioselectiva del C=C proquiral en el sustrato enamida utilizando el catalizador de Fiorini y Giongo.

La catálisis asimétrica también puede emplear catalizadores de origen natural como los alcaloides. Un ejemplo es la reacción de adición de grupos -OH a un doble C=C (hidroxilación). La reacción es catalizada con un derivado del alcaloide (cinchona) y con un compuesto metálico como el dióxido de osmio (Esquema 1.4). Esta reacción procede con una selectividad excepcional y es aplicada a la síntesis de plaguicidas y medicamentos.<sup>25</sup>

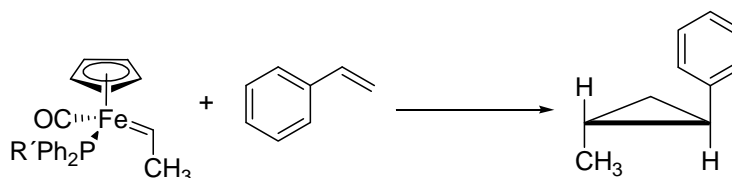


**Esquema 1.4.** Reacción de oxidación empleando un alcaloide natural y un derivado de Os.

Generalmente, la mayoría de los procesos en catálisis asimétrica, se llevan a cabo en fase homogénea debido a que se pueden emplear catalizadores más selectivos fáciles de modificar y estudiar.<sup>26</sup> Una de las desventajas de la catálisis asimétrica radica en la regeneración y recuperación de los catalizadores, por lo que la búsqueda de nuevos procesos, así como el desarrollo de catalizadores altamente eficaces que combinen baja carga catalítica, tiempos de vida prolongados, fácil accesibilidad y manejo (elevada estabilidad al aire y a la humedad), además de proporcionar elevadas inducciones asimétricas sigue constituyendo hasta la fecha un reto.

### 1.4 Ligantes fosforados quirales en catálisis asimétrica y breve descripción de los ligantes derivados del BINAP.

Los catalizadores a base de compuestos organometálicos mantienen un interés permanente debido a la variedad de formas de coordinación de los ligantes y al hecho de disponer dentro de la esfera de coordinación del metal, de posiciones con diferente reactividad. En catálisis asimétrica, los ligantes y su estereoquímica son, sin duda el aspecto más importante de un catalizador. Aunque también es posible preparar complejos en los que el centro estereogénico sea el metal y que son capaces de transferir algún ligante a un sustrato dado (Esquema 1.5). Esta última clase de reacciones sólo funciona cuando se emplean cantidades estequiométricas del complejo por lo que éste no actúa catalíticamente porque al final del proceso no se regenera.



**Esquema 1.5.** Reacción de ciclopropanación asimétrica donde el centro metálico es quiral.

Hasta ahora, la mayoría de los procesos catalíticos son catalizados por metales de transición, lo cuales están basados en el empleo de ligantes quirales que son los que le confieren el carácter quiral al catalizador.<sup>27</sup> Los ligantes empleados en catálisis asimétrica desempeñan diversas funciones, entre los que se encuentran:

- ❑ Modular la densidad electrónica en el metal, la cual influirá en su reactividad.
- ❑ Bloquear los sitios de coordinación y proporcionar el ambiente quiral donde se efectuará la reacción organometálica para que conduzcan a altas actividades y enantioselectividades.

Entre los ligantes más utilizados se encuentran los derivados de fósforo ópticamente activos con sus variables estéricas y electrónicas (Figura 1.5).

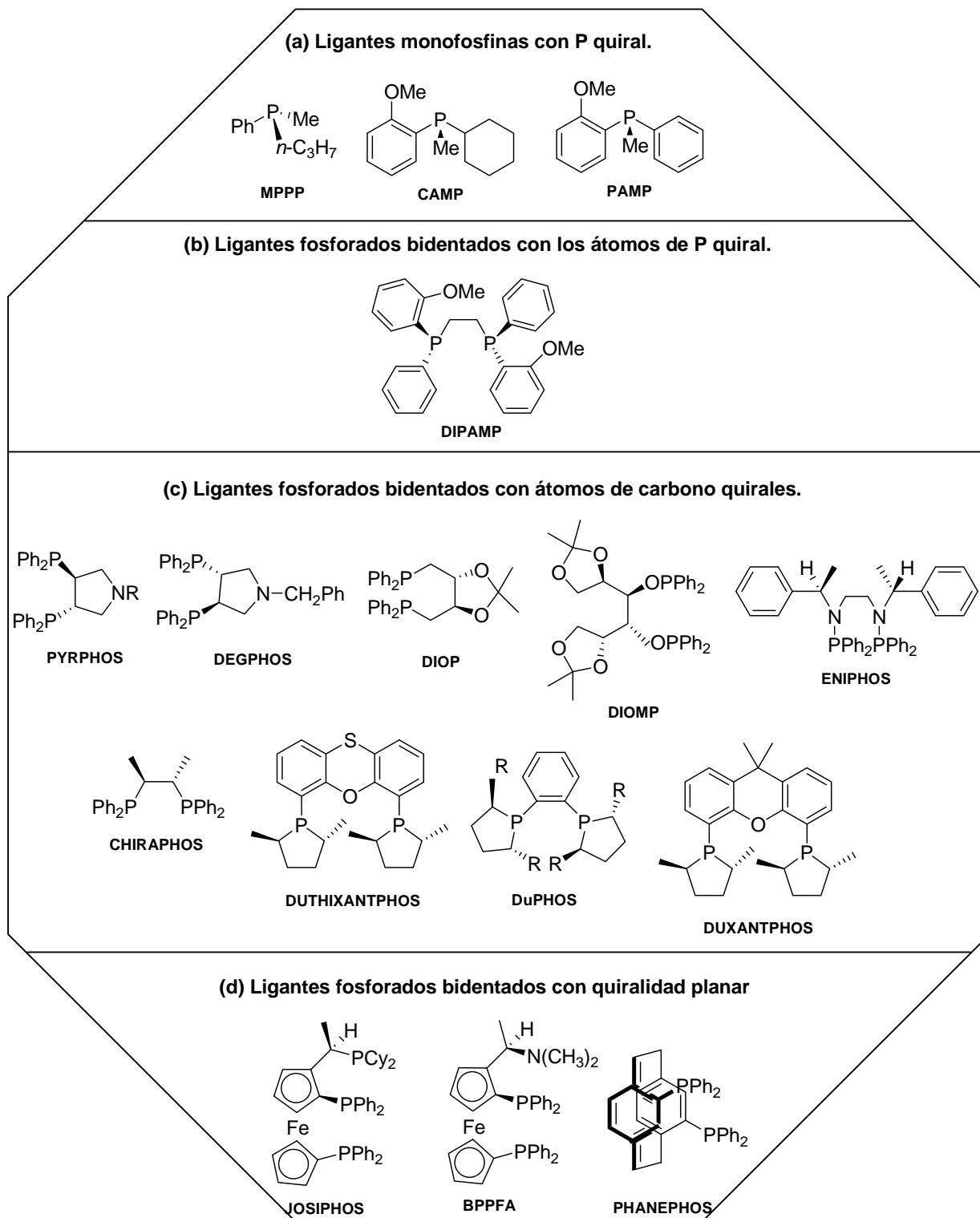


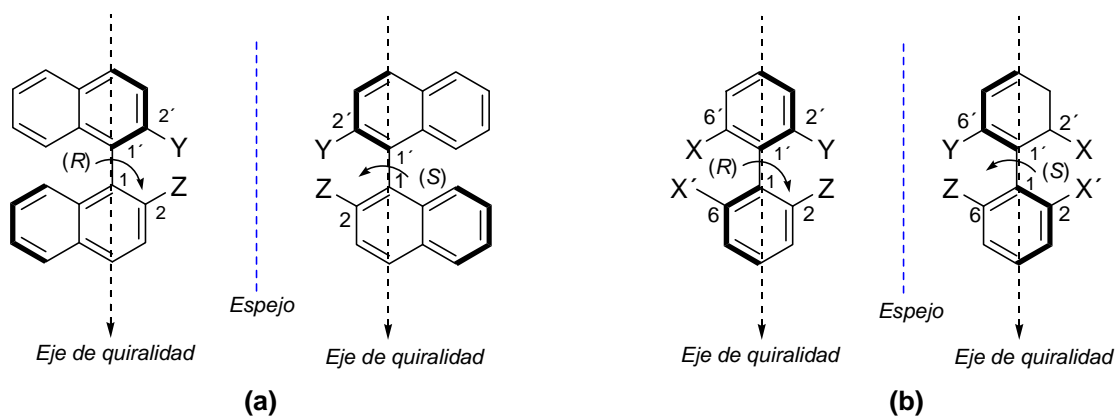
Figura 1.5. Clasificación de los ligantes fosforados.

Las estrategias de diseño empleados por varios grupos de investigación<sup>24</sup> pueden clasificarse dependiendo del tipo de esqueleto y centros quirales en: a) Ligantes fosforados con átomos de fósforo quirales, b) ligantes bidentados con átomos de fósforo quirales, c) Ligantes fosforados bidentados con esqueletos hidrocarbonados quirales, d) Ligantes fosforados bidentados con esqueletos que poseen quiralidad planar y e) Ligantes hetero-fosforados bidentados con átomos donadores quirales (N, O o S). La bidentación parece ser una propiedad deseable en los ligantes fosforados, ya que éstos pueden adoptar un número limitado de conformaciones para formar especies más estables y generar huecos quirales más específicos en comparación con los ligantes monodentados, aumentando así la inducción quiral del producto formado. La rotación del enlace metal-ligante bidentado está impedida, lo que produce una mayor rigidez conformacional del complejo, bloqueando la posición de los grupos voluminosos. Esta situación favorece la discriminación entre las dos caras enantiotópicas de un sustrato.

Como se puede apreciar en la Figura 1.5, la mayor parte de los ligantes de las diferentes categorías poseen anillos aromáticos como sustituyentes del átomo de fósforo cuya función es transmitir la información quiral del esqueleto del ligante a los centros catalíticamente activos mediante el arreglo de los anillos aromáticos alrededor del átomo de fósforo.<sup>28</sup> En el caso de los ligantes DuPHOS, DUTHIXANTPHOS y DUXANTPHOS, la enantioselectividad parece provenir de una interacción cercana de los grupos quirales sobre los anillos fosfolano con respecto al sustrato. La ventaja del ligante DuPHOS es que se puede modular el efecto estérico alrededor del átomo de fósforo a través del tamaño de los grupos R.<sup>29</sup>

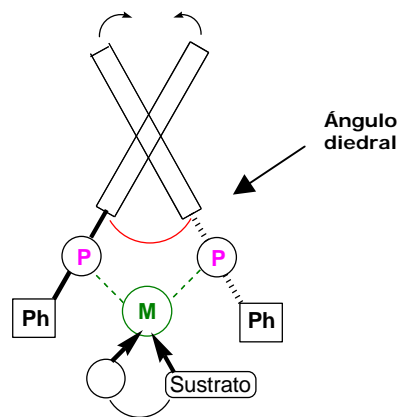
Moléculas basadas en el esqueleto del BINAP y biarilos en general, no caen dentro de las categorías antes mencionadas, pues contienen un esqueleto atropoisómerico que origina una *quiralidad axial*.<sup>30-32</sup> Estos grupos no poseen un centro estereogénico sino un eje de quiralidad originado por la rotación restringida alrededor del enlace C(1)-C(1') que une a los dos fragmentos Ar-Ar. También se caracterizan por agrupar sustituyentes homodonadores o heterodonadores voluminosos en las posiciones *orto* al eje de quiralidad, comúnmente posiciones 2,2'- para el caso de binaftilos y 2,2'- y 6,6'- para el caso de biarilos<sup>3</sup>. (Figura 1.6). La razón de esta condición se debe a que si en su esqueleto hubiese pequeños grupos donadores o simplemente átomos de hidrógeno, la barrera rotacional en torno al enlace C(1)-C(1') sería tan pequeño que puede haber una interconversión de ambos enantiómeros ( $E_A < 79.5$  kJ/mol equivalente a 19 Kcal/mol), el cual puede racemizarse perdiendo así su quiralidad.

<sup>3</sup> Salvo algunas excepciones, hay algunas moléculas de biarilos quirales sustituidas en 2,2'-, 4,4'- y 6,6'-.



Átomos donadores:  $Y = Z$ ; Cualquier grupo donador o atractor:  $X = X'$

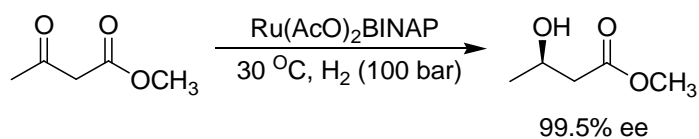
Átomos donadores:  $Y \neq Z$ ; Cualquier grupo donador o atractor:  $X = X'$



(c) ángulo diedral formado en un complejo

**Figura 1.6.** Origen de la quiralidad axial en (a) binaftilos y (b) biarilos y (c) vista del ángulo diedral formado cuando se coordina el ligante bidentado con un metal de transición (aproximadamente  $90^\circ$ ).

Entre los numerosos binaftilos ópticamente activos, la más sencilla es la difosfina 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-naftilo mejor conocido como BINAP, un compuesto que fue sintetizada y estudiada por Noyori y Takaya en 1980.<sup>17,33</sup> Las combinaciones del BINAP con diversos centros metálicos tales como Rh(I), Ru(II), Ir(I) y Pd(0) han exhibido propiedades catalíticas interesantes en reacciones asimétricas para la formación de enlaces C-H, C-X (X = Cl, Br, I), C-O, C-N y C-C con enantioselectividades variadas. Así se ha comprobado que el BINAP en presencia de un catalizador de Ru da lugar a altas enantioselectividades en la hidrogenación asimétrica de cetonas proquirales (Esquema 1.6).



**Esquema 1.6.** Reacción de hidrogenación asimétrica de dicetonas con el ligante BINAP.

No obstante, es preciso reconocer que en algunos procesos catalíticos como el de hidrogenación de enlaces C=C no siempre se han alcanzado resultados satisfactorios utilizando sólo el ligante BINAP, por lo que la obtención de estos ligantes modificados se ha convertido en un área de creciente interés debido a la versatilidad con que su esqueleto puede ser funcionalizado influenciando en las propiedades del centro metálico. Además la introducción de sustituyentes en el BINAP no tan sólo provoca cambios en el entorno estérico del centro metálico sino que las propiedades de los átomos de fósforo pueden verse también modificadas. Por ello, una gran variedad de ligantes análogos a su estructura, se han sintetizado y explorado sus propiedades catalíticas con éxito en catálisis asimétrica. Misma situación se presenta en el caso de los biarilos (Figura 1.7).<sup>34-36</sup>

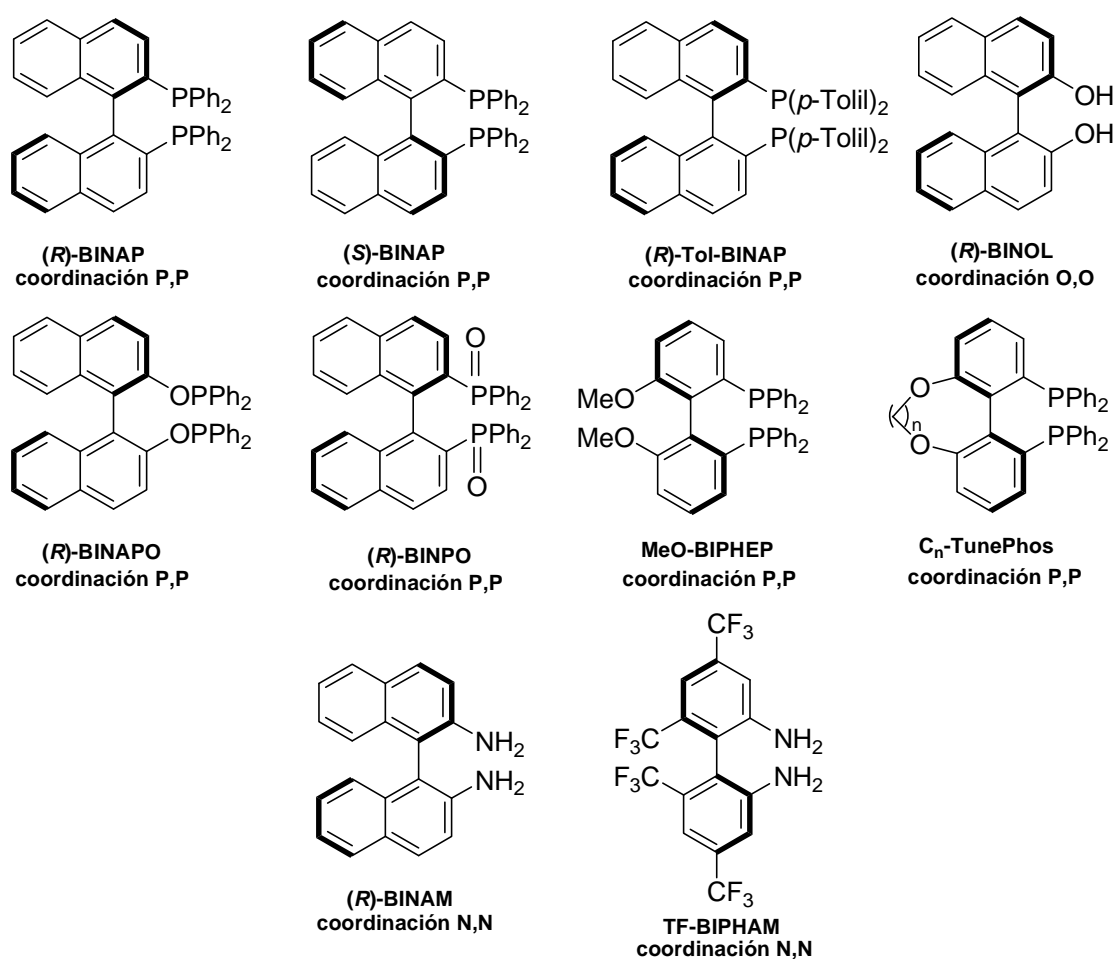
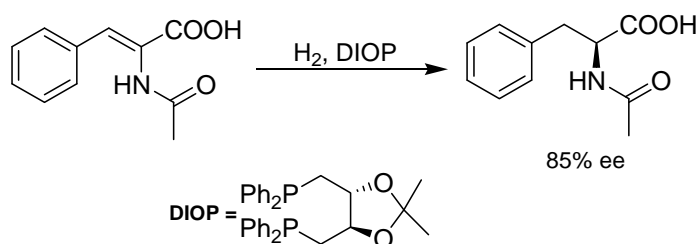


Figura 1.7. Ligantes análogos al ligante BINAP y ligantes biarilos.

Analizando el progreso alcanzado en esta área, aparecen de forma reiterada dos conceptos que han demostrado ser de gran utilidad en el diseño de nuevos ligantes quirales. El primero de ellos

se refiere a la aparente supremacía de los ligantes con simetría  $C_2$ ,<sup>1</sup> que permite reducir a la mitad el número de posibles estados de transición diastereoméricos catalizador-sustrato (si en el estado de transición se mantiene la simetría  $C_2$ ), lo que redundaría en un mejor control a nivel molecular de la especie reactiva.<sup>37,38</sup> Esto permite racionalizar más fácilmente los resultados obtenidos y proponer mejoras estructurales de los ligantes utilizados de tal forma que se vea reflejado en el aumento de la estereoselectividad. Kagan<sup>39</sup> describió la primera aplicación de un ligante quiral bidentado con simetría  $C_2$  (DIOP, Esquema 1.8) en una reacción de hidrogenación enantioselectiva que produjo el aminoácido Z- $\alpha$ -acetamidocinámico (**AC**) con un 85% de ee. Este resultado dio paso a la síntesis y aplicación de una gran variedad de difosfinas quirales con simetría  $C_2$  como el DIPAMP, BINAP, DUPHOS, CHIRAPHOS, etc. Estos ligantes bidentados han demostrado una extraordinaria eficacia específicamente en reacciones de hidrogenación enantioselectiva de diversos sustratos insaturados. La presencia de esta simetría parece jugar un papel importante en la hidrogenación, ya que se han realizado estudios mecanísticos con catalizadores de Rh en donde el origen de la enantioselectividad de esta reacción parece estar intimamente ligado al ordenamiento de los sustituyentes arilo unidos al fósforo que rodean al metal y está determinado por el otro sustituyente quiral.



**Esquema 1.8.** Reacción de hidrogenación del ácido Z- $\alpha$ -acetamidocinámico (**AC**) empleando el ligante DIOP.

El segundo concepto ampliamente utilizado se refiere al empleo de ligantes bidentados quirales (ligantes hemilábiles) carentes de simetría  $C_2$ , capaces de una coordinación mixta heteroátomo-metal-heteroátomo de tal manera que se introduce una fuerte diferenciación en los efectos electrónicos de los ligantes enlazados al metal. A su vez, el ligante heterobidentado o hemilábil influye en las características coordinativas de los demás ligantes unidos al centro metálico. Los ligantes O/P dadores suelen ser fosfinas que contienen funciones oxigenadas lábiles y constituyen uno de los ligantes que han demostrado ser especialmente útiles en reacciones catalíticas, activación de pequeñas moléculas y estabilización de modos de coordinación inusuales e incluyen funciones oxigenadas como el óxido de fosfina y óxidos de fosfitos. Otra alternativa a los ligantes fosforados mono- y bidentados son los ligantes hetero-bidentados P/N-dadores.<sup>40</sup> Una de las razones más importantes de este hecho es que este tipo de ligantes reúne propiedades de un

<sup>1</sup> Esto no es garantía de que otro ligante con simetría  $C_1$  no pueda ser mejor. Feringa ha probado que ciertas fosfinamidas con simetría  $C_1$  son mejores que los ligantes con simetría  $C_2$  en determinados reacciones enantioselectivas. Ver referencia 37.

ligante más coordinante y más  $\pi$ -aceptor (átomo de fósforo) y de un ligante menos dador (átomo de nitrógeno) lo que conduce a distribuir las funciones entre los dos átomos dadores durante el proceso catalítico. De esta manera, la presencia de dos átomos con diferente capacidad coordinante en el ligante puede influir en la reactividad y la estabilidad de los intermediarios dentro del ciclo catalítico. Así pues, varios tipos de ligantes P/N-dadores han sido aplicados con éxito como las fosfino-oxazolininas<sup>41</sup> y el QUINAP<sup>42</sup> (Figura 1.8). También dentro de este apartado, otras variantes frecuentes corresponden a ligantes nitrogenados con coordinación N/O como es el caso de los aminoalcoholes quirales y las de coordinación N/S y P/S.

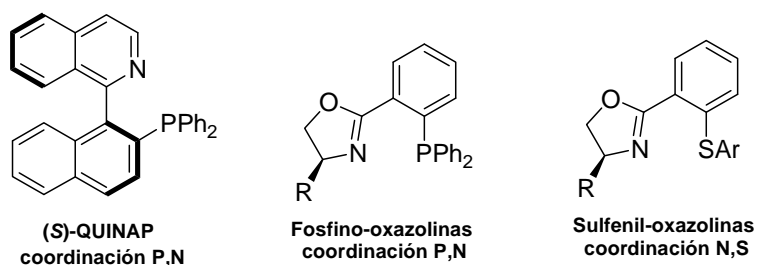


Figura 1.8. Ejemplos representativos de ligantes quirales con coordinación mixta.

Otros grupos de investigación<sup>43</sup> se han aventurado a explorar propiedades catalíticas de complejos organometálicos conteniendo ligantes heterodonadores de tipo P/S, N/S, S/S y O/S en diversas reacciones enantioselectivas, logrando en algunos casos resultados notables. Blaser<sup>44</sup> ha propuesto una serie de reglas empíricas para orientar en el diseño de nuevos ligantes quirales eficientes en procesos catalíticos. Aunque existen muchas excepciones a estas recomendaciones como el propio autor lo indica, es útil mencionar algunas de ellas:

- ❑ Los centros estereogénicos deben estar próximos a los átomos dadores en el complejo para poder transmitir la quiralidad a través de los enlaces y del espacio.
- ❑ Los ligantes que forman quelatos son mejores que los monodentados. El tamaño óptimo depende de la reacción.
- ❑ Los sustituyentes voluminosos producen un entorno del metal estéricamente muy definido, es decir, una cavidad quiral muy rígida. Sin embargo, un impedimento estérico excesivo limita la accesibilidad al metal y por tanto la actividad del catalizador.
- ❑ Las estructuras de los ligantes simples son más "fáciles" de modificar sistemáticamente. Un aumento del número de centros estereogénicos frecuentemente no mejora la selectividad del ligante, ya que se produce un efecto de dilución o cancelación del efecto entre ellos (*mismatching*).
- ❑ Los ligantes con esqueletos cíclicos son mejores que los de cadena abierta, ya que los primeros cuando forman un quelato con el metal forman anillos fusionados muy rígidos. Sin





agregación pueden originar un alejamiento del comportamiento lineal esperado en los valores de ee del producto de la reacción.

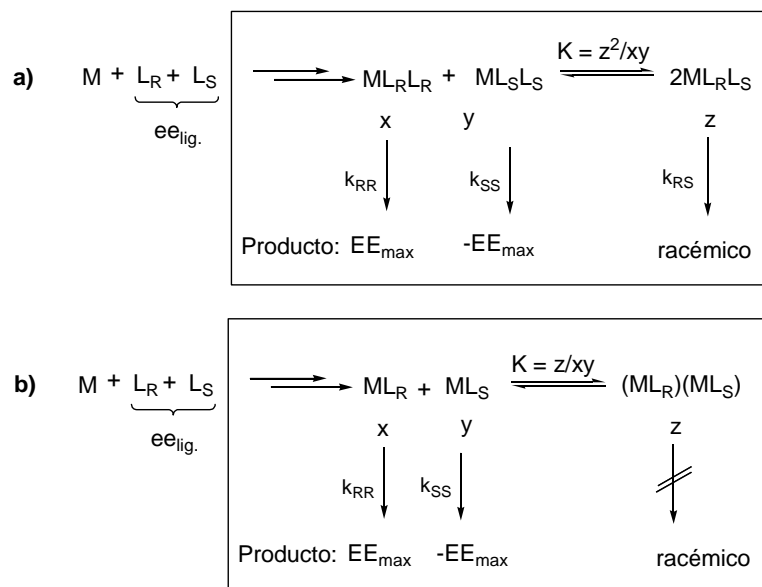


Figura 1.10. Modelos para explicar los efectos no lineales: a) por formación del complejo  $ML_2$  y b) por *efecto reservorio*.

Si la relación entre los valores de ee del auxiliar quiral o del ligante quiral y los valores de ee del producto de la reacción se desvían de la linealidad se dice que existen *efectos NLE*. Estos pueden ser positivos, [(+)-NLE], también conocido como **amplificación asimétrica**, o negativos, [(-)-NLE] dependiendo de si se tiene lugar un aumento o un descenso del ee del producto final de reacción en relación a la pureza enantiomérica del ligante quiral (Figura 1.11). La linealidad es producto del carácter monomérico de todas las especies formadas  $ML_n$  que presentan la misma reactividad como si se tratase de complejos homoquirales.

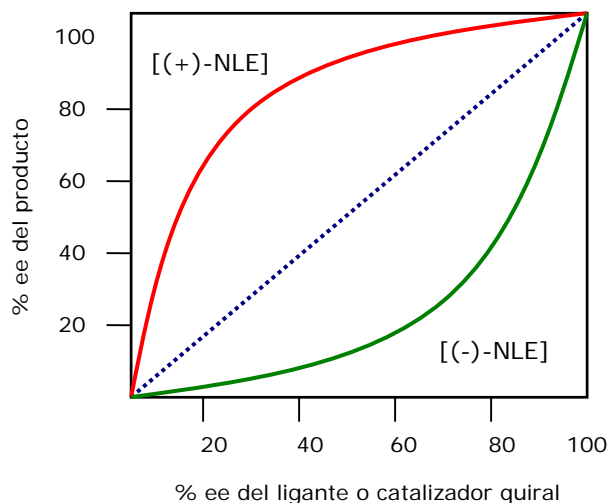


Figura 1.11. Relaciones posibles de los efectos no lineales. La línea punteada significa una correspondencia lineal entre el ee del producto con el ee del ligante o catalizador.

Lo ideal de una reacción catalítica enantioselectiva es llegar a tener un [(+)-NLE] ó amplificación asimétrica para acceder a productos con altos valores de ee cuando no se dispone de ligantes, auxiliares quirales o catalizadores enantioméricamente puros (Figura 1.11). Sin embargo, no siempre es posible llegar a tener tal privilegio, por lo que esta característica ha sido observada en un determinado número de reacciones catalíticas como la reducción de cetonas.<sup>49</sup>

## 1.6 Determinación del exceso enantiómero.

*El empleo de un catalizador quiral en una reacción química no implica que automáticamente se forme un solo enantiómero.* Un ee del 0% corresponde a una cantidad equimolar de los dos enantiómeros, mientras que un ee del 100% corresponde a la presencia exclusiva de uno de los dos enantiómeros. La enantioselectividad de un catalizador viene expresada en ee (exceso enantiómero). La determinación del ee de una reacción no se puede llevar a cabo de forma convencional mediante las técnicas de RMN, IR y UV visible, ya que no son capaces de diferenciar dos enantiómeros. Sin embargo existen métodos de análisis de sustancias quirales basados en técnicas espectroscópicas o de separación. Dentro de las técnicas espectroscópicas están aquellas que se basan en la interacción de los analitos con un haz de luz polarizada. El grupo de técnicas de separación están constituidas por técnicas de cromatografía y electroforesis capilar.

### 1.6.1 Técnicas espectroscópicas de análisis.

Estas técnicas incluyen la polarimetría, la dispersión óptica rotatoria (ORD), el dicroísmo circular (DC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>50</sup> La polarimetría es el método más común que distingue entre sustancias quirales y aquirales mediante la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada (LP). Sin embargo, su aplicación a la determinación exacta de ee está limitada a una serie de factores como: pH, concentración de la muestra, temperatura y disolvente. La ORD es una extensión de la polarimetría a  $n$  longitudes de onda. El DC consiste en una medida simultánea de una rotación y una absorción de la radiación polarizada. Los dos enantiómeros de un compuesto presentan un espectro de DC idéntico pero de signo contrario.<sup>51</sup> No obstante, este tipo de análisis tiene los mismos inconvenientes expuestos para la polarimetría. La RMN ha sido otra de las técnicas usadas en el análisis de sustancias quirales mediante el empleo agentes derivatizantes quirales o bien de reactivos de desplazamiento quiral (*chiral shift reagents*). En esta última suelen emplearse complejos homoquirales de Eu, Yb y Pr que interaccionan con muchos de los grupos funcionales más habituales como alcoholes, aldehídos, ácidos, etc. La interacción del complejo con cada uno de los enantiómeros de la mezcla origina un par de diastereómeros que presentan señales distintas y aparecen con un desplazamiento químico diferente en el espectro y de cuya integración se puede determinar el ee.

### **1.6.2 Técnicas de separación.**

Las técnicas cromatográficas son de las más utilizadas para la separación y posterior determinación del ee de un compuesto. Entre ellas destacan la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (CG) con una columna en fase estacionaria quiral. La determinación del ee se realiza a partir del área correspondiente al pico cromatográfico de cada enantiómero. Las ventajas de estos métodos es que no requiere de grandes cantidades de muestra y no se requiere de ningún parámetro adicional de un enantiómero puro. El desarrollo de la CG como técnica de análisis quiral viene ligado a separaciones enantioméricas de compuestos volátiles. Las separaciones por esta técnica son dependientes de la temperatura y de la estabilidad del producto quiral.

El HPLC es una técnica muy valiosa en la separación de enantiómeros tanto por el método directo como por el indirecto (derivatización). Los compuestos quirales habitualmente separadas en forma de diastereómeros son aminas, alcoholes y ácidos carboxílicos porque poseen grupos funcionales que facilitan su derivatización y permite tener una mejor resolución quiral.

---

**Referencias.**

1. Ridell, F. G.; Robinson, M. J. T. *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 2001.
2. (a) Brand, D. J.; Fisher, J. J. *Chem. Educ.* **1987**, *64*, 1035. (b) Chapuis, C.; Jacoby, D. *App. Catal., A*. **2001**, *221*, 93.
3. Mislow, K., Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319.
4. Juaristi, E. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*. El Colegio Nacional, **2007**.
5. Noyori, R.; Takaya, H.; Ohta, T. *Asymmetric Hydrogenation in Catalytic Asymmetric Synthesis*. Ojima, I. Ed.: Wiley-VCH, New York, **2000**, Cap. 1. p 1.
6. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, New York, **1994**.
7. Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*. American Chemical Society, Washington, **1976**.
8. Martin, E. *Catálisis Asimétrica en Química Inorgánica VII. Cuadernos de Posgrado*. Piña, C. Ed.: Facultad de Química, UNAM, México, **1992**.
9. Blaser, H. U.; Studer, M. *Chirality*. **1999**, *11*, 459.
10. Handy, S. T. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 363.
11. Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
12. Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
13. Wong, C. H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*. Pergamon, Oxford, **1994**.
14. List, B.; Shabat, D.; Zhong, G.; Turner, J. M.; Li, A.; Bui, T.; Anderson, J.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7283.
15. (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, *22*, 1445. (b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
16. (a) Sharpless, K. B.; Hentges, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263. (b) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
17. (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K. Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
18. (a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429. (b) Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481.
19. (a) Bhaduri, S.; Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*. John Wiley & Sons, New York, **2000**, Cap. 2 y 13. (b) Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C. *Tetrahedron*. **1989**, *45*, 6901.
20. Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal., A*. **2001**, *221*, 119.
21. (a) Morrison, J. D.; Scott, J. W. *The Chiral Carbon Pool and Chiral Sulfur, Nitrogen, Phosphorus and Silicon Centers in Asymmetric Synthesis*. Academic Press, New York, **1984**,

- Vol. 4. b) Ohashi, A.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1099. c) Kessler, H. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 572.
22. Bayón, J. C. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Oro, L. A.; Sola, E. Eds.: CYTED. **1999**, Cap. 8.
  23. Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C. *Tetrahedron*. **1989**, *22*, 6901.
  24. (a) Fiorini, M.; Giongo, G. M. *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **1979**, *5*, 303. (b) Fiorini, M.; Riocci, M.; Giongo, G. M. ANIC S. P. A., Eur. Pat. 0077099, **1983**.
  25. Parra-Flores, E. *Avance y Perspectiva*. CINVESTAV. **2002**, *21*, 37.
  26. (a) Saluzzo, C.; Halle, R.; Touchard, F.; Fache, F.; Schulz, E.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 30. (b) Herrmann, W. A.; Cornils, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1049.
  27. (a) Haughton, L., Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 3335. (b) Haughton, L.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 2645.
  28. Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533
  29. Brunner, H. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*. Patai, S. Ed.: John Wiley & Sons, New York, **1989**, Vol. 5, Cap. 4.
  30. Para una revisión más amplia sobre propiedades estéricas y electrónicas de los ligantes bidentados de fósforo en algunos procesos catalíticos, ver: Gillespie, J. A.; Dodds, D. L.; Kamer, P. C. J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2751.
  31. Sobre una revisión general sobre el papel que desempeña los ligantes derivados del BINAP en la catálisis asimétrica, ver: McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 3809.
  32. Para una revisión sobre otros ligantes de quiralidad axial en catálisis asimétrica, ver: (a) Guiry, P. J.; McCarthy, M.; Lacey, P. M.; Cormac, P.; Saunders, S. K.; Connolly, D. J. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 821. (b) Birkholz, M. N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.
  33. (a) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187. (b) Akutawa, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, *128*, 171.
  34. Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
  35. Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, p. *Synthesis*. **1992**, 503.
  36. Para aplicaciones del BINAP y derivados difosfina en general, ver: (a) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405. (b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155. (c) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801. (d) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. (e) Telfer, S. G.M Kuroda, R. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 33. (f) Au-Yeng, T. T.-L.; Chan, A. S. C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2151.
  37. Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.
  38. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
  39. Kagan, H. B. *Asymmetric Synthesis Using Organometallic Catalysts in Comprehensive Organometallic Chemistry*. Wilkinson, G.: Pergamon, London, **1982**, Vol. 8.

40. Para una revisión sobre ligandos diferentes a fósforo, ver: (a) Bayón, J. C.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A. M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *73*, 193. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.
41. Para una revisión acerca de la utilidad de ligandos fosfina-oxazolina, ver: Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
42. (a) Brown, J. M.; Woodward, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6803. (b) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Pearson, M.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1992**, *3*, 17. (c) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1993**, *4*, 743.
43. (a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Forrest, E. M.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. (b) Jansat, S.; Gómez, M.; Muller, G.; Diéguez, M.; Aghmiz, A.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A. M.; Flores-Santos, L.; Martín, E. Maestro, M. A.; Mahía, J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 1469.
44. Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
45. Astruc, D. *Química Organometálica*. Reverte, Barcelona, **2003**, Cap. 3-5.
46. Para una revisión del concepto de *efectos no lineales* en síntesis asimétrica y catálisis asimétrica, ver. (a) Fenwick, D.; Kagan, H. B. *Topics Stereochem.* **1999**, *108*, 2353. (b) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2923. (c) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 4000. (d) Soai, K.; Shibata, T.; Sato, I. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382. (e) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jimenez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1997**, *8*, 2997. (f) Kagan, H. B.; Girard, C.; Guillaneux, D.; Rainford, D.; Samuel, O.; Zhang, S. Y.; Zhao, S. H. *Acta. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 345.
47. Para un análisis detallado de los aspectos cinéticos en el *efecto no lineal*, ver: Blackmond, D. G.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402.
48. Inanaga, J.; Furuno, H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2211.
49. La reacción de reducción de cetonas es un ejemplo sobre amplificación asimétrica, ver: Shinkai, I. *Pure, App. Chem.* **1997**, *69*, 453.
50. (a) Ward, T.J. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 4521. (b) Pasto, D. J.; Johnson, C. R. Determinación de Estructuras Orgánicas. Reverté, Barcelona, **2003**.
51. Purdie, N.; Bittain, H. G. *Analytical Applications of Circular Dichroism*. Elsevier, Amsterdam, **1994**.

## CAPITULO II

### CATALISIS y REACCIONES DE CARBONILACION/HIDROFORMILACION

#### 2.1 Catálisis.

La catálisis es un fenómeno clave en las transformaciones químicas siendo una disciplina fundamental para el desarrollo de la industria química, ya que más del 80% de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieren el empleo de un catalizador en al menos en una de las etapas.<sup>1</sup> En la segunda mitad del siglo XX, el interés hacia la catálisis ha aumentado de una manera paralela al desarrollo de la química organometálica con el objetivo de obtener un catalizador que consiga la selectividad deseada en la transformación de reactivos a productos. Para comprender el campo de la catálisis es preciso definir qué es un catalizador, cómo actúa y los parámetros que indican su actividad y selectividad.

#### 2.1.1 Definición y parámetros.

Un *catalizador* es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin que se consuma en dicha reacción.<sup>2</sup> El proceso básico para llevar a cabo una reacción catalítica involucra un *ciclo catalítico* (Figura 2.1), la cual consta de distintas etapas. En una primera etapa, el catalizador reacciona con el reactivo para generar un complejo, (C-R), después se da la reacción que se pretende llevar a cabo generándose el complejo (C-P) y finalmente se produce la liberación del producto deseado, (P), y la recuperación del catalizador, (C).

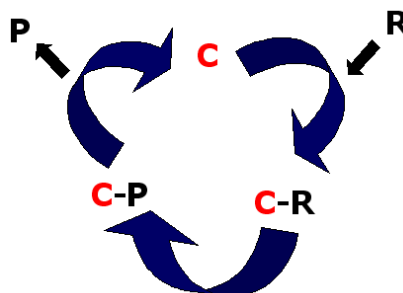


Figura 2.1. Etapas de un ciclo catalítico.



La **actividad** de un catalizador se mide a través de los parámetros denominados **TON** (número de repetición) que expresa el número de moles de productos obtenidos por mol de catalizador proporcionando una medida de la estabilidad del catalizador bajo las condiciones de reacción y **TOF** (frecuencia de repetición) que expresa la cantidad de moles de producto formados por unidad de tiempo y mol de catalizador. A mayor valor de estos parámetros mayor actividad presenta el catalizador. Los catalizadores son esenciales debido a la capacidad que presentan para desarrollar nuevos caminos de reacción y mejorar la selectividad. La **selectividad** se refiere a la capacidad que muestra un catalizador para obtener un producto deseado generando la mínima cantidad de subproductos residuales.

Una reacción se dice que es **quimioselectiva** cuando para un sustrato con distintos grupos funcionales, el catalizador favorezca la reacción en uno de estos grupos. Una reacción es **regioselectiva** cuando el catalizador favorece la formación de un isómero estructural de todos los posibles. Una reacción es **enantioselectiva** cuando el catalizador actúa sobre un sustrato proquiral, de tal forma que se obtiene preferentemente uno de los dos enantiómeros. Para que se produzca una reacción de este tipo es necesario utilizar un catalizador quiral.

### 2.1.2 Tipos de catálisis.

Los múltiples catalizadores conocidos en la actualidad pueden ser clasificados según varios criterios: estructura, composición, área de aplicación y estado de agregación. En general, se pueden distinguir cuatro tipos de catálisis siendo los más comunes la catálisis homogénea y la catálisis heterogénea.

**a) Biocatalizadores.** En este tipo se encuentran las enzimas que son proteínas de tamaño coloidal, que podrían clasificarse entre los catalizadores homogéneos moleculares y los catalizadores heterogéneos macroscópicos en el funcionamiento de los seres vivos.

**b) Catálisis Heterogénea.** En este proceso, el catalizador está soportado generalmente en fase sólida y los reactantes en fase líquida o gaseosa. La reacción catalizada ocurre en la interfase, es decir, en la superficie del catalizador. Los catalizadores más comunes son: Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub> y Ni/Ra. Una de las desventajas que presenta es su baja selectividad en comparación con la catálisis homogénea y su principal ventaja es la fácil separación del catalizador de los productos de reacción.

**c) Catálisis Heterogeneizada.** Este proceso es el nexo de unión entre la catálisis homogénea y heterogénea. La síntesis de los catalizadores se realiza mediante la coordinación de un ligante a un metal y la unión de esta entidad a la superficie de un soporte mediante la formación de un enlace

covalente. Si se introduce un espaciador entre la superficie de la matriz y el centro catalítico, tal catalizador heterogeneizado se asemejaría al homogéneo en cuanto a reactividad y selectividad manteniendo características heterogéneas. Las desventajas que presentan este tipo de catalizadores son la pérdida de actividad y la pérdida de metal a lo largo de los sucesivos ciclos de reacción.

**d) Catálisis homogénea.** Aquí los catalizadores se encuentran en la misma fase que los reactivos en una mezcla de reacción. Las ventajas de este tipo de catálisis son la selectividad, la gran actividad y las suaves condiciones de reacción, lo que permite entender mejor los mecanismos de reacción a nivel molecular. Asimismo, los catalizadores pueden ser modificados mediante el cambio de los ligantes unidos al metal o el disolvente de la reacción. Este hecho ha permitido optimizar algunos procesos que se han industrializado con éxito como es el caso de la carbonilación de metanol para obtener ácido acético (proceso Monsanto), la oligomerización de olefinas (proceso SHOP) o la hidroformilación de propeno (proceso OXO). La principal desventaja es la separación de los productos de reacción del catalizador involucrando procesos complicados como destilación, extracción líquido-líquido o intercambio iónico.

Los intentos de reunir en un sólo tipo de catálisis las ventajas de toda esta clasificación y además de solucionar el problema de recuperación-reutilización del catalizador han dado lugar al desarrollo de nuevas metodologías consistentes en la modificación del catalizador para facilitar su recuperación en el medio de la reacción (Figura 2.2).<sup>3-9</sup> Algunas estrategias son: la destilación los productos del medio de reacción, el enlazamiento del catalizador por enlaces covalentes a sólidos inorgánicos o polímeros orgánicos, uso de líquidos iónicos o bien CO<sub>2</sub> en condiciones supercríticas.

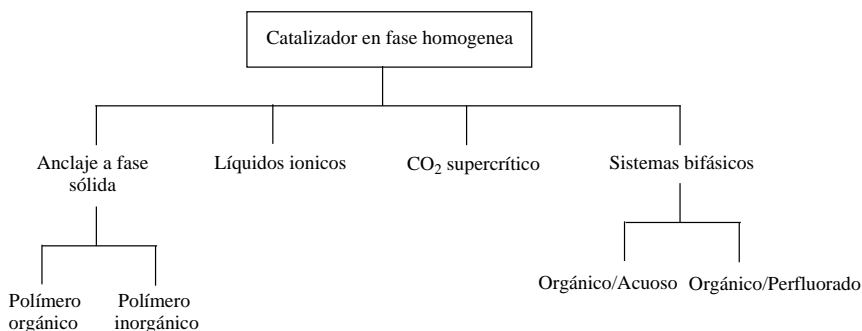


Figura 2.2. Estrategias de recuperación de catalizadores.

La solución de recuperación más eficaz que hasta el momento ha dado buenos resultados es el empleo de sistemas bifásicos cuyo principio se basa en el uso de dos disolventes no miscibles, de tal manera que el sistema catalítico queda atrapado en una de las fases (acuosa, orgánica polar u fluorada) y los reactivos-productos se encuentran en la otra fase y por decantación, las dos fases

se separan y el sistema catalítico se puede reciclar (Figura 2.3). Puesto que las dos fases son inmiscibles, la reacción se efectúa en la interfase o bien dentro de la fase catalítica (necesitando una agitación vigorosa).

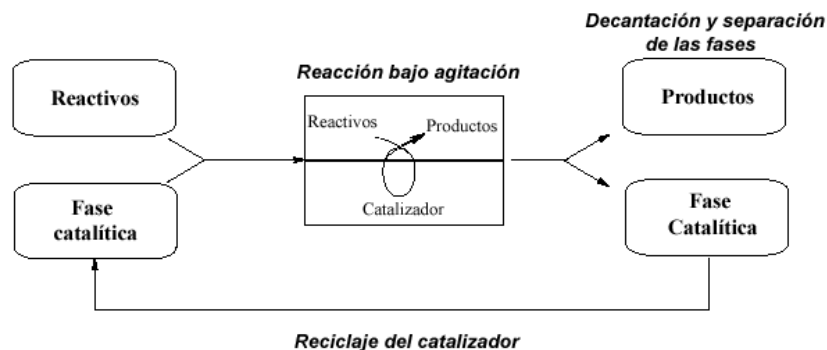


Figura 2.3. Uso del sistema bifásico para recupera el catalizador.

El sistema disolvente orgánico-agua es de los más utilizados, pues requiere de ligantes específicos (ligantes hidrosolubles y anfifílicos) para poder mantener el catalizador solubilizado en la fase acuosa. En el caso del sistema disolvente orgánico-fluorado, el catalizador se encuentra en fase fluorada y los reactivos en la fase orgánica (Figura 2.4). Así, mientras que a temperatura ambiente los disolventes perfluorados no son miscibles con muchos disolventes orgánicos, a temperaturas más altas la miscibilidad aumenta y en algunos casos, se observa una sola fase, permitiendo así el máximo contacto entre el catalizador y el substrato. El sistema vuelve a ser bifásico simplemente por enfriamiento.

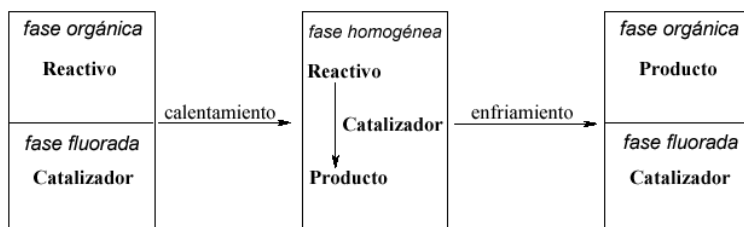


Figura 2.4. Sistema bifásico: disolvente orgánico-disolvente perfluorado.

### 2.1.3 Comparación entre catálisis homogénea y heterogénea.

La mejor forma de resumir las razones del anclaje de complejos metálicos en matrices orgánicas o inorgánicas es examinar las ventajas o inconvenientes del uso de la catálisis homogénea y heterogénea (Tabla 2.1). Los catalizadores homogéneos se pueden caracterizar química y espectroscópicamente de manera que el centro activo es estructuralmente conocido permitiendo comprender aspectos mecanísticos del ciclo catalítico. Sin embargo, a pesar de los importantes avances en catálisis homogénea, la catálisis heterogénea es la preferida en el mundo industrial por la posibilidad de recuperación y reutilización del catalizador.

**Tabla 2.1.** Diferencias entre la catálisis homogénea y heterogénea.

<b>Efectividad</b>	<b>Homogénea</b>	<b>Heterogénea</b>
Centros activos	Todos los átomos del metal	Sólo los átomos superficiales
Concentración	Baja	Alta
Selectividad	Alta	Baja
Condiciones de reacción	Suaves	Agresivas
Actividad	Alta	Variable
Problemas de difusión	Baja	Importantes
Aplicabilidad	Limitada	Extensa
<u>Propiedades catalíticas:</u>		
Estructura	Definida	Indefinida
Estabilidad térmica	Baja	Alta
Vida del catalizador	Variable	Larga
Sensibilidad al envenenamiento	Baja	Alta
Mecanismo	Conocido	Difícil de estudiar
Variabilidad de propiedades estéricas y electrónicas del catalizador.	Posible	Difícil
Separación del catalizador	Laboriosa	Fácil
Reciclaje del catalizador	Posible	Fácil
Costos	Alta	Baja

## 2.2 Interacción metal-ligante.

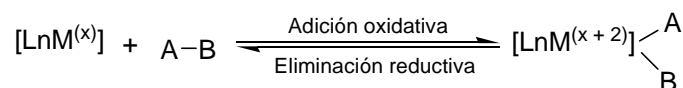
En catálisis homogénea, para generar una especie activa, el metal de transición debe ser capaz de generar sitios vacantes que hagan posible la coordinación y posterior activación de los reactivos.<sup>10</sup> Esto implica por un lado la existencia de un orbital vacío en el metal para la formación de un enlace con la molécula del reactivo y por otro lado, la disponibilidad de espacio suficiente para alojar esta molécula. Un complejo que presenta una o varios sitios de coordinación se dice que es *coordinativamente insaturado*. La generación de los precursores catalíticos requiere la disociación de al menos de uno de los ligantes presentes en él para generar especies coordinativamente insaturadas, por tanto el precursor debe contener algún ligante fácilmente disociable o lábil. Para poder especular sobre la fortaleza la labilidad de un ligante es necesario considerar la naturaleza, el estado de oxidación del metal, el efecto *trans* del resto de los ligantes coordinados y factores estéricos (ángulos cónicos del ligante).

## 2.3 Reacciones en catálisis.

### 2.3.1 Adición oxidativa y eliminación reductiva.

En una reacción de adición oxidativa, una molécula AB se incorpora a un complejo [LnM] produciéndose la ruptura del enlace A-B y la formación de dos nuevos enlaces M-A y M-B. En consecuencia, en el complejo se produce un aumento de 2 unidades en el estado de oxidación del metal, M, así como en el número de coordinación del complejo formado (Esquema 2.1). La reacción

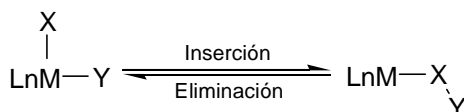
inversa que involucra la formación de una molécula A-B a partir de la ruptura de dos ligantes coordinados al centro metálico se conoce como *eliminación reductiva*.



Esquema 2.1. Reacción general de adición-eliminación.

### 2.3.2 Inserción y eliminación.

Una reacción de inserción es un proceso intramolecular que da lugar a la introducción de un ligante X en el enlace formado por el metal y otro ligante Y. Los dos ligantes implicados deben estar en posición *cis* (Figura 2.2). Este tipo de reacciones generalmente se utiliza para la formación de nuevos enlaces C-C en procesos catalíticos de carbonilación y polimerización.



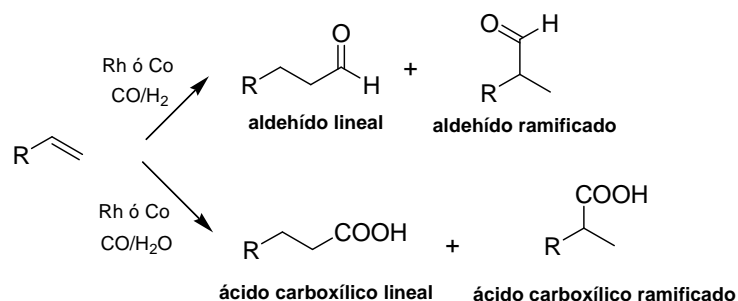
Esquema 2.2. Reacción general de inserción.

### 2.3.3 Ataque sobre ligantes coordinados.

Los ligantes de un complejo pueden sufrir el ataque directo de un reactivo sin necesidad de que éste se coordine previamente al centro metálico. Por lo regular, en esta etapa se suele requerir el concurso de reactivos nucleofílicos o electrofílicos fuertes. Así mismo, a pesar de que el centro metálico no interviene directamente, su función en la activación frente al ataque es esencial.

### 2.4 Reacción de carbonilación.

Las reacciones de *carbonilación* son aquellas en donde moléculas de CO es introducido en un sustrato y puede ocurrir de dos maneras: ya sea por la adición de CO acompañado con otro átomo o grupo que se comporte como nucleófilo a compuestos insaturados o mediante la inserción de CO en un enlace sigma ya existente.<sup>11</sup> Estas son catalizadas por metales de transición (Co, Rh y Ru) y son reacciones de gran interés porque permiten funcionalizar moléculas orgánicas como alquenos, alquinos, halogenuros de alquilo o arilo para la obtención de ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, etc. Estas reacciones tienen lugar bajo presión de CO.<sup>12-14</sup> Ejemplo de ello, son las reacciones de hidroformilación e hidrocarboxilación que permiten la obtención de aldehídos y ácidos carboxílicos a partir de alquenos, que son productos de bajo precio obtenidos a partir del petróleo como materia prima, monóxido de carbono e hidrógeno (Esquema 2.3).

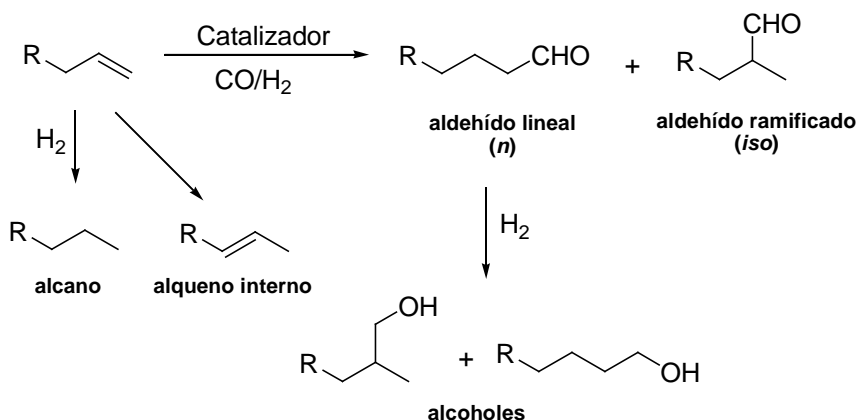


Esquema 2.3. Reacciones de carbonilación: (a) hidroformilación y (b) hidrocarboxilación.

En ambas reacciones se producen dos regio-isómeros que son el aldehído lineal y el aldehído ramificado para el caso de la reacción de hidroformilación, y el ácido lineal y el ácido ramificado en el caso de la reacción de hidrocarboxilación. Dependiendo del sustrato, es más interesante la obtención de un regio-isómero que otro.

## 2.5 Reacción de hidroformilación.

La hidroformilación es una reacción muy útil que permite obtener aldehídos a partir de olefinas y en presencia de gas de síntesis (mezcla de CO/H<sub>2</sub>) mediante la acción catalítica de un complejo metálico. Se le conoce así, porque se adicionan *un grupo formilo* y *un átomo de hidrógeno* al doble enlace de dichas olefinas (Vease Esquemas 2.3 y 2.4).<sup>15</sup> Aquí se pueden producir dos regioisómeros: *el lineal* y *el ramificado*. Dependiendo del sustrato utilizado puede favorecerse la obtención de un regioisómero o de otro. En dicha reacción, también puede generarse subproductos como los alcoholes (por hidrogenación subsecuente de los aldehídos) y los alcanos (a causa de la hidrogenación de la olefina).



Esquema 2.4. Productos de la hidroformilación de una olefina.

La reacción fue descubierta accidentalmente en 1938 cuando Otto Roelen<sup>16-17</sup> trabajando sobre la reacción de Fischer Tropsch observó que se generaba una proporción considerable de aldehídos y

cetonas. Como el catalizador empleado en la reacción era heterogéneo (óxido metálico, incluido el cobalto) se atribuyó a éste la formación de dichos productos. Sin embargo, tiempo después se descubriría que el óxido de cobalto al reaccionar con el gas de síntesis, forma la especie soluble  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  y que ésta es la responsable de la acción catalítica, conociéndose así la naturaleza homogénea del proceso.

La reacción de hidroformilación o proceso oxo, generalmente está asociado al empleo de catalizadores de Co o Rh. El Co fue inicialmente usado como sistema catalítico, ya que mostraba una notable actividad acompañada de una alta selectividad hacia el aldehído lineal. Sin embargo, durante este tiempo se demostró que el Rh y sus complejos son más activos y selectivos,<sup>18</sup> en tanto que los de Ru e Ir son razonablemente activos, pero menos selectivos. También se ha establecido que los complejos de Pt tienen actividad catalítica comparable con los de Co.<sup>19</sup> Otros metales que se han probado son los de Fe, Os, Ni y Pd, los cuales exhibieron escasa actividad. Las condiciones experimentales de operación en este proceso son: 70-230°C y de 50-400 bar. El orden de reactividad que muestran las olefinas hacia esta reacción es el siguiente: olefinas terminales monosustituidas > olefinas internas disustituidas > trisustituidas > tetrasustituidas, mientras que las olefinas cíclicas exhiben una reactividad ligeramene inferior con relación a la olefina acíclica que presenta el mismo grado de sustitución. Los aldehídos de tamaño  $\text{C}_{3-15}$  son obtenidos por reacción de hidroformilación y convertidos más tarde en aminas, ácidos carboxílicos y alcoholes primarios. En algunos casos el aldehído lineal es mucho más importante que el ramificado sobre todo cuando en la reacción se realiza con olefinas no simétricas (*control de la regioselectividad*). Los factores que influyen en la regioselectividad son: a) la naturaleza de los ligantes que están coordinados al metal, la cual viene determinada por sus factores electrónicos y estéricos, b) la presión parcial de CO que conduce a la formación de intermediarios de reacción con menos ligantes coordinados al metal. En la industria se emplean tres sistemas catalíticos para el proceso oxo:  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  modificado con fosfinas y un sistema de Rh modificado con fosfina (Tabla 2.2).<sup>20</sup> Los aldehídos lineales son utilizados como materia prima para obtener compuestos que sirven para la elaboración de plastificantes, disolventes, tensoactivos, detergentes biodegradables y aditivos textiles. El proceso industrial más importante de hidroformilación es la conversión de propeno a *n*-butanal, ya sea para producir posteriormente butanol mediante hidrogenación o para la obtención de 2-etilhexanol (proceso ALDOX), cuyos ésteres son los plastificantes habituales del PVC.

**Tabla 2.2.** Procesos industriales de reacciones de carbonilación e hidroformilación.

Proceso	Catalizador	Compañía
Metanol a ácido acético	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{I}_2]^-$ $\text{IrCl}_3\text{-RuCl}_3$	BASF Monsanto BP
Propeno a butiraldehído	$\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PBu})_3$	Shell
Butadieno a ácido adipico	$\text{HCo}(\text{CO})_4$	BASF
Isobutilfenil etanol a Ibuprofeno	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Hoechst

### 2.5.1 Aspectos generales del mecanismo de reacción.

En 1961, Heck y Breslow<sup>21</sup> propusieron el mecanismo mostrado en la Figura 2.5. El paso clave es la generación de la especie catalíticamente activa  $\text{HCo}(\text{CO})_3$  [1], por la disociación de CO del precursor  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  generándose así un sitio vacante en la esfera de coordinación del metal de transición. El paso [2] corresponde a la coordinación de la olefina a la especie coordinativamente insaturada  $\text{HCo}(\text{CO})_3$ . El paso [3] involucra la inserción de la olefina al enlace Co-H para generar el alquilcomplejo. El paso [4] involucra la inserción del monóxido de carbono en el enlace R-Co para dar el acilcomplejo [5]. En el paso [6], se lleva a cabo la adición oxidativa del  $\text{H}_2$  al acilcomplejo para dar el aldehído, [7] mediante una eliminación reductiva, regenerándose nuevamente la especie catalíticamente activa.

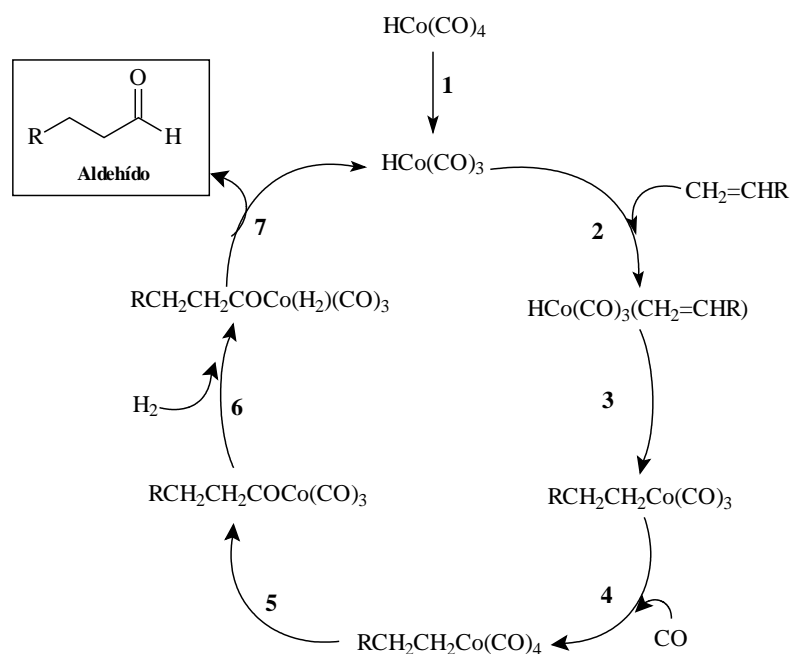


Figura 2.5. Ciclo catalítico de la reacción de hidroformilación no modificado.

En 1965, Wilkinson realizó la síntesis de un complejo de tipo  $\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PR}_3)_2$  y posterior aplicación a la hidroformilación de alquenos terminales demostrando su efectividad en condiciones mucho más suaves ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $14.7\text{ psi}$ ).<sup>22-24</sup> Este sistema presentaba actividades y selectividades más altas en la formación de los aldehídos comparado con el catalizador de cobalto. El mecanismo no ha sido aún determinado completamente, aunque se han aislado e identificado algunos de los intermediarios a través de estudios teóricos<sup>25</sup> y cinéticos.<sup>26-33</sup> El mecanismo comúnmente aceptado es el propuesto en la Figura 2.6, que es una modificación del mecanismo de la reacción propuesto por Heck y Breslow. En este ciclo catalítico la primera etapa (a) involucra la disociación de una molécula de CO para generar el complejo coordinativamente insaturado  $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ . La posterior coordinación de la olefina (b) e inserción en el enlace Rh-H (c), por migración del hidruro



y coordinación de una nueva molécula de CO (**d**) conducen a la formación de las especies  $[\text{Rh}(\text{alquilo})(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$ . La inserción de CO en el enlace Rh-alquilo en estas últimas especies (**e**) conduce a la formación de las especies  $[\text{Rh}(\text{acilo})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$  que pueden coordinar con otra molécula de CO (**f**) quedándose saturadas o bien reaccionar con  $\text{H}_2$  (**g**) dando lugar al aldehído lineal (**n**) o ramificado (**iso**) y regenerando la especie  $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ . En la etapa de inserción migratoria del alqueno en el enlace Rh-H (**c**) se determina la formación del isómero lineal o ramificado. En esta etapa también se pueden formar los isómeros del alqueno debido a la  $\beta$ -eliminación.

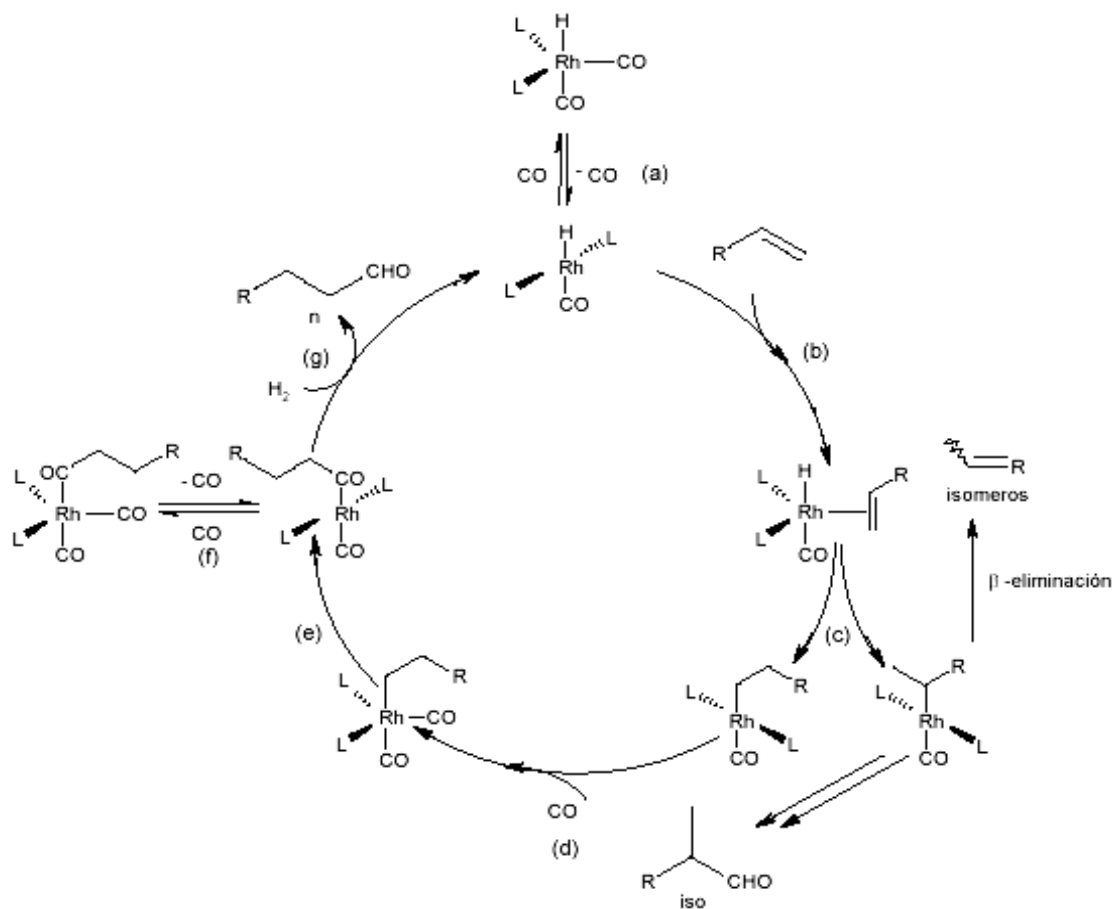


Figura 2.6. Mecanismo de reacción propuesto por Wilkinson.

### 2.5.2 Hidroformilación asimétrica.

La hidroformilación asimétrica es una herramienta sintética que permite obtener aldehídos ópticamente puros a partir de olefinas proquirales. Estos aldehídos homoquirales pueden posteriormente transformarse en otros grupos funcionalizados, dando lugar a un amplio intervalo de productos enantioselectivos, tal es el caso de la oxidación de aldehídos ópticamente puros preparados vía hidroformilación asimétrica de vinilarenos, en el que se pueden acceder a ácidos

arilpropiónicos enantioméricamente puros de alto valor comercial como el Naproxeno, Ibuprofen y Ketoprofen (Figura 2.7).

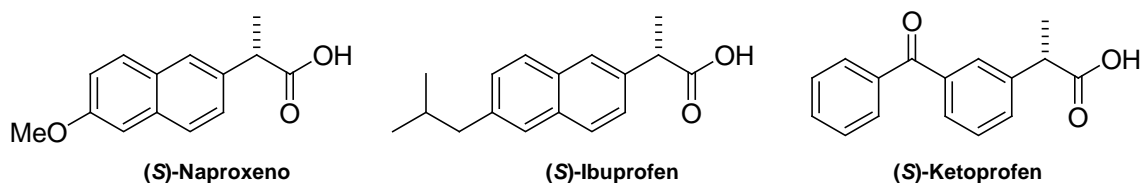
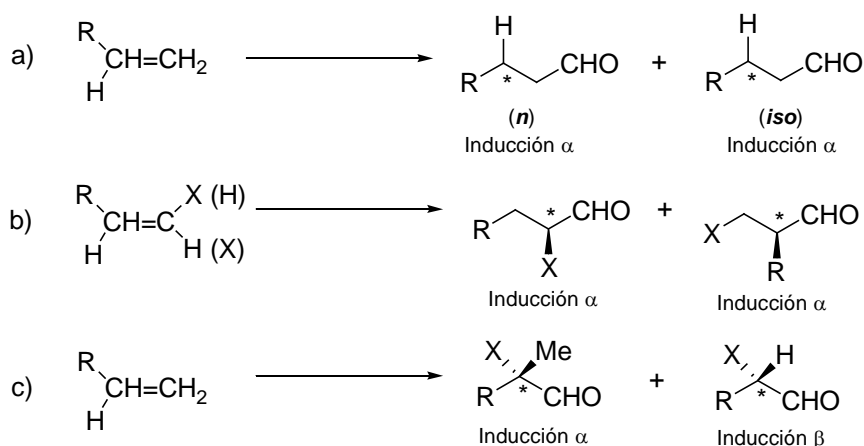


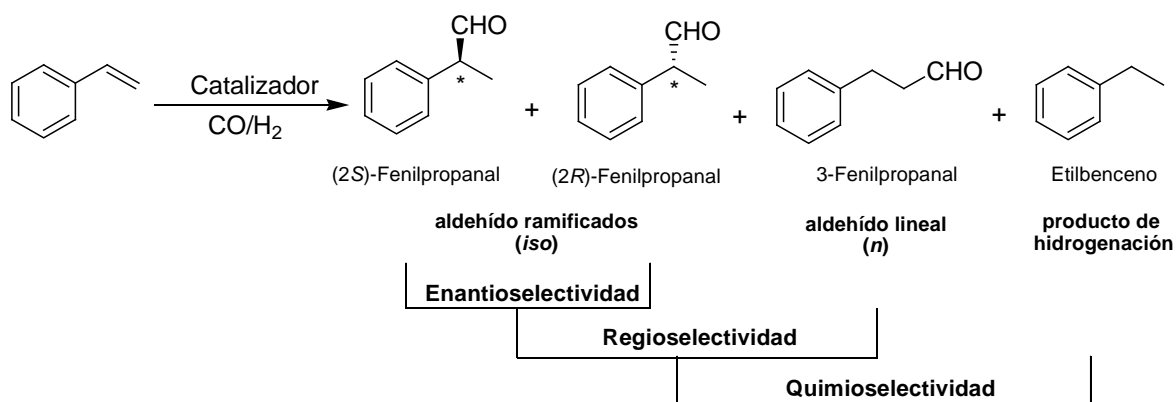
Figura 2.7. Acidos arilpropiónicos obtenidos vía hidroformilación asimétrica.

En el curso de la reacción de hidroformilación asimétrica pueden generarse átomos de carbono quirales dependiendo de la estructura del sustrato. Los aldehídos quirales pueden obtenerse de 3 formas: a) por inserción del grupo formilo (-CHO) en el carbono  $sp^2$  más sustituido de una olefina terminal, b) por inserción del grupo -CHO en cualquiera de los dos átomos de carbono de una olefina  $\alpha,\beta$ -disustituída y c) por inserción del grupo -CHO o H en el carbono  $sp^2$  más sustituido de una olefina  $\beta$ -sustituída. Como puede verse en el Esquema 2.5, los productos de las rutas a), b) y el primer producto de la ruta c), el centro quiral se origina por formación de un enlace C-C conociéndose dicho proceso como inducción asimétrica  $\alpha$ . El segundo producto de la ruta c), el origen del centro quiral proviene de la formación de un enlace C-H, por lo que se le conoce como inducción asimétrica  $\beta$ .



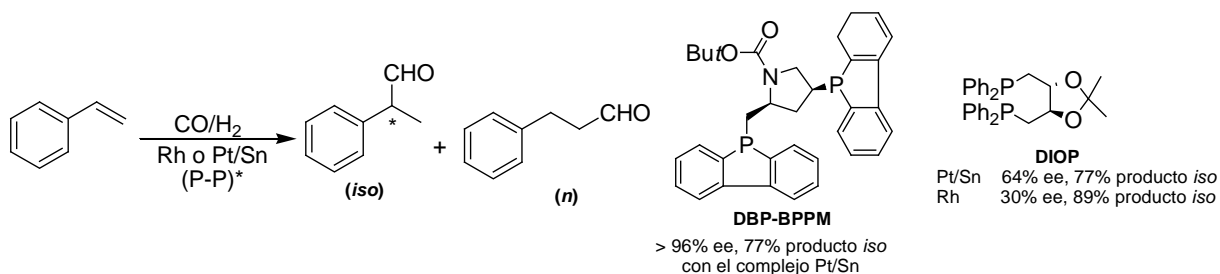
Esquema 2.5. Formas de obtención de aldehídos quirales por hidroformilación asimétrica.

A pesar del potencial de esta reacción, existen varios problemas asociados como la necesidad de optimizar no sólo la enantioselectividad, sino también la quimioselectividad y regioselectividad (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Hidroformilación asimétrica del estireno indicando los parámetros de selectividad.

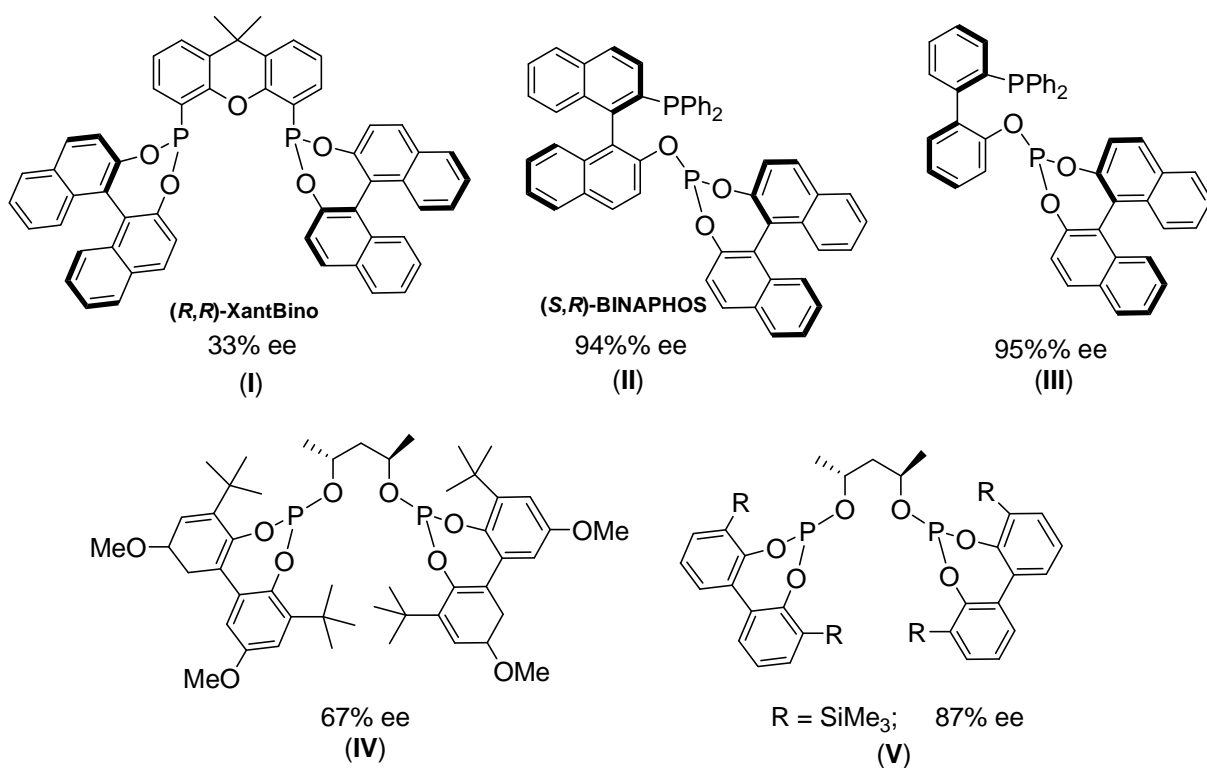
Por otro lado, los parámetros de reacción juegan un papel determinante en el comportamiento de un sistema catalítico para favorecer uno u otro compuesto. A este respecto, los primeros ejemplos fue la hidroformilación asimétrica de estireno<sup>5</sup> con complejos de Co modificados con una base de Schiff quiral y complejos de Rh modificados con monofosfinas quirales, cuyos resultados en ambos casos no fueron satisfactorios, ya que se obtenían aldehídos ramificados con ee de 0 y 18% respectivamente. A raíz de estos resultados, el interés se centró en el uso de las difosfinas quirales. Así pues, se probó el ligante DIOP, sin embargo el ee no superaba el 30%. Durante más de 20 años, se probaron distintos sistemas catalíticos y con diferentes derivados de estireno, pero los ee no mejoraron mucho. A principios de los 90's, se empezó a obtener resultados satisfactorios mediante el empleo de sistemas catalíticos de Pt-Sn o Rh modificado con difosfinas quirales.<sup>34</sup> Los primeros se caracterizaron por dar productos con excelentes ee's, pero con actividades y regioselectividades bajas.<sup>35</sup> El complejo Pt-(BDP-BPPM) es el único ejemplo conocido hasta ahora que muestra una alta enantioselectividad y regioselectividad (Esquema 2.7).<sup>36,37</sup> Los catalizadores de Pt mostraron un aumento significativo del ee con la temperatura cuyo comportamiento fue atribuido en principio a una modificación de la conformación del anillo quelato Pt-difosfina,<sup>38</sup> pero estudios posteriores con ligantes con esqueletos más rígidos parecen indicar que este efecto se debe a una variación de las velocidades de reacción de los intermediarios diastereoméricos.<sup>39</sup>



**Esquema 2.7.** Comparación entre los sistemas de Rh y de Pt/Sn.

<sup>5</sup> Este sustrato es clásico para medir la eficiencia de un catalizador quiral ya que muestra una buena regioselectividad hacia el aldehído ramificado.

Las ventajas mostradas por los catalizadores de Rh es su alta actividad, quimio y regioselectividad a bajas presiones (14.7 psi) y a bajas temperaturas (40-80°C), pero son menos enantioselectivos, por lo que hasta la fecha se ha estado diseñando ligantes quirales derivados de fosfina-fosfito,<sup>40</sup> difosfanos,<sup>41</sup> fosfano-fosfito,<sup>42</sup> difosfitos,<sup>43</sup> aminofosfano-fosfinitos,<sup>44</sup> aminofosfanos,<sup>45</sup> difosfonito<sup>46</sup> y fosfina-fosforoamidito<sup>40e,f,h</sup> que han permitido en casos muy contados elevar la enantioselectividad de la hidroformilación de estireno (Figura 2.8). La diferencia entre ellos radica en que: a) Los ligantes (I), (II) y (III) emplean esqueletos atropoisómericos como inductores quirales mientras que (IV) y (V) posee carbonos quirales, b) Todos incorporan dos inductores quirales y c) Los ligantes (I) y (IV)-(V) poseen los mismos grupos voluminosos en los átomos donadores mientras que (II)-(III) poseen diferentes grupos con efectos estéricos diferentes. Un aumento en el efecto estérico sobre los sustituyentes unidos a los átomos de P mejora las enantioselectividades (a excepción de I).



**Figura 2.8.** Ejemplos seleccionados de ligantes fosforados tipo: difosfonito (I), fosfina-fosfito (II)-(III) difosfito (IV)-(V) que han sido utilizados en la reacción de hidroformilación asimétrica de estireno.

Otra clase de ligantes empleados con éxito en la hidroformilación de estireno son los derivados de 2,5-difenilfosfolanos permitiendo cuantificar aldehídos ramificados con enantioselectividades de hasta 90% ee.<sup>47</sup> Finalmente, los catalizadores de Rh preparados a base de ligantes P-dadores quirales han mostrado ser más efectivos mientras que complejos de Rh a base de ligantes de N- y S-dadores no han dado resultados satisfactorios en hidroformilación asimétrica ya que han presentado enantioselectividades muy bajas.<sup>48</sup>

---

**Referencias.**

1. Bhaduri, S.; Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*. John Wiley & Sons, New York, **2000**.
2. Bayón, J. C. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Oro, L. A.; Sola, E. Eds.: CYTED. **1999**, Cap. 2.
3. Malmsröm, T.; Andersson, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *139*, 259.
4. (a) Oosterom, G. E.; Reek, J. N. H. Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1829. b) Astruc, D.; Chardac, F. *Chem. Rev.* **2001**, *79*, 1040.
5. (a) Gulyás, H.; Dobó, A.; Bakos, J. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1040. b) Holz, J.; Heller, D.; Stümer, R.; Börner, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7059. c) Jongsma, T.; Van Aert, H.; Fossen, M. Challa, G., van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1993**, *83*, 37.
6. Schneider, S.; Bannwart, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4142.
7. Franciò, G.; Leithner, W. *Chem. Commun.* **1999**, 1663.
8. Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 475.
9. Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J. *Science.* **1993**, *259*, 479.
10. Ver referencia 2, Cap. 1.
11. Cabrera, A.; Sharma, P.; García, J. L.; Velasco, L.; Pérez, J.; Rosas, N.; Arias, J. L.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *118*, 167.
12. Falbe, J. *Organomet. Chem.* **1975**, *94*, 213.
13. Pruet, L. R. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 196.
14. Waller, J. F. *J. Mol. Catal.* **1985**, *31*, 123.
15. (a) Pruet, L. R. *J. of Chem. Educ.* **1986**, *63*, 213, (b) Cotton, F. A. Wilkinson, G. *Química Inorgánica Avanzada*. Limusa, México, 1997, 1543. (c) Polas, A.; Wilton-Ely, J. D. E. T.; Slawin, A. M. Z.; Foster, D. F.; Steynberg, P. J.; Green, M. J.; Cole-Hamilton, D. J. *Dalton Trans.* **2003**, 4669.
16. Roelen, O. *Ger. Pat.* 949 548, **1938**.
17. Pharsall, G. *Homogeneous Catalysis*. Wiley-Intersciences, New York, **1980**.
18. van Leeuwen, P. W. N. M.: Claver, C. *Rhodium Catalysed Hydroformilation*. Kluwer, **2000**.
19. Haelg, P.; Consiglio, G.; Pino, P. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 1865.
20. (a) Bryant, D. R.; Billig, E., Union Carbide Corporation. US Pat. 4 277 627, **1981**. (b) Halstead, R. W.; Chaty, J. C. Union Carbide Corporation. US Pat. 4 221 743, **1980**.
21. Heck, R. F.; Breslow, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4023.
22. Osborn, J.; Wilkinson, G.; Young, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 17.
23. Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. VCH, Weinheim, **1996**, Vol. 1.
24. Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2144.
25. (a) Matsubara, T.; Koga, N.; Ding, Y.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics.* **1997**, *16*, 1065. (b) Schmid, R.; Herrm, W. A.; Frenkin, G. *Organometallics.* **1997**, *16*, 701.

26. Brown, C. K.; Wilkinson, G. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 22, 1725.
27. Claver, C.; Ruiz, A.; Masdeu, A. M.; Ruiz, N.; *Inorg. Chim. Acta.* **1990**, 175, 77. (b) Diéguez, M.; Pereira, M. M.; Masdeu-Bultó, A. M. Claver, C.; Bayón, J. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 143, 111. (c) Deshpande, R. M.; Bhanage, B. M.; Divekar, S. S.; Chaudhari, R. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1993**, 78, 137.22. (d) Nair, V. S.; Mathew, S. P.; Chaudhari, R. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 143, 99.
28. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)*. **1966**, 1711.
29. Deshpande, R. M.; Divekar, S. S.; Bhanage, B. M.; Chaudhari, R. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1992**, 77, 113.
30. Casey, C. P.; Petrovich, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6007.
31. Breit, B.; Seiche, W.; *Synthesis*. **2001**, 1, 1.
32. Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Castillón, S.; Claver, C.; *Chem. Commun.* **2000**, 1607. (b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3189.
33. Ungváry, F. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 213, 1.
34. Ungváry, F. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 263.
35. (a) Parinello, G.; Stille, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7122. (b) Flores-Santos, L. *Catálisis Asimétrica por Compuestos de Metales Nobles con Ligantes Azufrados Quirales*. Tesis Doctoral, UNAM, **2002**. (c) Rodríguez-Castañón, J. *Catálisis Bifásica en Medio Fluorado: Hidroformilación de Olefinas de Cadena Larga Catalizada por Sistemas de Rodio*. Tesis Licenciatura, UNAM, **2007**.
36. Agbossou, F.; Carpentier, J. F.; Morteux, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485.
37. (a) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis*. **2001**, 1, 1. (b) Breit, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 264.
38. Tóth, I.; Guo, I.; Hanson, B. *Organometallics*. **1993**, 12, 848.
39. Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Mereiter, K.; Kégl, T.; Jeges, G.; Petóly, G.; Kóllar, L. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 93.
40. (a) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4413. (b) Nozaki, K.; Matsuo, T.; Shibahara, F.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 61. (c) Franciò, G.; Leitner, W.; *Chem. Commun.* **1999**, 1663. (d) Deeremberg, S.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics*. **2000**, 19, 2065. (e) Yan, Y.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7198. (f) Zhang, X.; Cao, B.; Yan, Y.; Yu, Sh.; Ji, B.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 871. (g) Robert, T.; Abiri, Z.; Wassenaar, J.; Sandee, A. J.; Romanski, S.; Neudörfl, J. M.; Schmalz, H. G.; Reek, J. N. H. *Organometallics*. **2010**, 29, 478. (h) Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *Dalton Trans.* **2007**, 3750. (i) Rubio, M.; Suárez, A.; Alvarez, E.; Bianchini, C.; Oberhauser, W.; Peruzzini, M.; Pizzano, A. *Organometallics*. **2007**, 26, 6428.
41. (a) Aghmiz, A.; Orejón, A.; Diéguez, M.; Miquel-Serrano, M. D.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A. M.; Sinou, D.; Laurency, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 195, 113. (b) Hegedus, C.

- Madarasz, J.; Gulyas, H.; Szollosy, A.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 2867.  
(c) Bianchini, C.; Barbaro, P.; Scapacci, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *26*, 33.
42. (a) Shibahara, F.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8555. (b) Nozaki, K.; Matsuo, T.; Shibahara, F.; Hiyama, T. *Organometallics*. **2003**, *22*, 594. (c) Pamies, O.; Net. G.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *12*, 3441. (d) Beghetto, V.; Scrivanti, A.; Matteoli, U. *Catal. Commun.* **2001**, *2*, 139.
43. (a) Freixa, Z.; Bayon, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2067. (b) Uriz, P.; Fernandez, E.; Ruiz, N.; Claver, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, *3*, 515. (c) Jiang, Y.; Xue, S.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 3185. (d) Cobley, C. J.; Froese, R. D. J.; Klosin, J.; Quin, C.; Whiteker, G. T.; Abboud, K. A. *Organometallics*. **2007**, *26*, 2986. Para la hidroformilación asimétrica utilizando fosfitos derivados de carbohidratos, ver: (e) Gual, A.; Godard, C.; Claver, C.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1191. (f) Axet, M. R.; Benet-Buchholz, J.; Claver, C.; Castellón, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1983.
44. (a) Agbossou-Niedercom, F.; Suisse, I. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 145. (b) Ewalds, R.; Eggeling, E. B.; Hewat, A. C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1496.
45. Ansell, J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259.
46. (a) van Duren, R.; Cornelissen, L. L. J. M.; van der Vlugt, J. I.; Huijbers, J. P. J.; Mills, A. M.; Spek, A. L.; Müller, C.; Vogt, D. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 1547. (b) van der Vlugt, J. I.; Paulesse, J. M.; Zijp, E. J.; Tijmensen, J. A.; Mills, A. M.; Spek, A. L.; Claver, C.; Vogt, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4193. (c) Zhao, B.; Peng, X.; Wang, Z.; Xia, C.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7847. (d) Peng, X.; Wang, Z.; Xia, C.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4862.
47. (a) Axtell, A. T.; Klosin, J.; Whiteker, G. T. *Organometallics*. **2009**, *28*, 2993. (b) Watkins, A.L.; Hashiguchi, B. G.; Landis, C. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4553.
48. (a) Lai, R.; Daran, J. C.; Heumann, A.; Zaragori-Benedetti, A.; Rafii, E. *Inorg. Chim. Acta.* **2009**, *362*, 4849. El único ejemplo de ligantes heterobidentados que ha dado resultados satisfactorios de hasta 72% de ee en la hidroformilación de estireno, ver: Kuil, M.; Goudriaan, E.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Commun.* **2006**, 4679.

## CAPITULO III

### SINTESIS DE SUSTRATOS: ARILIMINAS

---

#### 3.1 Introducción.

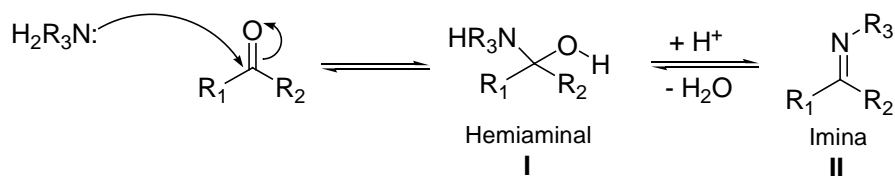
La iminas o bases de Schiff ha sido objeto de numerosas investigaciones debido en gran medida a su aparente simplicidad de preparación a comparación de otros grupos funcionales y a la asequible modificación de propiedades estéricas y electrónicas que han permitido obtener iminas con una diversidad estructural, en el que ha sido posible utilizarlas como sustratos potenciales en catálisis homogénea y que además constituyen una clase de sustratos que exhiben propiedades analgésicas, antimicrobianas y anti-inflamatorias.<sup>1</sup> Así mismo, estas bases de Schiff pueden participar como intermediarios en reacciones asimétricas de Strecker, de Ugi, de Mannich, Mannich-Michael, hetero-Diels-Alder, adición de organometálicos y de Staüdingen.<sup>2</sup> Los métodos tradicionales de preparación de iminas tanto alifáticas como aromáticas son a menudo problemáticos ya que implican condiciones de reacción muy fuertes, los rendimientos en ocasiones son bajos y en algunos casos presentan escasa selectividad química. En este capítulo se describe de forma general las estrategias empleadas por diversos grupos de investigación en la obtención de iminas para posteriormente presentar nuestros resultados sobre la síntesis de arilaldiminas y arilcetiminas de distinta naturaleza estérica y electrónica, productos cuya reactividad fue estudiada en las reacciones de amidocarbonilación y aminación reductiva asimétrica y en las cuales serán discutidas en capítulos posteriores.

#### 3.2 Aspectos generales sobre iminas.

##### 3.2.1 Concepto de imina.

La iminas, azometinos, o bien conocidos como bases de Schiff son compuestos portadores del grupo imina  $-C=N$ , los cuales se obtienen por la reacción de condensación entre aminas primarias con aldehídos o cetonas. Así la reacción general para el proceso de formación de iminas, **II**, transcurre vía dos etapas consecutivas (**a**) la generación de un intermediario hemiaminal, **I** y (**b**) su deshidratación para dar **II** (Esquema 3.1).





**Esquema 3.1.** Mecanismo de reacción general para la formación de iminas aromáticas.

Generalmente, este tipo de reacciones son catalizadas con ácidos a causa de que la protonación de los grupos carbonilo incrementa su reactividad a través del ataque nucleofílico del grupo amino sobre el átomo de carbono carbonílico. Dependiendo del medio ácido, ésta puede hacerse más lenta, por lo que el cambio de temperatura y disolvente se hace necesario. Las cetonas reaccionan más lentamente que los aldehídos y frecuentemente se requieren temperaturas altas y tiempos de reacción largos. Además, el equilibrio frecuentemente se puede desplazar por remoción del agua azeotrópicamente por destilación o con un agente deshidratante como  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{CaO}$  o con tamices moleculares.<sup>3-4</sup> Es en esta parte donde la presencia de un agente deshidratante es de suma importancia para evitar la hidrólisis del compuesto o la formación de productos no deseados.

Las condiciones experimentales requeridas para estos procesos de condensación varían enormemente, tal como pasar una amina en estado gaseoso sobre una cetona sólida fundida, reacciones de aminas con aldehídos sin disolvente o catalizador, tratamiento de aldehídos con aminas en disolventes como éter, alcoholes, THF, benceno o tolueno, presencia de una malla molecular, reacción de aminas en solución acuosa con cetonas, reacciones catalizadas por soluciones de  $\text{NaOH}$  o  $\text{KOH}$  a bajas temperaturas y deshidrataciones en presencia de reactivos acidificantes como ácido *p*-toluensulfónico, ácido metanosulfónico o tetracloruro de titanio, así como un amplio margen de temperaturas de reacción. Otra alternativa que ha sido explotado es la irradiación por microondas.<sup>5</sup>

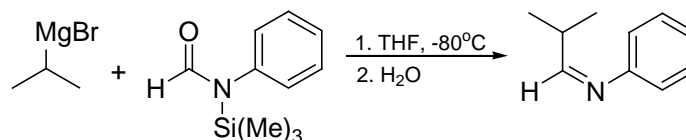
Diferentes estudios revelan que los factores que condicionan la viabilidad de la condensación son fundamentalmente de tipo electrónico. Así al aumentar la densidad electrónica del nitrógeno de la amina o al disminuir la correspondiente al carbono del grupo  $-\text{C}=\text{O}$  se favorece la formación de las iminas.<sup>6</sup> La densidad electrónica del carbono del grupo  $-\text{C}=\text{O}$  depende de la naturaleza dadora o aceptora de electrones de los sustituyentes  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  del aldehído o la cetona. Por esta razón las aldíminas  $\text{R}_1-\text{CH}=\text{N}-\text{R}_3$  se pueden preparar con mucha mayor facilidad que las cetiminas  $\text{R}_1-\text{C}(\text{R}_2)=\text{N}-\text{R}_3$ . No obstante, en estas reacciones los factores estéricos juegan también un papel importante, la presencia de sustituyentes voluminosos en los sustratos carbonílicos dificulta considerablemente su condensación y su estabilidad. La segunda etapa del proceso que involucra la deshidratación de la carbinolamina para dar la imina, se ve favorecido por la adición de pequeñas cantidad de ácido, generalmente acético o sulfúrico. En algunos casos se alcanza una

situación de equilibrio, que se puede desplazar utilizando un exceso de reactivo o bien empleando agentes deshidratantes como los ya mencionados en párrafos anteriores.

### 3.2.2 Métodos sintéticos.

#### 3.2.2.1 Aldehídos.

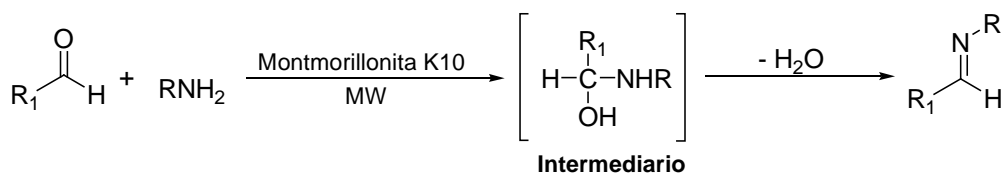
Entre los trabajos destacables de obtención de aldíminas<sup>‡</sup> se encuentra el de Feringa y Jansen,<sup>7</sup> en el que proponen la reacción de la *N*-trimetilsilil-*N*-alquil o *N*-arilformamidas con reactivos de Grignard (Esquema 3.2). La desventaja de esta reacción implicaba el manejo de los reactivos de partida. Otros grupos de investigación han involucrado catalizadores como cloruro de zinc, cloruro de titanio, tamices moleculares, alúmina y el uso de metilamina a temperaturas bajas obteniéndose las correspondientes iminas en buenos rendimientos.<sup>8</sup>



Esquema 3.2. Obtención de iminas usando reactivos de Grignard.

Por otro lado, existen métodos llamados de "Química Verde" y uno de ellos consiste en el empleo de microondas en el que involucra la reacción de condensación aldehídos con aminas primarias.<sup>9</sup> La irradiación con microondas (MW) se ha empleado en una gran variedad de transformaciones orgánicas cuya característica principal es acelerar la reacción mediante la absorción selectiva de la energía de las MW por moléculas polares. Moléculas no polares son inertes a las MW. La combinación en el uso de sustratos y reactivos inmovilizados sobre superficies de óxidos minerales y su combinación con la irradiación con MW ha sido una técnica viable para numerosas reacciones en donde en su mayoría no requiere disolvente y se obtiene el producto con buenos rendimientos que van del 85-98% reduciendo los tiempos de reacción y evita que el agua formada en la reacción forme azeótropos,<sup>10</sup> lo que requeriría del uso de equipo adicional para la separación de la imina (Esquema 3.3). La Montmorillonita K 10 es una arcilla que se ha utilizado en varias reacciones de síntesis orgánica.

<sup>‡</sup> Es conveniente mencionar que iminas preparadas a partir de aldehídos o cetonas pueden tener diferente denominación. Cuando son sintetizadas a partir de aldehídos generalmente se nombran como "aldíminas" y cuando se parte de cetonas son conocidos como "cetíminas".

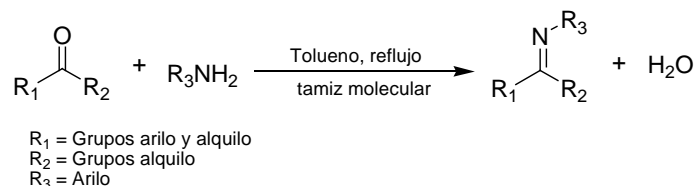


Esquema 3.3. Síntesis general de aldminas.

En el año 2004, Delgado y colaboradores<sup>11</sup> sugieren el uso de la irradiación de IR para la síntesis de arilaldiminas en ausencia de disolventes, convirtiéndola en una excelente alternativa de síntesis comparada con los métodos tradicionales, permitiendo transformar así, sin ningún problema sustratos estado sólido y en ausencia de disolventes para obtener bencilidenanilinas en buenos rendimientos.<sup>12</sup>

### 3.2.2.2 Cetonas.

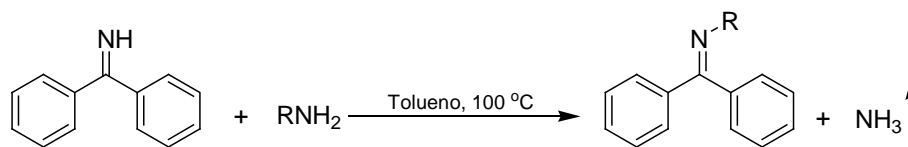
Los derivados de cetiminas se obtienen generalmente por reacción de condensación entre la cetona correspondiente y diferentes aminas primarias a reflujo de tolueno utilizando condiciones Dean Stark\* o bien tamices moleculares activados (Esquema 3.4). Existen otros métodos mucho más drásticos, como por ejemplo la condensación de la cetona y la amina en ZnCl<sub>2</sub> fundido descrita por Billman y Tai<sup>13</sup> e incluso procedimientos más complejos que implican el uso de acetales, 1-amino-1-cianoalcanos, tiocetonas o compuestos imino-fosforosos.<sup>14</sup>



Esquema 3.4. Reacción general para la síntesis de cetiminas.

Las iminas derivadas de la benzofenona se pueden preparar de acuerdo a la metodología general de condensación y eliminación de agua pero la poca reactividad exhibida de esta clase de cetonas, hace mucho más conveniente partir de la imina de la benzofenona *-sustrato comercialmente disponible-* para posteriormente condensar con diferentes aminas primarias (Esquema 3.5). En estas condiciones se obtiene NH<sub>3</sub>, el cual se elimina por evaporación y desplaza el equilibrio hacia la formación de la cetimina mejorándose el rendimiento de la reacción.

\* Se refiere a la reacción de la arilcetona, arilamina primaria en reflujo de tolueno por 5 días en condiciones de reacción azeotrópicas del agua formada, en un aparato Dean-Stark.



Esquema 3.5. Preparación de iminas derivadas de la imina de benzofenona.

### 3.3 Reactividad general de las iminas.

La funcionalidad aceptora- $\pi$  de la bases de Schiff, hace que sea uno de los ligantes más atractivos para el químico de coordinación para preparar complejos organometálicos de Cu, Ni y Ru de tipo bisquelato.<sup>15</sup> Entre las bases de Schiff más utilizados son las que poseen en sus estructuras átomos donadores -N,O, los cuales pueden formar complejos estables (Figura 3.1).

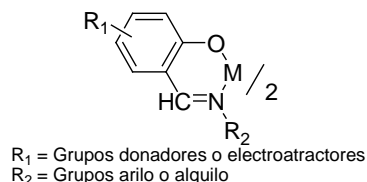


Figura 3.1. Formación de complejos con bases de Schiff.

Así mismo, las iminas pueden participar como ligantes en los procesos de ciclometalación con centros metálicos de Co, Mo, Fe, Pd, Pt, Ir, Mn, Ru y Ni (Figura 3.2). Esta reacción consiste primero en la coordinación del átomo *N*-dador mientras que en la segunda conlleva a la activación del enlace C-H.<sup>16</sup> Los compuestos derivados del hierro-iminas tienen propiedades interesantes que han sido utilizados en la óptica no lineal (para duplicar la frecuencia de los láseres), como receptores moleculares y como centros de oxidación-reducción.<sup>17</sup>

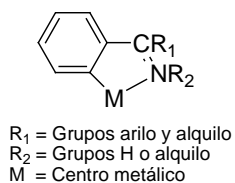


Figura 3.2. Formación de complejos ciclometalados con bases de Schiff.

La versatilidad que presentan las iminas cuando se hacen reaccionar en presencia de luz, hace que sean numerosos los fotoprocesos a los que dan lugar.<sup>18</sup> Así se han descrito fenómenos como el fotocromismo, reacciones de fotofragmentación, fotoalquilación, fotoreducción, isomerización, electrociclación, fototransposiciones y cicloadiciones [2 +2].

Desde el punto de vista de la síntesis de productos orgánicos (específicamente derivados de aminas), las adiciones nucleofílicas a sustratos imínicos ha sido la menos estudiada en comparación con los compuestos carbonílicos debido a que son menos electrofílicas y que al poseer uno o más hidrógenos  $\alpha$ , las hacen susceptibles a la desprotonación y a la tautomerización hacia enaminas disminuyendo así su reactividad. Sin embargo, la electrofilia puede incrementarse en presencia de un activador que pueda coordinarse al átomo de nitrógeno como un ácido de Lewis. En la Figura 3.3 se presentan diversas transformaciones que pueden originar las iminas.<sup>19-21</sup>

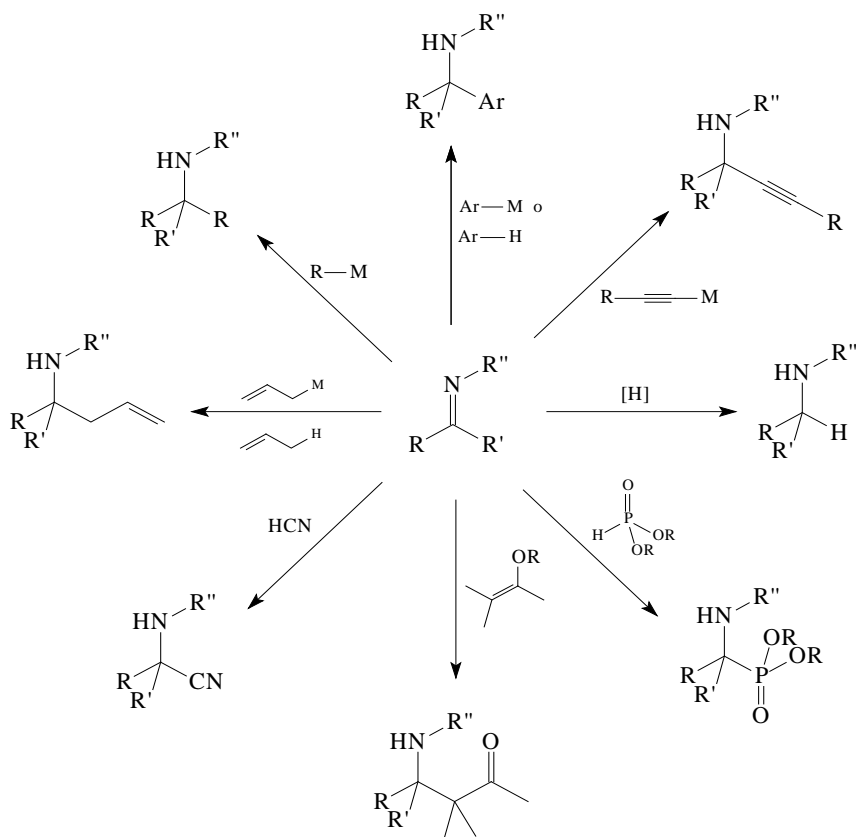
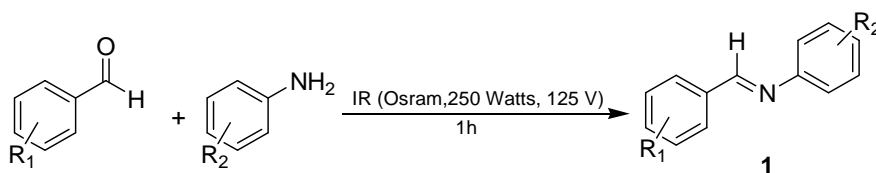


Figura 4. Reactividad general de las iminas.

### 3.4 Discusión de resultados.

#### 3.4.1 Síntesis de arilaldiminas.

Las diferentes arilaldiminas o bases de Schiff empleadas como sustratos en este proyecto de investigación, se prepararon de acuerdo a lo reportado por Delgado y colaboradores<sup>11</sup> mediante una reacción de condensación entre el derivado de benzaldehído y diferentes arilaminas primarias en ausencia de disolvente empleando irradiación con una lámpara de IR (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Síntesis de ariladiminas.<sup>a</sup>


Entrada	R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =		Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	H	H	<b>1a</b>	90
2	<i>p</i> -Me	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	<b>1b</b>	77
3	<i>p</i> -CN	<i>p</i> -Cl	<b>1c</b>	75
4	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<i>p</i> -OMe	<b>1d</b>	88
5	2,3,4-OMe	<i>m</i> -Cl	<b>1e</b>	74
6	3,4,5-OMe	<i>p</i> -Cl	<b>1f</b>	92
7	<i>p</i> -CN	<i>o</i> -Br	<b>1g</b>	70
8	2,4,6-OMe	H	<b>1h</b>	NR <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 5 mmol de derivado de benzaldehído, 5 mmol de derivado de anilina por irradiación de IR por 1 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado sin ninguna clase de purificación. <sup>c</sup> NR = No hay reacción.

Con esta sencilla metodología, las aldiminas se obtuvieron sin necesidad de realizar ninguna clase de purificación y con rendimientos superiores al 70% (Tabla 3.1). Las reacciones proceden satisfactoriamente con arilaldehídos y anilinas sustituidas con grupos electroattractores en las posiciones *orto* y *para* (entradas 3 y 7) y con combinaciones de grupos donadores y electroattractores dentro de los anillos aromáticos (entradas 2, 4-6). Sin embargo, cuando se utilizó 2,4,6-trimetoxibenzaldehído no se obtuvo la correspondiente imina, en este caso, tanto el efecto estérico como el descenso de reactividad provocado por el carácter electrónico de los 3 grupos metoxi debido a su efecto donador de electrones hace disminuir fuertemente el carácter electrofílico del carbono del grupo carbonílico, traduciéndose en una nula reactividad (entrada 8). En cuanto a la determinación estructural, todas las aldiminas presentaron datos espectroscópicos similares en lo referente a la parte de -CHN, variando tan sólo en las multiplicidades de las señales correspondientes a grupos aromáticos. Por tal razón, se describirá únicamente la caracterización de la imina **1a**, la cual sirvió como sustrato modelo en las reacciones catalíticas de amidocarbonilación y DRA. La caracterización de las demás aldiminas se describe en la sección experimental.

#### Caracterización de 1a.

Este compuesto es un sólido de color blanco cuyo espectro de masas por IE confirma el ion molecular esperado en  $m/z$  180. Su espectro de IR en pastilla de KBr muestra la vibración de tensión significativa del enlace CH=N en  $1622\text{ cm}^{-1}$  poniendo de manifiesto la formación de la imina. Los espectros de RMN confirman plenamente la estructura asignada. (Ver bloque de espectros de IR y RMN en anexo experimental **A**).

### 3.4.2 Síntesis de arilcetimas.

Cuando se intentó extrapolar el método de irradiación por IR hacia la preparación de arilcetimas por condensación directa entre la cetona correspondiente y las arilaminas primarias a las condiciones empleadas anteriormente, sólo se recuperaron los productos de partida de forma inalterada y en un solo caso se detectó trazas de cetimina. Este resultado, atribuible al carácter mucho menos electrófilo de las cetonas en comparación con sus análogos aldehídos, sugería la necesidad de emplear condiciones de reacción más drásticas sobre todo de temperatura y aditivos. Por tanto, se optó por realizar la condensación de los derivados de acetofenona y diferentes arilaminas primarias en presencia de NaHCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 5 Å y a reflujo en tolueno durante 12 h (Tabla 3.2). El progreso de la reacción fue seguida por cromatografía de capa fina (CCF) monitoreando la desaparición de los sustratos.

Tabla 3.2. Características generales de las cetoimas.

Entrada	R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =	R <sub>3</sub> =		Rendimiento (%)
1	H	Me	H	<b>2a</b>	85
2	H	Me	<i>p</i> -Me	<b>2b</b>	89
3	<i>p</i> -Me	Me	<i>p</i> -Me	<b>2c</b>	90
4	H	Me	<i>p</i> -OMe	<b>2d</b>	97
5	<i>p</i> -Me	Me	<i>p</i> -OMe	<b>2e</b>	95
6	H	Et	<i>p</i> -Me	<b>2f</b>	90
7	H	Et	<i>p</i> -OMe	<b>2g</b>	91
8	H	Bu	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<b>2h</b>	71 <sup>c</sup>
9	H	Me	2,6- <sup>i</sup> Pr	<b>2i</b>	NR <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 5 mmol de derivado de acetofenona, 5 mmol de derivado de anilina, 15 mL tolueno, 500 mg de tamiz molecular 5 Å a 80 °C por 12h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado sin ninguna clase de purificación. <sup>c</sup> La reacción se dejó a 15 h. <sup>d</sup> NR = No hay reacción.

La mayoría de las arilcetimas sintetizadas son aceites transparentes con excepción de **2d-e**, estables a temperatura ambiente siendo solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos como: hexano, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetona, tolueno y benceno. Estos aceites son a veces difíciles de purificar por destilación debido a la probable descomposición parcial de los productos o bien por los altos puntos de ebullición. Para remover trazas de arilamina primaria sin reaccionar, los productos fueron purificados por una pequeña columna flash empacada de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra y activada eluyendo con éter dietílico. Los rendimientos de las arilcetimas sintetizadas son satisfactorios ya que están por arriba del 71% independientemente de la naturaleza de los grupos alquilo en R<sub>2</sub> del enlace -CR<sub>2</sub>=N (entradas 1-8). Cuando se utilizó como sustratos a la valerofenona y a la *p*-toluidina (entrada 7), la reacción procede aumentando el tiempo de reacción a 15 h. En el caso de la reacción del benzaldehído con un derivado de anilina estéricamente impedida (como la 2,6-

diisopropilanilina, entrada 8), no se logra obtener la imina correspondiente aún cuando se aumentó la temperatura a 100 °C y manteniendo a reflujo por periodos de reacción de 24, 48 y 96 h. En este caso, el efecto estérico provocado por los 2 grupos isopropilo en las posiciones 2 y 6 dentro del anillo aromático de la anilina se traduce en una nula reactividad.

#### **Caracterización de 2d.**

La mayoría de las estructuras mostradas en la Tabla 3.2 están descritas en la literatura. En nuestro caso se corroboraron sus estructuras por sus datos espectroscópicos. La descripción se encuentra en el Capítulo IX correspondiente a la sección experimental. La arilcetimina **2d** se obtuvo en forma de sólido de color amarillo cuyo espectro de masas por IE confirma el ion molecular esperado en  $m/z$  225 presentando un pico base en  $m/z$  225 (100). En IR (pastilla en KBr), la vibración de tensión del grupo  $-C=N$  se encuentra en  $1631\text{ cm}^{-1}$ . (Ver bloque de espectros de RMN de este compuesto en anexo experimental **A**).

### **3.5 Comentarios finales.**

Conviene destacar que los métodos descritos en este capítulo para la síntesis de *N*-ariliminas derivadas del benzaldehído o acetofenona permite obtener dichos compuestos con una alta pureza (a excepción de cuando se emplean sustratos estéricamente impedidos) y con rendimientos mayores a los descritos en la literatura para algunos derivados similares. En este último punto, cuando se aislan las iminas siempre van acompañadas de cantidades considerables de cetona o de amina difíciles de separar por columna cromatográfica, bajando así su rendimiento. A pesar de la existencia de una gran cantidad de reportes sobre la preparación de ariliminas o bases de Schiff, las condiciones experimentales requeridas para estos procesos de condensación son variadas, por lo que la optimización de las condiciones de reacción sigue siendo un área de intensa investigación sobre todo cuando implica la transformación de sustratos con grupos voluminosos y con diferentes características electrónicas, además de tratar de establecer los factores que posibilitan o dificultan la formación del grupo funcional  $-CR=N$  ( $R = H$ , alquilo o arilo). De acuerdo a los resultados mostrados en este capítulo, los sustituyentes en los anillo aromáticos tienen un efecto importante en la obtención de *N*-ariliminas.

Por otro lado, la síntesis de *N*-arilcetiminas proquirales han sido hasta ahora los sustratos modelo para estudiar actividades catalíticas y grados de inducción asimétrica de una amplia gama de catalizadores de Ru, Ir, Rh y Pd en la obtención *N*-arilaminas quirales. En nuestro caso, este tipo de sustrato sirvió para realizar las reacciones IARA empleando catalizadores preformados de paladio quirales, lo cual es tratado en el capítulo VI. Las iminas que no son proquirales sirvieron para la DRA con el sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .



## Referencias.

- (a) More, S. V.; Dongarkhadekar, D. V.; Chavan, R. N.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P. *J. Ind. Chem. Soc.* **2002**, *79*, 768. (b) Correa, W. H.; Scott, J. K. *Molecules*. **2004**, *9*, 513. (c) Occhipinti, G.; Jensen, V. R.; Bjrvik, H. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3561. (d) Satyanarayana, V. S. V.; Sreevani, P.; Sivakumar, A.; Vijayakumar, V. *Arkivoc*. **2008**, (xvii), 221. (e) Kahveci, B. Berkican, O.; Karaoglu, S. A. *Indian J. Chem.* **2005**, *44B*, 2614. (f) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Kabras, C. A.; Colla, P. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785. (g) Singh, W. M., Dash, B. C. *Pesticides*. **1988**, *22*, 33. (h) Bekircan, O.; Bektas, H. *Molecules*. **2008**, *13*, 2126.
- (a) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7831. (b) Alonso, E.; Del Pozo, C.; González, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **2002**, *4*, 571. (c) Hart, D. J.; Ha, D. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (d) Cave, G. W. V.; Raston, C. L. *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 468.
- (a) White, W. A.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213. (b) Love, E. B.; Ren, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556. (c) Look, G. C.; Murphy, M. M.; Campell, D. A.; Gallop, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2937. (d) Texier-Boulet, F. *Synthesis*. **1985**, 679. (e) Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.
- Eisch, J. J.; Sánchez, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1848
- Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2039.
- Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*. Pergamon Press, **1979**, Vol. 2.
- Feringa, B. L.; Jansen, J. F. G. A. *Synthesis*. **1988**, 184.
- Mangeny, P.; Tejero, T.; Alexakis, A. Grosjean, F.; Normant, J. *Synthesis*. **1998**, 255.
- Para la síntesis de iminas via MW, ver: (a) Yang, H. J.; Sun, W. H.; Li, Z. L.; Ma, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, *13*, 3. (b) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1729. (c) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
- (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, Oxford, **1998**. (b) Delgado, F.; Cano, A. C.; García, O.; Alvarado, J.; Velasco, L.; Alvarez, C.; Rudler, H. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2125.
- Vázquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2705.
- (a) Schmeyers, J.; Toda, F.; Boy, J.; Kaupp, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **1998**, 989. (b) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
- Billman, J. H.; Tai, K. M. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 535.
- Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.
- (a) Ittel, S. D. Johnson, L. L.; Brookhart, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1169. (b) Thangadurai, T. D.; Ihm, S.-K. *J. Ind. Eng. Chem.* **2003**, *9*, 563. (c) Szlyk, E.; Biniak, S.; Surdykowski, A.;

- Lakomska, I.; Barwiolek, M. M.; Larsen, E. *Trans. Met. Chem.* **2002**, *27*, 501. (d) Horowitz, C. P.; Creager, S. E.; Murray, R. W. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1006.
16. (a) Green, M. L.; Marder, S. R.; Thompson, M. E.; Bandy, J. A.; Blor, D.; Kalinsky, P. V.; Jones, R. J. *Nature*. **1987**, *330*, 360. (b) Ghosal, S.; Samoc, M.; Prasad, P. N.; Tufariello, J. J. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 2847. (c) Chandra, S.; Gupta, K. *Trans. Met. Chem.* **2002**, *27*, 196. (d) Karvembu, R.; Hemalatha, S.; Prabhakaran, R.; Natajaran, K. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 486.
17. (a) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *32*, 235. (b) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, 403.
18. (a) Padwa, A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 37. (b) Campos, P. J.; Añón, E.; Malo, M. C.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 14079. (c) Campos, P. J.; Soldevilla, A.; Sampedro, D.; Rodríguez, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4087. (d) Sampedro, D.; Soldevilla, A.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 441. (e) Liao, P.; Huang, Y.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 9421.
19. Sobre un resumen general sobre la reactividad de las iminas, ver: (a) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. Para conocer algunos ejemplos de la reactividad de iminas, ver: (b) Duthaler, R. O. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 1539. (c) Ma, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290. (d) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (e) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, 874.
20. Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 2541.
21. Para una revisión general sobre adición de agentes reactivos a iminas, ver: (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**, *8*, 1895. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (c) Shimizu, M. *Pure. Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1867. Para la adición de fosfinoil iminas, ver: (d) Weinreb, S. M.; Orr, R. K. *Synthesis*. **2005**, 1205. Para reacciones de alquilación asimétrica y no simétrica de iminas, ver: (e) Blay, G.; Monleon, A.; Pedro, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498. (f) Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4263. Sobre adiciones organometálicas en  $\alpha$ -iminoésteres, ver: (g) Dickstein, J. S.; Kozlowski, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1166. Para reacciones de alquilación de iminas por medios catalíticos, ver: (h) Ferraris, D. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 9581.

## CAPITULO IV

### AMIDOCARBONILACIÓN DE OLEFINAS CON EL SISTEMA

#### $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$

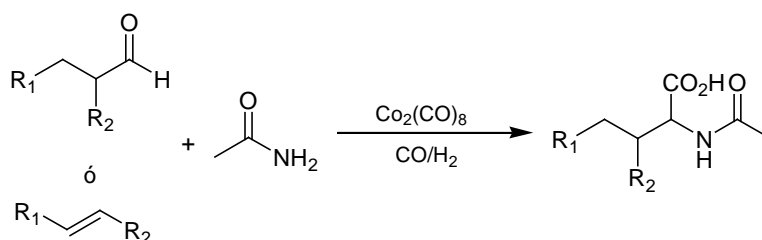
---

#### 4.1 Introducción.

La síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos en forma enantiopura ha sido uno de los objetivos importantes en la actualidad debido a su creciente papel en las áreas de la biología y química. Desde el punto de vista natural, existe una gran variedad de enzimas que funcionan como catalizadores produciendo compuestos bioquímicos a partir de moléculas simples como  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{N}_2$ , sin embargo desde el punto de vista sintético es un reto para los químicos encontrar un sistema catalítico multifuncional que permita llevar a cabo una síntesis de multipasos en uno solo. Por esta razón, es crucial el desarrollo de métodos eficientes y estereoselectivos para la obtención de dichos productos con mayor rendimiento y en su forma enantiopura.<sup>1-5</sup> En este capítulo se discutirá la evaluación catalítica del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con ligantes de quiralidad axial, así como de un derivado de estibina asimétrica y una estibina aquiral en la reacción de amidocarbonilación de una serie de olefinas y aldehídos (alifáticos y aromáticos) para ver la regio-, quimio- y enantioselectividad. La elección de este sistema se debe a los trabajos de investigación realizados por nuestro grupo de investigación<sup>6</sup> y a los informes publicados en la literatura sobre la aplicación del complejo dinuclear,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con ligantes aquirales de  $\text{PPh}_3$  y  $\text{SbR}_3$  ( $\text{R} = \text{Ph}$  y  $\text{tolil}$ ). En este sentido, el sistema catalítico  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$  ( $\text{P}^* = \text{Ligantes de quiralidad axial}$ ) propuesto en este trabajo es una continuación de lo que nuestro grupo de investigación ha venido realizando y en el que se pretende contribuir a la síntesis de *N*-alquil- $\alpha$ -aminoácidos quirales a partir de materias primas sencillas. En este capítulo se describe algunas generalidades sobre la reacción de amidocarbonilación con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , que sustratos son susceptibles de transformarse, mecanismos de reacción hasta ahora conocidos, retos por resolver y estrategias empleadas por otros grupos de investigación. Es importante mencionar que esta reacción también fue estudiada con el sistema catalítico de Pd, el cual se abordará en el capítulo siguiente.

## 4.2 Generalidades sobre la reacción de amidocarbonilación.

Una de las aplicaciones de la hidroformilación es la reacción de *amidocarbonilación* que fue descubierta por Wakamatsu<sup>7</sup> en 1971 al estudiar el proceso oxo del acrilonitrilo con cobalto y es uno de los procesos catalíticos versátiles para la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos partiendo de olefinas o aldehídos, acetamida, gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ) y un sistema a base de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  para construir dos funcionalidades: carboxilato y amido en un solo paso de reacción (Esquema 4.1). Al igual que en la hidroformilación, tratándose de olefinas no simétricas surge el interés por controlar la proporción entre *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos lineales y ramificados (*regioselectividad*). La importancia de esta reacción radica en que se pueden partir de materias primas sencillas de bajo costo para proporcionar compuestos de alto valor agregado (*eficiencia atómica*). La amidocarbonilación catalizada con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  generalmente transcurre a 70-160 °C, con una presión de gas de síntesis de 50-200 bar utilizando disolventes como: dioxano, acetona, THF, DME, acetato de etilo y benceno. La relación de  $\text{CO}/\text{H}_2$  varía desde 1/1 a 4/1.



Esquema 4.1. Reacción general de la amidocarbonilación.

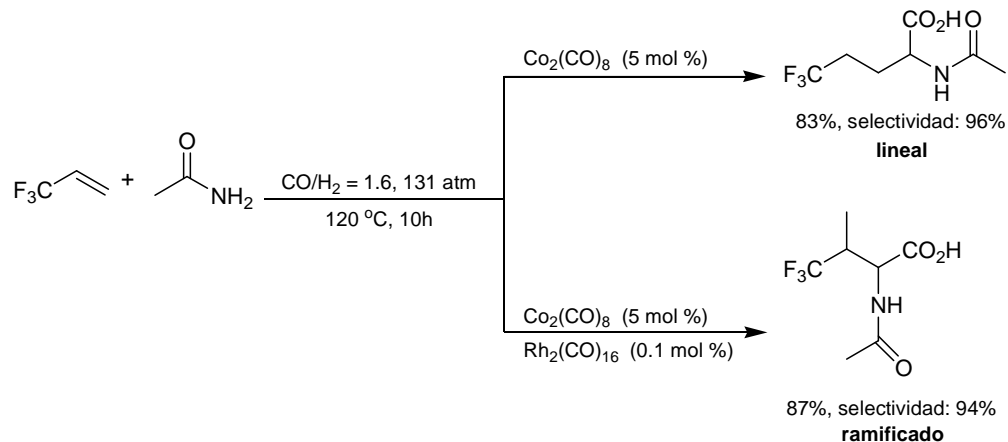
### 4.2.1 Grupos funcionales empleados en amidocarbonilación.

Además de emplear olefinas y aldehídos en la reacción de amidocarbonilación, actualmente es posible transformar acetales, epóxidos, alcoholes, cloruros de bencilo y alcoholes arílicos para dar una variedad de *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. A continuación se describe la importancia de cada grupo funcional.

#### 4.2.1.1 Olefinas.

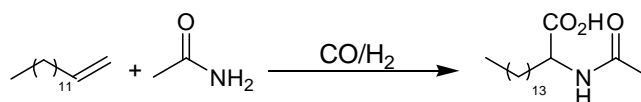
Las olefinas son uno de los sustratos más utilizados debido a que son comercialmente disponibles y son baratos. En efecto, puede sufrir una reacción combinada de hidroformilación-amidocarbonilación para obtener el aminoácido correspondiente. La etapa de hidroformilación puede ser catalizada por carbonilos de Co o Rh, o bien por sistemas bimetalicos de Co-Rh. La regioselectividad *n/iso* aminoácido fue estudiado por Ojima<sup>8</sup> en la amidocarbonilación del trifluoropropeno para obtener a la *N*-acetiltrifluorovalina, en donde se observó que con 5 mol% de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  se favorece la formación del producto lineal con un rendimiento del 83% y una

selectividad del 96%. Sin embargo, al combinar este sistema catalítico con 0.1 mol % del complejo  $[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]$  se forma el producto ramificado con un rendimiento del 87% y una selectividad del 94% (Esquema 4.2). Esta reacción es altamente regioselectiva cuando se emplean fluoroolefinas.<sup>9</sup>



Esquema 4.2. Amidocarbonilación de fluoroolefinas.

Posteriormente, Knifton y Lin<sup>10</sup> emplearon sistemas bimetalicos modificados con ligantes fosfínicos permitiendo realizar la reacción a bajas presiones (20 atm) y a temperaturas comprendidas entre 70 y 130 °C (Esquema 4.3).


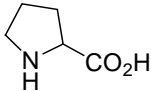
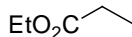
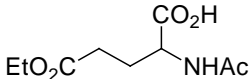
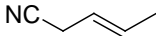
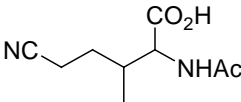
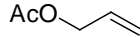
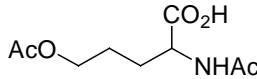


Catalizador	Presión (psi)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
$\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-Rh}_6(\text{CO})_{16}$	2000	100	70
$\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	2000	100	89
$\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	800	100	55
$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	800	130	68
$\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$	800	130	95

Esquema 4.3. Amidocarbonilación de olefinas con sistemas bimetalicos.

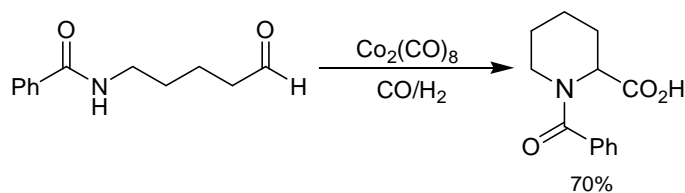
Diversas olefinas funcionalizadas pueden originar una gran variedad de *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos en buen rendimiento (Tabla 4.1), los cuales tienen aplicaciones en la síntesis de fármacos, edulcorantes, surfactantes, tensoactivos, aditivos para alimentos, agentes lubricantes y como auxiliares quirales.<sup>11</sup>

**Tabla 4.1.** Amidocarbonilación de algunas olefinas funcionalizadas.

Olefina funcionalizada	Producto principal	Rendimiento (%)	Aplicación
		69	prolina
		85	precursor del glutamato
		85	poliamida
		85	ésteres de poliamida

#### 4.2.1.2 Aldehídos.

Los aldehídos que son productos de hidroformilación pueden servir también como sustratos de partida para la reacción de amidocarbonilación. Los catalizadores de cobalto son capaces de transformar aldehídos siempre y cuando posean al menos un hidrógeno  $\alpha$  al grupo carbonilo. Un ejemplo es la reacción de amidocarbonilación realizada por Izawa<sup>12</sup> para sintetizar el ácido *N*-benzoilpipercolínico (Esquema 4.4).

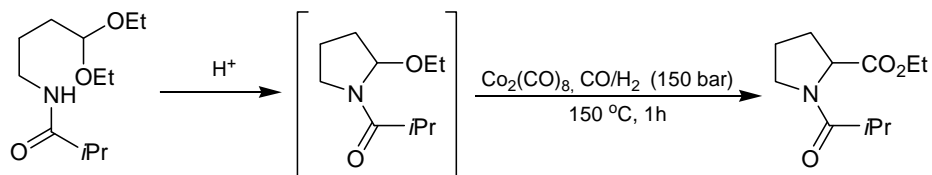


**Esquema 4.4.** Amidocarbonilación de aldehídos.

#### 4.2.1.3 Acetales, epóxidos, alcoholes y otros grupos funcionales.

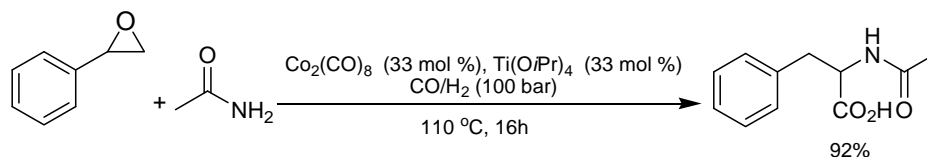
Los acetales reaccionan de manera análoga a los aldehídos y sirven para sintetizar ésteres del correspondiente *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido vía una *N*-acil- $\alpha$ -alcoxi amina (Esquema 4.5). El uso de estos sustratos tiene la gran ventaja sobre otros grupos funcionales de que pueden actuar a su vez como

grupos protectores de los mismos aldeídos, por lo que pueden llevarse a cabo reacciones de amidocarbonilación intramolecular. Sin embargo, la desventaja que presenta esta reacción es el requerimiento de altas presiones y altas temperaturas.<sup>13</sup>



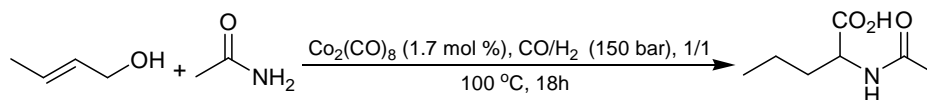
Esquema 4.5. Amidocarbonilación de acetales.

Los epóxidos como el óxido de estireno pueden transformarse a aldeídos vía una catálisis ácida empleando ácidos de Lewis como catalizadores  $[Ti(OiPr)_4]$  o  $[Al(OiPr)_3]$  y después dar lugar a una reacción de amidocarbonilación (Esquema 4.6).



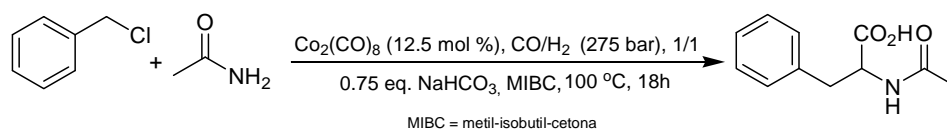
Esquema 4.6. Amidocarbonilación de acetales.

Por otro lado, los catalizadores  $[HRh(CO)(PPh_3)_3]$ ,  $[Fe_2(CO)_9]$ ,  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$  y  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$  pueden isomerizar *in situ* los alcoholes alílicos a enoles, los que se tautomerizan en aldeídos y sufrir una reacción de amidocarbonilación (Esquema 4.7).<sup>14</sup>



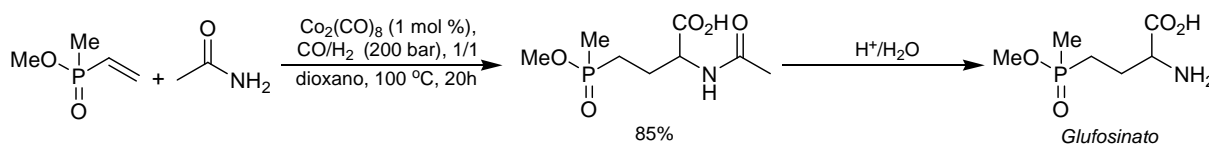
Esquema 4.7. Amidocarbonilación de alcoholes alílicos.

Otra clase de grupos funcionales empleados son los derivados del cloruro de bencilo para dar *N*-acil-arilalaninas con rendimientos arriba del 79% en una reacción hidrocarbonilación-amidocarbonilación (Esquema 4.8). Sin embargo, este sistema presenta una serie de desventajas como: altas concentraciones de catalizador (12.5 mol %,  $[Co_2(CO)_8]$ ), altas presiones (275 bar, equivalente a 4042 psi) y la adición de  $NaHCO_3$ . Así mismo, los iones cloruro presentes en el seno de la reacción puede desactivar al catalizador.<sup>15</sup>



**Esquema 4.8.** Amidocarbonilación de cloruros de bencilo.

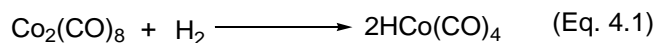
Los Glufosinatos son una serie de hidroxifosforil aminoácidos con propiedades antibióticas e herbicidas conocidos bajo el nombre de BASTA. Las olefinas, aldehídos o acetales de metilfosfinatos son utilizados como sustratos de partida en una reacción de amidocarbonilación. La reacción puede darse por una secuencia hidroformilación-amidocarbonilación,<sup>16</sup> seguida de una hidrólisis con un rendimiento total del 82% (Esquema 4.9).



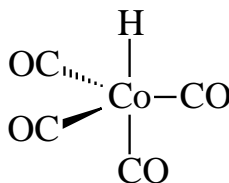
**Esquema 4.9.** Amidocarbonilación de cloruros de bencilo.

### 4.3 Aspectos generales del mecanismo de reacción.

Un ciclo catalítico está constituido de una serie de reacciones en donde se consumen los reactivos, se forman productos y se regeneran las especies catalíticamente activas. En la reacción de amidocarbonilación, el  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  es considerado la especie catalíticamente activa para promover diversos procesos partiendo del dicobalto octacarbonilo e hidrógeno (Eq. 4.1).<sup>17</sup>



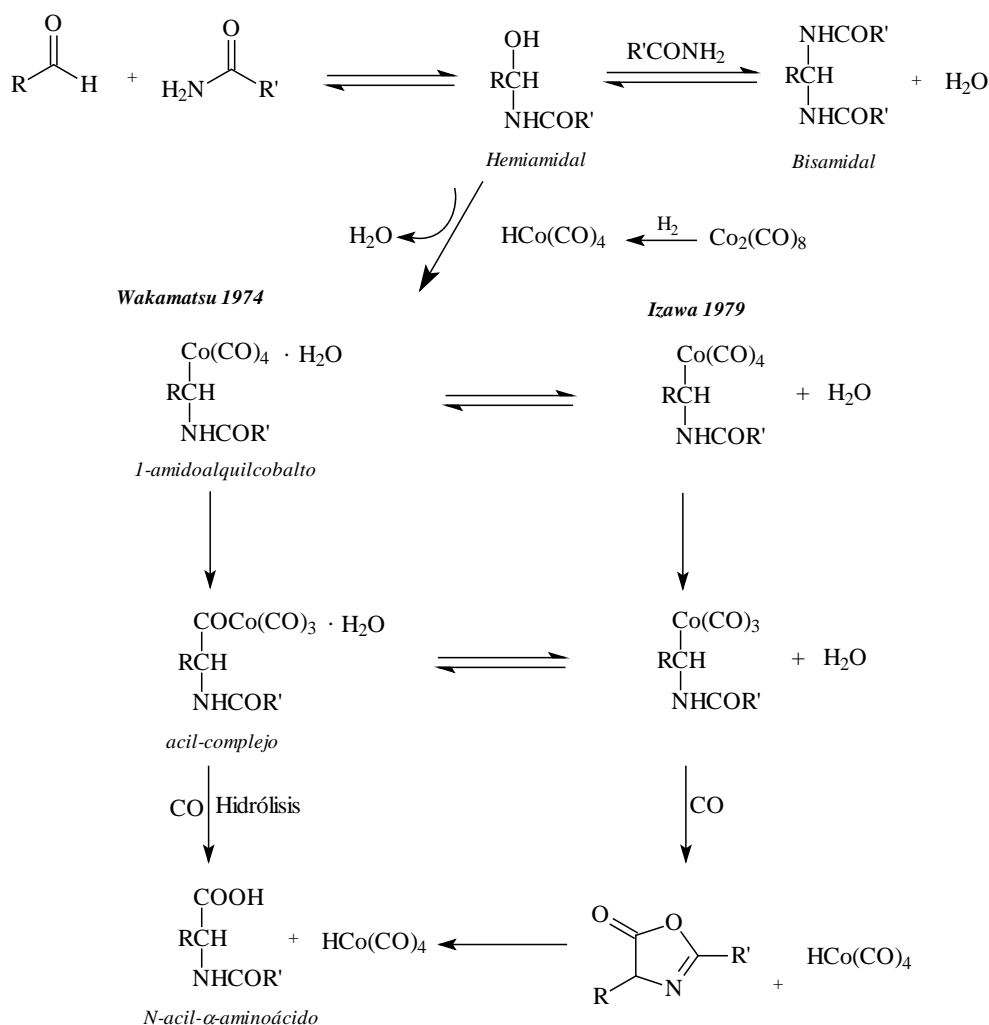
El  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  es un sólido de color blanco a amarillo pálido con un punto de fusión de  $-26.2^\circ\text{C}$ . Su geometría es la de una bipirámide trigonal con el átomo de hidrógeno ubicado en una posición axial. Esta estructura fue establecida mediante difracción de rayos X y por estudios teóricos en reacciones de hidroformilación realizados por Torrent<sup>18</sup> (Figura 4.1). Esta especie se comporta como un ácido fuerte ya que se encuentra en equilibrio con CO y  $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$  en fase gaseosa. Esta última especie puede interactuar con reactivos o ligandos diversos.



**Figura 4.1.** Geometría de la especie catalíticamente activa.

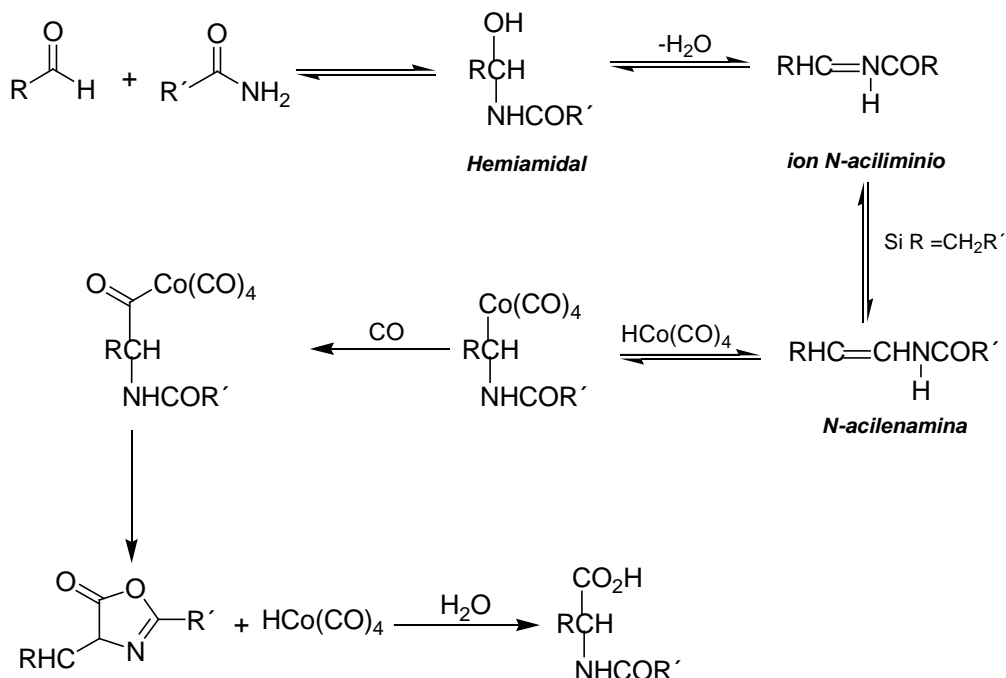


En 1979, Parnaud y colaboradores<sup>19</sup> discutieron el mecanismo de reacción propuesto por Wakamatsu<sup>20</sup> en 1974 y por Izawa<sup>21</sup> en 1977 (Esquema 4.10). Ambos proponen como primer paso la adición de la amida al aldehído para generar el hemiamidal (*N*-hidroxialquil amida), el cual según Wakamatsu, se coordina al hidruro de tetracarbonil cobalto para formar el carbonilo de 1-amidoalquilcobalto y agua. Posteriormente es transformado al acil-complejo por inserción de una molécula de CO. Después de una hidrólisis se obtiene el *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido y se vuelve a regenerar el hidruro de tetracarbonil cobalto. Sin embargo, Izawa sugiere la formación de una oxazolona como intermediario con tiempo de vida corto, proponiendo su apertura por un ataque nucleofílico intermolecular del agua que se encuentra presente como subproducto.



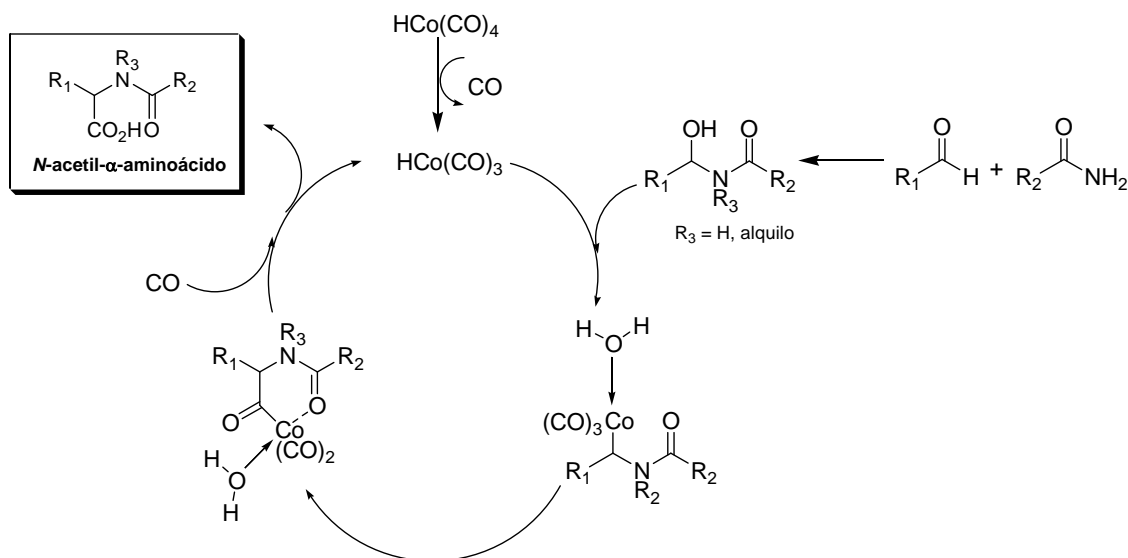
Esquema 4.10. Mecanismo de reacción propuesto por Parnaud.

En 1987, Magnus y Slater<sup>22</sup> consideraron que el estudio realizado por Parnaud no tomó en cuenta la formación del ion intermediario *N*-aciliminio o *N*-acilenamina (siempre y cuando el aldehído tenga hidrógenos  $\alpha$  presentes), al cual se coordinará a la especie  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  para generar el *N*-alquil-complejo. Mediante la inserción de un ligante CO, se genera el *N*-acil-complejo. Por un ataque intramoleculare se forma puede formar la oxazolona con un tiempo de vida corto para finalmente obtener al *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido mediante una hidrólisis (Esquema 4.11).



Esquema 4.11. Mecanismo de reacción propuesto por Magnus y Slater.

En 1990 Ojima<sup>23</sup> propuso otro mecanismo para la reacción de amidocarbonilación (Esquema 4.12). El primer paso consiste en la formación del hemiamidate generado por el ataque nucleofílico de la amida al aldehído, seguido por la sustitución nucleofílica de un grupo hidroxilo por el  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  con la posterior inserción de CO, para dar el intermediario  $\alpha$ -amidoacilcobalto. Este intermediario proporciona el *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido por hidrólisis directa. En este mecanismo se propone la coordinación del carbonilo de la amida al centro metálico. Después del trabajo de Ojima, el conocimiento sobre el mecanismo de la reacción de amidocarbonilación con el sistema catalítico de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  no ha progresado mucho debido a que diversos grupos de investigación se han enfocado a estudiar sistemas catalíticos de Pd, Pt y de la organocatálisis.



Esquema 4.12. Mecanismo de reacción propuesto por Ojima.

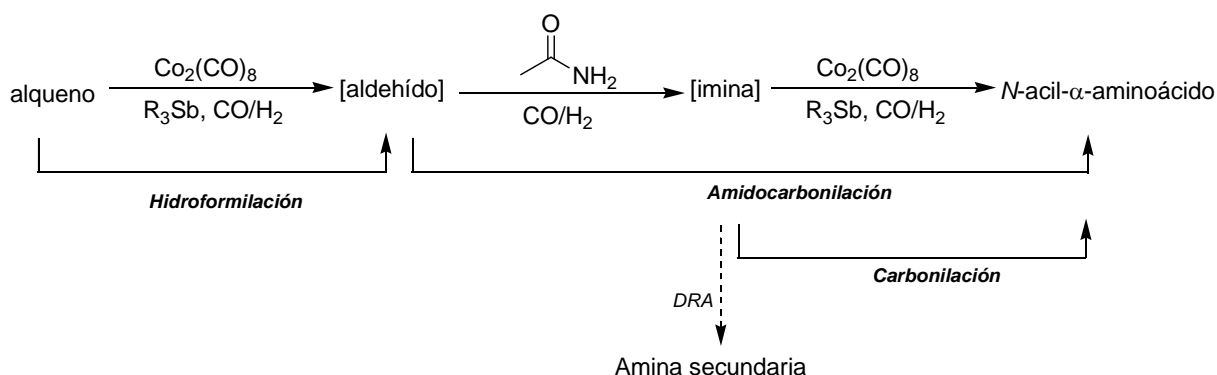
#### 4.4 Enantioselectividad.

La reacción de Wakamatsu no ha sido objeto de un estudio sistemático hacia la obtención de *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos o *N*-alquil- $\alpha$ -aminoácidos enantioenriquecidos mediante procesos catalíticos, por lo que el sistema que se propone en este trabajo es interesante. Sin embargo, existe un gran número de estrategias no catalíticas para la obtención de estos compuestos en forma enantiopura mediante métodos comunes como: resolución de mezclas racémicas,<sup>24-25</sup> introducción enantioselectiva de hidrógeno en la posición  $\alpha$ ,<sup>26-27</sup> métodos de formación enantioselectiva de enlaces C-N y C-C.<sup>28</sup>

#### 4.5 Justificación experimental, objetivos y actividad esperada del sistema catalítico de $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$ .

Como se ha visto en los antecedentes, la reacción de amidocarbonilación constituye un método con excelentes perspectivas para la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos, ya que es posible usar una diversidad de sustratos en presencia de un sistema catalítico a base de un elemento de transición en estado bajo de oxidación y con una diversidad importante de ligantes, los cuales estabilizan la esfera de coordinación y hacen posible el proceso en condiciones relativamente suaves de operación. Nuestro grupo de investigación ha reportado que el uso de ligantes a base de antimonio de tipo  $\text{R}_3\text{Sb}$  ( $\text{R} = \text{Ph}$  y *p*-tolil) con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  genera un sistema que incrementa el rendimiento de aldehído en la hidroformilación de alquenos con una excelente relación aldehído lineal/aldehído ramificado.<sup>29</sup>

Como la reacción de amidocarbonilación procede bajo las mismas condiciones de operación de la hidroformilación, los aldehídos formados *in situ* pueden comportarse como materias primas para obtener el producto deseado en un solo paso (Esquema 4.13). Así mismo, el uso del sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{R}_3\text{Sb}$  en la amidocarbonilación de 1-penteno se encontró la formación de la correspondiente imina, sugiriendo su participación como intermediario clave.



Esquema 4.13. Estrategia de trabajo.

Motivados por los resultados que se obtuvieron al modificar el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -ligantes estibínicos y considerando que hasta el momento no existen reportes sobre la amidocarbonilación enantioselectiva en un solo paso, en este trabajo se propone estudiar la posibilidad de estereocontrol en las reacciones de amidocarbonilación de olefinas y carbonilación de iminas en fase homogénea con el sistema catalítico de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  modificado con ligantes de quiralidad axial (derivados del BINAP) y ligantes aquirales [ $\text{PPh}_3$  y  $\text{Sb}(p\text{-tolil})_3$ ] en la síntesis de *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos quirales y aquirales respectivamente. Para lograr esta meta principal, se plantearon los siguientes objetivos particulares:

- ❑ Encontrar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de aminoácidos en presencia de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ) utilizando como precursor catalítico al  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /ligantes quirales.
- ❑ Estudiar la influencia de los diferentes parámetros de síntesis involucrados en las reacciones de amidocarbonilación y carbonilación con el fin de optimizar el proceso.

Para llevar a cabo este estudio, se eligieron diferentes aldehídos y olefinas alifáticas. El ciclohexeno y cicloocteno se eligieron debido a que proporcionarían información acerca de la quimioselectividad del sistema. *Trans*-2-propenal, *trans*-2-butenal, *trans*-2-heptenal, *trans*-2-metil-pentenal darían información relacionada con la quimio- y regioselectividad del sistema. Esta serie de sustratos

proporcionaría diferentes *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos, permitiendo conocer el comportamiento del sistema catalítico en la reacción de amidocarbonilación. Adicionalmente se decidió proponer la carbonilación de una arilimina y de una acetilimina (preformadas o formadas *in situ*) en fase homogénea para formar el *N*-alquil- $\alpha$ -aminoácido quiral, probando así que el verdadero intermediario es una imina. Finalmente para corroborar la incorporación de los ligantes de quiralidad axial dentro de la esfera de coordinación del cobalto, se decidió analizar los cambios por IR y espectrometría de masas.

Así mismo, es conocido que los ligantes derivados del BINAP coordinados a metales de transición como Ru, Rh e Ir en presencia de H<sub>2</sub> pueden catalizar reacciones de hidrogenación de ariliminas o de sustratos carbonílicos para dar la amina o el alcohol respectivamente con excesos enantioméricos variados. Por tanto, podría esperarse que el sistema de cobalto/difosfina quiral además de promover la formación del *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido, pudiera también promover la aminación reductiva directa (DRA, por sus siglas en inglés) al formarse *in situ* la imina. Ver flecha punteada del Esquema 4.13.

## 4.6 Discusión de resultados.

### 4.6.1 Amidocarbonilación de ciclohexeno.

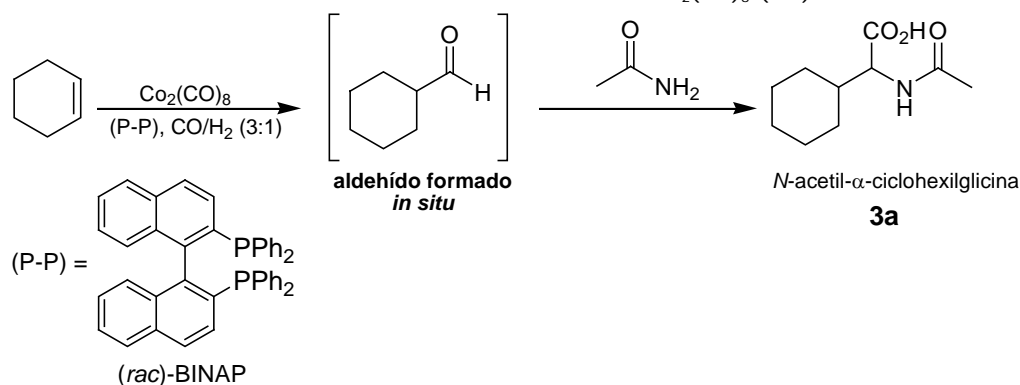
#### *Condiciones iniciales.*

En una primera aproximación se eligió al ciclohexeno como sustrato modelo con dos propósitos: uno porque siendo el reactivo dispone en mayor cantidad es conveniente para realizar las reacciones exploratorias y dos para evitar reacciones colaterales como la isomerización del doble enlace del sustrato durante el proceso de reacción. Inicialmente se involucró a esta olefina, acetamida como nucleófilo, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>) mediante la ruta directa en donde se propone la generación *in situ* del ciclohexancarboxialdehído. Todo ello se llevó a cabo en un reactor PARR y utilizando técnicas Schlenk. Los parámetros involucrados como: efecto de la presión, concentración de acetamida, concentración de catalizador y concentración de la relación de gas de síntesis desarrollado previamente por nuestro grupo de trabajo en reacciones de amidocarbonilación de olefinas (empleando el sistema catalítico Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/triarilestibinas),<sup>30</sup> se tomaron como base para realizar las reacciones de este proyecto: olefina (1 equiv. molar), acetamida (1.5 equiv. molar), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (0.12 mmol), ligante (0.12 mmol), T = 120°C, CO/H<sub>2</sub> (3:1) y 20 h. A continuación se presentan los resultados de acuerdo a la variable modificada: a) efecto de la presión, b) relación del gas de síntesis y c) actividad de los ligantes de quiralidad axial comparado con un ligante de Sb, la *o*-tolilestibina (*o*-TTS). Todas las demás variables de temperatura, concentración de acetamida, concentración de catalizador y concentración de ligante permanecieron constantes.

**Efecto de la presión.**

Con las condiciones empleadas en nuestro laboratorio, se llevó a cabo la amidocarbonilación del ciclohexeno variando la presión de trabajo (Tabla 4.2). Como puede verse en los resultados, la formación de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina permanece constante hasta una presión de 1000 psi (entradas 1-3). Más allá de este valor, la actividad del catalizador empieza a disminuir obteniéndose el producto en menor rendimiento (entrada 4). Por tanto, para los siguientes experimentos se decidió manejar una presión de 400 psi.

**Tabla 4.2.** Reacción de amidocarbonilación con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{rac})\text{-BINAP}$ .<sup>a</sup>

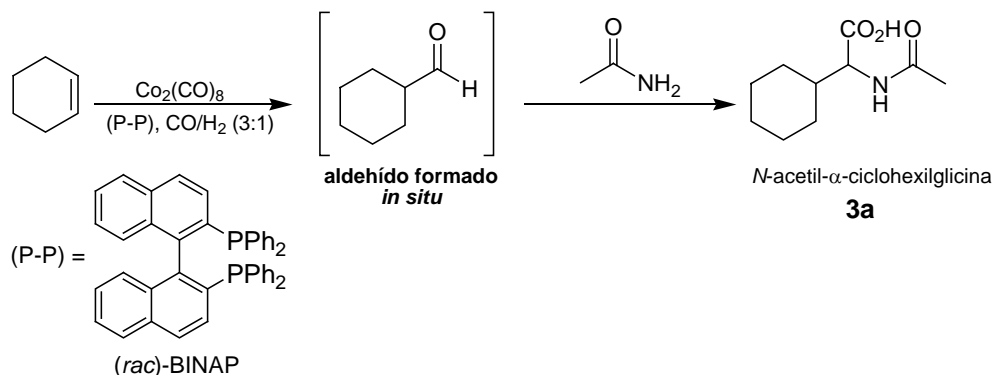


Entrada	Presión (psi)	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
1	400	65
2	800	64
3	1000	64
4	1200	51

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de ligante (rac)-BINAP, relación  $\text{CO}/\text{H}_2$  (3:1), 3.46 mmol ciclohexeno, 5.20 mmol acetamida, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis a 120 °C por 20 h. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado.

**Efecto de la concentración de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ).**

Manteniendo la presión de 400 psi, se decidió evaluar la relación  $\text{CO}/\text{H}_2$  adecuada para llevar a cabo la amidocarbonilación empleando el ligante (rac)-BINAP. Nótese que la relación gas de síntesis es un parámetro importante para formar la especie catalíticamente activa  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ . De los resultados mostrados en la Tabla 4.3, se puede observar que cuando se utiliza una relación 1:1 de  $\text{CO}/\text{H}_2$ , el sistema se muestra menos activo al obtenerse el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido con un 27% (entrada 1), mientras que a una relación 3:1 se obtiene un mejor rendimiento en el producto (entrada 3). Un aumento en la presión parcial de CO y la consecuente disminución de la presión parcial de  $\text{H}_2$ , repercute en el rendimiento al bajar a 51% (entrada 4). Por tanto, para futuras reacciones, se decidió trabajar a una relación de gas de síntesis 3/1 ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ).

**Tabla 4.3.** Reacción de amidocarbonilación con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{rac})\text{-BINAP}$ .<sup>a</sup>


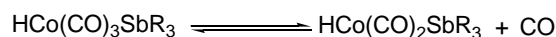
Entrada	Presión (psi)	Relación CO:H <sub>2</sub>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
1	400	1:1	27
2	400	2:1	42
3	400	3:1	65
4	400	4:1	51

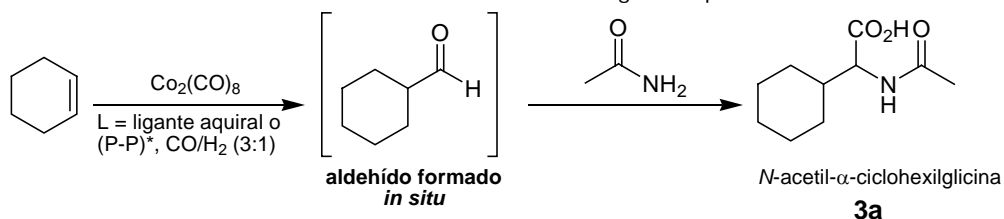
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de ligante  $(\text{rac})\text{-BINAP}$ , 3.46 mmol ciclohexeno, 5.20 mmol acetamida, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis a 120 °C por 20 h. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado.

### Efecto de los ligantes.

Antes de evaluar la actividad catalítica del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con los diferentes ligantes quirales, primero se llevó a cabo una reacción en ausencia de estos con el fin de conocer la reacción y poderla comparar al utilizar los ligantes en estudio. Aquí se empleó una cantidad equimolar 1:1 del complejo  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /ligante aquiral o ligante de quiralidad axial (Tabla 4.4). Comparando la actividad de cada sistema, vemos que en ausencia de ligante se tiene un rendimiento moderado de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina (entrada 1). Cuando la reacción se lleva a cabo con el ligante estibínico *o*-TTS (entrada 2), el rendimiento del producto racémico es mucho mejor comparado con el resto de las entradas.<sup>φ</sup> Con el empleo del ligante  $\text{PPh}_3$ , se aísla el producto con un rendimiento pobre (21%, entrada 3). Los ligantes derivados del BINAP (entrada 4-8), mostraron una buena actividad catalítica, por lo que los rendimientos químicos fueron relativamente buenos aunque el grado de inducción asimétrica fue muy pobre alcanzando un valor máximo de 15%, siendo el mejor ligante (*R*)-BINAP (entrada 5). Con estos valores de ee no fue posible *establecer efectos no lineales*. Las posibles especies catalíticas involucradas en esta reacción serán tratadas en el punto 4.6.4.

<sup>φ</sup> Dado que el proceso depende de la rapidez de formación del aldehído, Gómez y colaboradores<sup>30</sup> analizaron el comportamiento de las especies que están en equilibrio en la reacción de amidocarbonilación involucrando ligantes triarilfosfinas y triarilestibinas. En este último, los autores proponen que el complejo  $\text{HCo}(\text{CO})_3\text{L}$ , (L = ligante estibínico) da lugar a altos rendimientos porque su efecto donador  $\sigma$  es menor y su carácter aceptor  $\pi$  es mayor haciendo posible tener preferentemente el siguiente equilibrio:

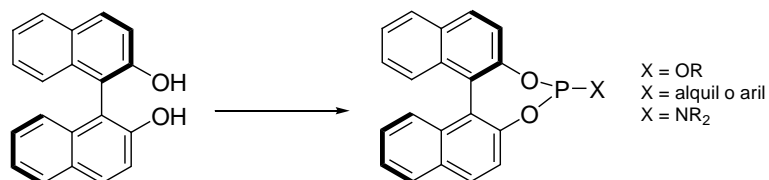


**Tabla 4.4.** Reacción de amidocarbonilación con diferentes ligantes quirales.<sup>a</sup>


Entrada	Ligante	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>	(Config.) <sup>e</sup>
1	Sin ligante	43	--	--
2	<i>o</i> -TTS	79	--	--
3	PPh <sub>3</sub>	21	--	--
4	( <i>rac</i> )-BINAP	65	--	--
5	( <i>R</i> )-BINAP	64	15	( <i>R</i> )
6	( <i>S</i> )-BINAP	61	12	( <i>S</i> )
7	( <i>R</i> )-Tol-BINAP	60	10	( <i>R</i> )
8	( <i>S</i> )-Tol-BINAP	57	ND	--
9	( <i>R</i> )-BIPHEN	53	0	--
10	( <i>R</i> )-BINOL	52	0	--

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de ligante, 3.46 mmol ciclohexeno, 5.20 mmol acetamida, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 3/1) a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Conversión determinada por CG del producto crudo. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>d</sup> Los ee fueron determinados por HPLC después de haber sido derivatizados a la forma de éster con el sistema:  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{Piridina}/\text{etilcloroformato}$ . <sup>e</sup> La configuración fue establecida por comparación del signo de la rotación específica reportada en la literatura.

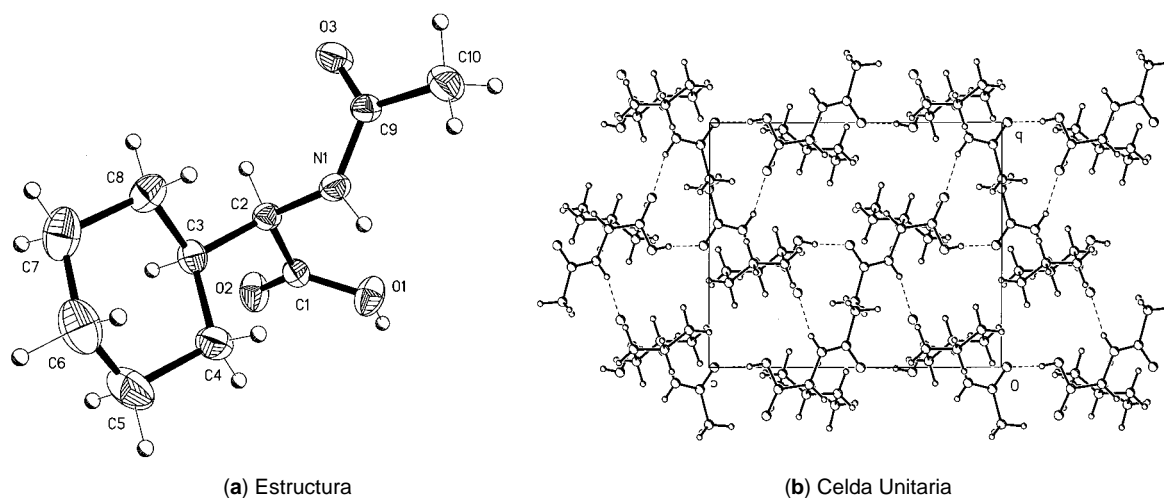
Una forma de aumentar la enantioselectividad podría ser bajando la temperatura, sin embargo, esto disminuiría la actividad del sistema catalítico afectando negativamente en el rendimiento del producto y esto resultaría poco práctico. Cuando se utilizan los ligantes bidentados (*R*)-BIPHEN y (*R*)-BINOL cuya forma de coordinación es O,O (entradas 9-10) se logra aislar el producto deseado con moderados rendimientos pero con una nula enantioselección. Este hecho se atribuye a que estos ligantes no se coordinaron al centro metálico de la especie catalíticamente activa  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ , y de hecho al abrir el reactor la disolución de cada una de estas reacciones se observó un precipitado blanco correspondientes a los ligantes BINOL y BIPHEN, los cuales fueron identificados por sus espectros de masas (IE). En la literatura se ha encontrado que esta clase de ligantes tienden a coordinarse preferentemente con lantánidos ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Sc}, \text{Y}, \text{Yb}$  y  $\text{Zr}$ ) debido a que estos presentan una fuerte oxofilia. Sin embargo, esto no quiere decir que estos ligantes sean malos dentro de la química de coordinación con metales de transición. Aunque en este trabajo no se realizó, una modulación en sus propiedades químicas existe la posibilidad de sintetizar ligantes monofosforados como los fosfitos, fosfonitos y fosforoamiditos, los cuales pueden coordinarse al Rh, Ir y Pt que son eficientes en diversas reacciones enantioselectivas (Esquema 4.14).<sup>31</sup>


**Esquema 4.14.** Estrategia de síntesis de ligantes monofosforados a partir de derivados del BINOL.



### Caracterización de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina, **3a**.

La *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina se obtuvo en forma de sólido blanco. En la EM-IE se observa el ion molecular  $[M^+]$  en  $m/z$  199, así como los fragmentos  $m/z$  181 correspondiente a la eliminación de una molécula de  $H_2O$ , característica indicativa de la presencia del grupo  $-CO_2H$  y  $m/z$  43 (pico base) asignado al fragmento  $-COCH_3$ . En el espectro de IR, una banda ancha de intensidad media en  $3341\text{ cm}^{-1}$  es asignado a grupos  $-OH$  y  $-NH$  corroborando así la carbonización del sustrato. Asimismo, dos bandas de intensidad fuerte se observan en  $1729$  y  $1605\text{ cm}^{-1}$  pertenecientes a grupos carbonilos del ácido carboxílico y acetamida respectivamente. En tanto que en el espectro de RMN- $^1H$ , en la región de campo alto comprendido entre  $0.98$ - $1.69$  ppm se muestran una serie de señales múltiples pertenecientes a los grupos  $-CH_2$  del ciclohexilo. Se observa una señal simple del  $-CH_3$  de la amida en  $1.85$  ppm, una señal triple en  $4.10$  ppm asignada al  $-CH$  que está unido directamente al grupo ácido carboxílico y una señal doble en  $7.99$  ppm correspondiente al protón de la amida ( $-NH$ ). A campos más bajos, una señal ancha en  $12.5$  indica la presencia del  $-OH$ . En cuanto al espectro de RMN- $^{13}C$  los desplazamientos más importantes son los que aparecen en  $171.6$ ,  $170.1$  y  $55.1$  ppm pertenecientes a los grupos  $-CO_2H$ ,  $-COCH_3$  y  $-CH$  respectivamente. La configuración absoluta mostrada en la Tabla 3.4 fue determinada por comparación del signo de la rotación específica reportada en la literatura. Para (-)-(*R*)-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina tiene una  $[\alpha] = -23.0$  ( $c = 1.0$ , MeOH)<sup>32</sup> mientras que para (+)-(*S*)-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina presenta una  $[\alpha] = +23.1$  ( $c = 1.09$ , MeOH).<sup>33</sup> Por otro lado, se pudo recristalizar una muestra de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina racémica en MeOH permitiendo obtener monocristales transparentes aptos para el análisis por difracción de rayos X (Figura 4.2), que confirma la estructura propuesta. Las longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace ( $^\circ$ ) representativos se encuentran en la Tabla 4.5.



**Figura 4.2.** (a) Diagrama ORTEP de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina racémica, **3a** y (b) celda unitaria que muestra los puentes de hidrógeno.

**Tabla 4.5.** Principales longitudes y ángulo de enlace de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina (**3a**).


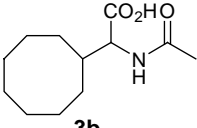
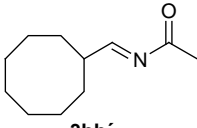

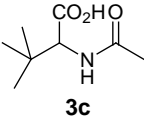

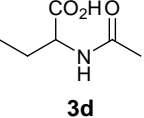
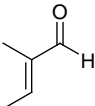
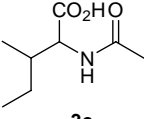
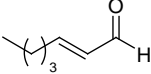
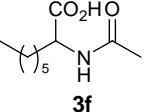
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Puentes de hidrógeno (Å)	
O(1)-C(1)	1.303(3)	C(9)-N(1)-C(2)	122.70(18)		
O(2)-C(1)	1.201(2)	N(1)-C(2)-C(1)	112.50(17)	O(1)-H(1A)...O(3)#	1.73(4)
O(3)-C(9)	1.234(4)	N(1)-C(2)-C(3)	113.04(16)	N(1)-H(1B)...O(2)#2	2.12(3)
N(1)-C(2)	1.449(3)	O(2)-C(1)-O(1)	123.76(19)		
C(1)-C(2)	1.521(3)	N(1)-C(9)-C(10)	116.50(2)		
C(2)-C(3)	1.540(3)	C(1)-C(2)-C(3)	110.31(16)		
N(1)-C(9)	1.325(3)				

La distancia del enlace N(1)-C(2) es 1.44 Å y es acorde al valor descrito para un enlace simple N-C (1.47 Å). La geometría alrededor del átomo N(1) es 122.70° considerando el par de electrones libre, lo que indica que tiene una geometría trigonal plana distorsionada para una hibridación  $sp^2$ , en tanto que el ángulo promedio alrededor del átomo C(2) es 111.40(66). En la celda unitaria (Figura 4.4 inciso b), la moléculas del aminoácido **2a** presentan dos interacciones tipo puentes de hidrógeno O(1)-H(1)[fragmento -CO<sub>2</sub>H]...O(3)[fragmento -COCH<sub>3</sub>] y N(1)-H(1B)...O(2)[fragmento -CO<sub>2</sub>H] cuyo valor promedio de longitud de enlace (1.92(8) Å) está dentro del intervalo reportado en la literatura (1.6-2.0 Å). (Ver bloque de espectros de RMN y datos cristalográficos de la difracción de X en el anexo experimental **B**).

#### 4.6.2 Amidocarbonilación de olefinas funcionalizadas.

A la vista de los resultados anteriores decidimos trabajar el sistema de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(*rac*)-BINAP y Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(*R*)-BINAP para llevar a cabo la amidocarbonilación enantioselectiva de la serie de sustratos que se muestran en la Tabla 4.6. La adición nucleofílica de la acetamida bajo las mismas condiciones de presión (400 psi, CO/H<sub>2</sub>, 3:1), relación equimolar catalizador/ligante quiral 1:1 y temperatura (120°C) por 20 h proporcionó resultados interesantes al obtenerse distintos *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos que fueron purificados por cromatografía en columna en un sistema de hexano/acetato de etilo.

**Tabla 4.6.** Reacción de amidocarbonilación de diferentes olefinas y aldehídos con el ligante (*R*)-BINAP.<sup>a</sup>

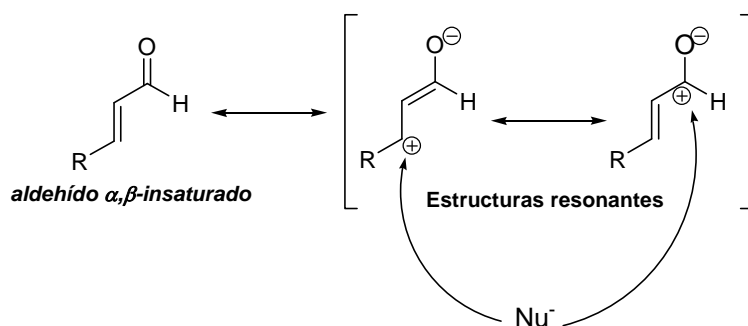
Entrada	Sustrato	Producto	Intermediario	Conversión (%) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1		 <b>3b</b>	 <b>3bb'</b>	87	46(52) <sup>e</sup>	11
2		 <b>3c</b>	-----	85	52	53
3		 <b>3d</b>	-----	84	53	21
4		 <b>3e</b>	-----	86	48	87 <sup>f</sup>
5		 <b>3f</b>	-----	89	50	36

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de (*R*)-BINAP, 3.46 mmol olefina, 5.20 mmol acetamida, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 3/1) a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Conversión determinada por CG del producto crudo. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>d</sup> Los ee fueron determinados por HPLC después de haber sido derivatizados a la forma de éster con el sistema:  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{Piridina}/\text{etilcloroformato}$ . <sup>e</sup> El rendimiento corresponde a la imina aislada. <sup>f</sup> El valor corresponde a un exceso diastereomérico (ed).

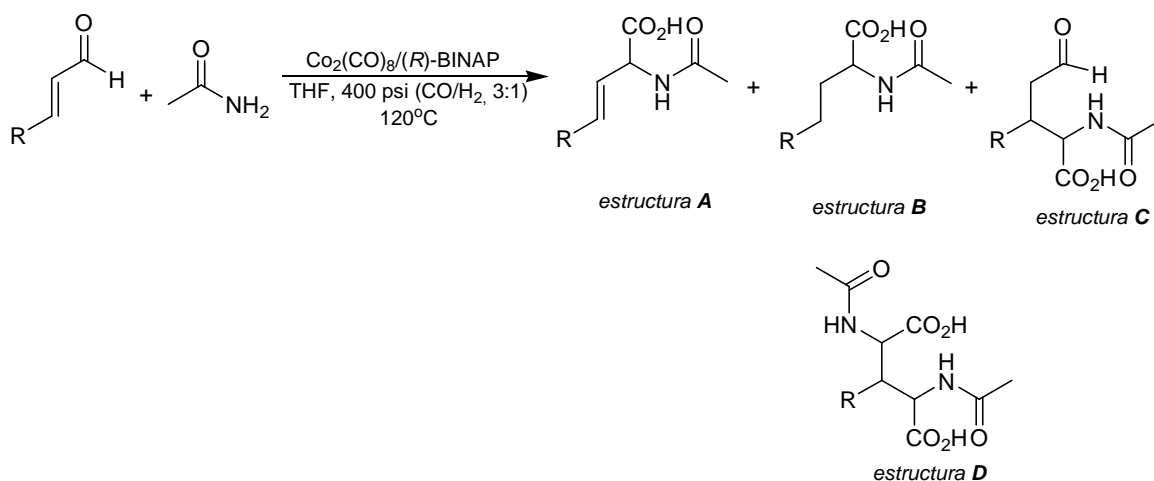
La amidocarbonilación del cicloocteno se aislaron dos productos: 46% de *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina con un ee del 11% y 52% de *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilimina (entrada 1). Este resultado llevó a la siguiente inquietud sobre la posibilidad de transformar esta imina en *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido si se sometiese nuevamente a una reacción de carbonilación bajo las mismas condiciones de reacción manejadas. Al llevar a cabo dicha reacción, se logró aislar un 44% del aminoácido y ya no se detectaron trazas de imina sin reaccionar. Esta evidencia prueba de manera concluyente que la imina es el intermediario clave para la generación del aminoácido final con el sistema catalítico de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$ , dando fuerza a la propuesta mecanística hecha por Magnus y Slater donde sugieren la coordinación de la imina con la especie activa para posteriormente ser carbonilada y dar el aminoácido.

Por otro lado, la reacción procede al utilizar un aldehído estéricamente impedido en la posición  $\alpha$  al carbonilo para dar el producto con una enantioselectividad moderada del 53% (entrada 2). Resultó interesante conocer la regio-, enantio- y diastereoselectividad de sustratos funcionalizados como los aldehídos  $\alpha,\beta$ -no saturados (entradas 3-5 y Figura 4.3) en cuyas estructuras poseen dos grupos funcionales susceptibles de sufrir una reacción de amidocarbonilación directa como lo son, la doble

ligadura (C=C) y el grupo formilo (-COH). Por tanto, el ataque nucleofílico de la acetamida aunado a la presencia de gas de síntesis puede originar una variedad de posibilidades para acceder a distintos *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos (Esquema 4.15). Sin embargo, de acuerdo a los resultados observados, la regioselectividad mostrada en la reacción es buena en todos los casos, favoreciéndose exclusivamente la formación del producto con la estructura **B** con la enantio- y diastereoselectividad<sup>&</sup> en valores bajos a altos. Aquí se sugiere que la presencia del ligante (*R*)-BINAP dentro de la esfera de coordinación del Co de la especie catalíticamente activa y la presencia del gas de síntesis, inhiben la formación del aldehído en el doble enlace C=C favoreciendo primero la hidrogenación de dicho enlace y después la amidocarbonilación sobre el grupo -CHO, influyendo por lo tanto en la regio-, enantio- y diastereoselectividad del proceso.



**Figura 4.3.** Estructura del aldehído  $\alpha,\beta$ -no saturado indicando con flechas posibles ataques nucleofílicos de la acetamida.



**Esquema 4.15.** Posibilidades de obtener *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos al utilizar aldehídos  $\alpha,\beta$ -no saturados como sustratos.

<sup>&</sup> La diastereoselectividad es referida para el caso de la entrada 4 donde el producto genera dos centros quirales.

**Caracterización de la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilimina y *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina, 3b.**

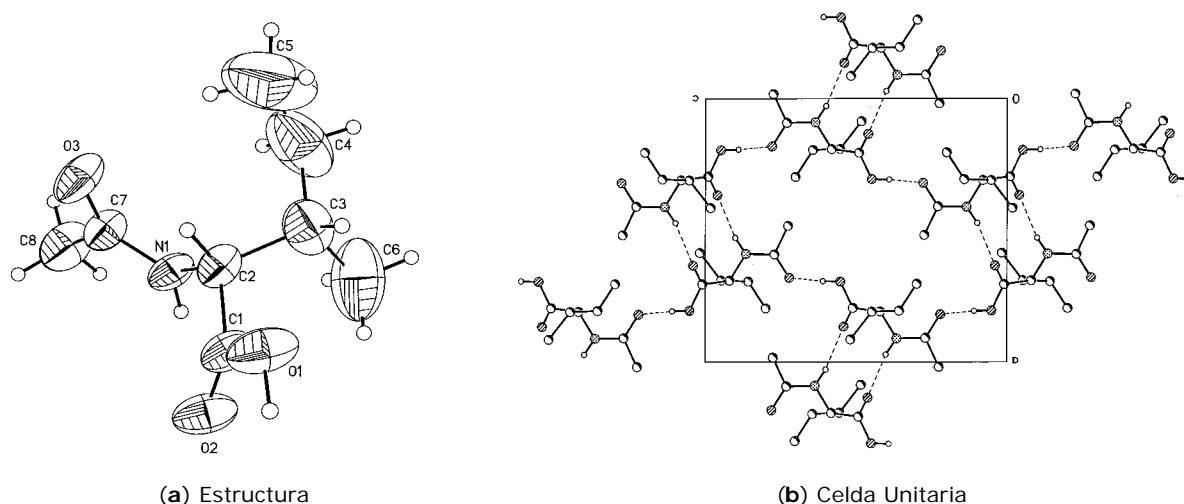
La *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilimina es un aceite incoloro cuyo el espectro de masas por IE muestra un ion molecular  $[M^+]$  en  $m/z$  181 y un pico base en  $m/z$  43 (pérdida del grupo  $-\text{COCH}_3$ ). El espectro de RMN- $^1\text{H}$ , muestra una señal simple en 1.23 ppm correspondiente al grupo  $-\text{CH}_3$  de la amida mientras que en el intervalo de 1.26-2.10 ppm aparecen una serie de señales múltiples pertenecientes a los fragmentos  $-\text{CH}_2$  del anillo. Una señal doble en 3.83 ppm con una  $J = 6.9$  Hz es asignado al grupo  $-\text{CH}$ . En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales en 159.0 y 150.1 ppm son asignados a los grupos carbonilo de la amida e imina ( $-\text{C}=\text{N}$ ) respectivamente.

Al ser sometido este subproducto nuevamente a una reacción de amidocarbonilación a las mismas condiciones de trabajo se obtiene un 44% de rendimiento de *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina. En EM-IE, muestra el ion molecular  $[M + 1]^+$  en  $m/z$  228 y un pico base en  $m/z$  117. El espectro de IR corroboró la presencia de grupos funcionales importantes dentro de la molécula: una banda de vibración ancha en  $3365\text{ cm}^{-1}$  corresponde a los grupos  $-\text{OH}$  y  $-\text{NH}$ , las bandas de enlaces  $\text{C}-\text{H}_{\text{alifáticos}}$  aparecen en el intervalo de  $2929\text{-}2859\text{ cm}^{-1}$ , una banda intensa en  $1701\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración del  $\text{C}-\text{O}$  del carbonilo de ácido carboxílico y en  $1625\text{ cm}^{-1}$  una señal producida por la vibración  $\text{C}-\text{O}$  del carbonilo de la amida. En cuanto al espectro de RMN- $^1\text{H}$ , en la región de 1.10-1.55 ppm se observan una serie de señales múltiples correspondientes a los grupos  $-\text{CH}_2$  del anillo mientras que en 1.84 ppm una señal simple fue asignado al grupo  $-\text{CH}_3$  de la acetamida. El  $-\text{CH}$  del anillo alifático aparece como una señal múltiple en 2.49 ppm, en tanto que el otro  $-\text{CH}$  unido a los grupos ácido carboxílico y amida se ubica como una señal doble de doble en 4.15 ppm y con una  $J = 8.80$  y  $6.04$  Hz. Una señal doble en 7.97 ppm con una  $J = 8.80$  Hz es asignada al protón de la amida ( $-\text{NH}$ ). Una señal ancha en 12.44 ppm corresponde al  $-\text{OH}$  del grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$ . El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen todas las señales de la molécula siendo los más importantes en 173.8, 170.0 y 58.1 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos ácido carboxílico, amida y metino (unido a al grupo  $-\text{NH}$ ) respectivamente.

**Caracterización de la *N*-acetil- $\alpha$ -isoleucina, 3e.**

Los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos mostradas en la Tabla 3.5 corresponden a las estructuras asignadas de acuerdo a la caracterización por EM, IR y RMN, mismos que están descritos en la sección experimental del Capítulo IX. Todos son estables a temperatura ambiente, siendo solubles únicamente en AcOEt y alcoholes (MeOH, EtOH e  $i$ PrOH). A continuación se describe la caracterización de la *N*-acetil-isoleucina, **3e**, con un ed del 94% (Tabla 3.6, entrada 4). Este compuesto es un sólido de color blanco cuyo espectro de RMN- $^1\text{H}$  mostró un traslape de señales múltiples no bien definidas en el intervalo de 0.81-0.85 ppm asignados a dos grupos  $-\text{CH}_3$  de la cadena hidrocarbonada (butilo). Una señal múltiple ubicada en el intervalo de 1.10-1.32 ppm corresponde al grupo  $-\text{CH}_2$  mientras que en 1.85 ppm y en 1.87 ppm se observan una señal múltiple que integra para 1H y una señal simple que integra para 3H pertenecientes a los grupos -

CH y -CH<sub>3</sub> (amida) respectivamente. En 4.34 ppm aparece una señal triple con una  $J = 8.82$  Hz correspondiente al metino (-CH) unido directamente al grupo carboxílico y al grupo amida. En 8.00 ppm se observó el protón del grupo -NH ( $J = 8.80$  Hz). Una señal ancha en 12.40 ppm se asignó al -OH del grupo -CO<sub>2</sub>H. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C, las señales más importantes se ubican en 173.7, 169.9, 55.2 y 36.7 ppm que corresponden a dos grupos carbonilos (ácido carboxílico y amida) y a dos grupos metino (-CH) respectivamente. En su espectro de IR, aparece una banda ancha propio de los grupos -OH y -NH en 3210 cm<sup>-1</sup> y además mostró dos bandas características de grupos CO del ácido carboxílico y de la amida en 1703 y 1622 cm<sup>-1</sup> respectivamente. En el espectro de masas se observa el ion molecular en  $m/z$  174, así como el fragmento  $m/z$  156 (pérdida de una molécula de H<sub>2</sub>O) y un pico base en  $m/z$  99 corroborando la formación del aminoácido. La rotación específica es de  $[\alpha] = -1.6^\circ$  (c 0.5, MeOH). La recristalización de una muestra del producto racémico en MeOH permitió obtener monocristales transparentes aptos para difracción de rayos X (Figura 4.4), confirmando así la estructura propuesta. Las longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) representativos se encuentran en la Tabla 4.7.



**Figura 4.4.** (a) Diagrama ORTEP de la *N*-acetil- $\alpha$ -isoleucina racémica, **3e** y (b) celda unitaria que muestra los puentes de hidrógeno.

**Tabla 4.7.** Principales longitudes y ángulo de enlace de la *N*-acetil- $\alpha$ -isoleucina (**3e**).

Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Puentes de hidrógeno (Å)	
O(1)-C(1)	1.314(4)	C(7)-N(1)-C(2)	123.1(3)	O(1)-H(1)...O(3)#	1.65(5)
O(2)-C(1)	1.202(4)	N(1)-C(2)-C(1)	109.4(3)	N(1)-H(1A)...O(2)#2	2.08(3)
O(3)-C(7)	1.239(4)	N(1)-C(2)-C(3)	112.8(3)		
N(1)-C(2)	1.457(4)	O(2)-C(1)-O(1)	124.0(3)		
C(1)-C(2)	1.501(5)	N(1)-C(7)-C(8)	117.5(2)		
C(2)-C(3)	1.550(5)	C(2)-C(3)-C(6)	112.6(5)		
N(1)-C(7)	1.320(4)				

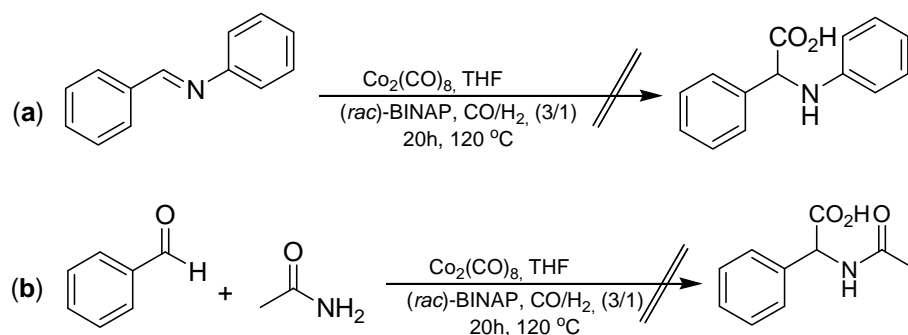
La distancia del enlace N(1)-C(2) es 1.45 Å y es acorde al valor reportado para un enlace sencillo N-C (1.47 Å). Así mismo, la distancia C(2)-C(3) es de 1.55 Å característico de un enlace C-C (lit. 1.54 Å). La geometría alrededor del átomo N(1) es 123.1° considerando el par de electrones libre, lo que indica que tiene una geometría trigonal plana distorsionada para una hibridación  $sp^2$ , en tanto que el ángulo promedio alrededor del átomo C(2) es 112.3(3). En la celda unitaria (Figura 4.4 inciso b), demuestra la existencia de dos interacciones tipo puentes de hidrógeno O(1)-H(1)[fragmento -CO<sub>2</sub>H]...O(3)[fragmento -COCH<sub>3</sub>] y N(1)-H(1A)...O(2)[fragmento -CO<sub>2</sub>H] cuyo valor promedio de longitud de enlace (1.86(5) Å) está dentro del intervalo reportado en la literatura (1.6-2.0 Å). Ver bloque de espectros de RMN y datos cristalográficos de la difracción de X en el anexo experimental B.

### 4.6.3 Intentos por carbonilar arilaldiminas.

Los aldehídos y aldiminas aromáticos resultaron ser sustratos no convenientes para llevar a cabo las reacciones de amidocarbonilación y carbonilación respectivamente con el sistema de cobalto bajo las condiciones de reacción manejadas para olefinas y aldehídos alifáticos (Esquema 4.16). En las reacciones modelo: (a) *N*-bencilidenanilina y (b) benzaldehído con acetamida (nucleófilo), se obtuvieron productos de aminación reductiva directa (DRA).<sup>§</sup> Al modificar el efecto de algunos parámetros como: aumento de la presión, aumento de la temperatura, aumento de la concentración de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y adición de equivalentes de MeOH con la finalidad de promover la formación de *N*-alquil- $\alpha$ -arilglicinas, los resultados no fueron fructíferos ya que en todos los casos por CG-EM, se detectaron productos de DRA con diferentes porcentajes de conversión. Las principales modificaciones realizadas se resumen a continuación:

- Aumentando la temperatura hasta 160 °C, se consiguió reducir la velocidad de reacción formándose una menor proporción de producto de DRA.
- Cuando se aumentó la presión a 800 y a 1200 psi conservando la misma relación de gas de síntesis CO/H<sub>2</sub>, 3/1 y demás parámetros empleados para sustratos alifáticos, la evolución de la reacción fue dirigida hacia el producto DRA.
- La adición de 1 a 4 equivalentes de MeOH seco a una P = 400 psi (CO/H<sub>2</sub>, 3/1) y T = 120 °C no mejoró el resultado obtenido en los dos puntos anteriores.
- Aumentando la cantidad de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> a 0.24, 0.36 y 0.48 mmoles y en ausencia de ligante bajos las mismas condiciones manejadas, no se logró obtener el aminoácido.
- Aumentando la cantidad de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> a 0.24 mmol y a una P = 1000 y 1200 psi (CO/H<sub>2</sub>, 3/1) y en ausencia de ligante, la conversión fue dirigida hacia el producto de DRA.

<sup>§</sup> Reacción referida a la obtención de aminas secundarias o terciarias.



**Esquema 4.16.** Empleo de iminas y aldehidos aromáticos en la reacción de amidocarbonilación con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{rac})\text{-BINAP}$ .

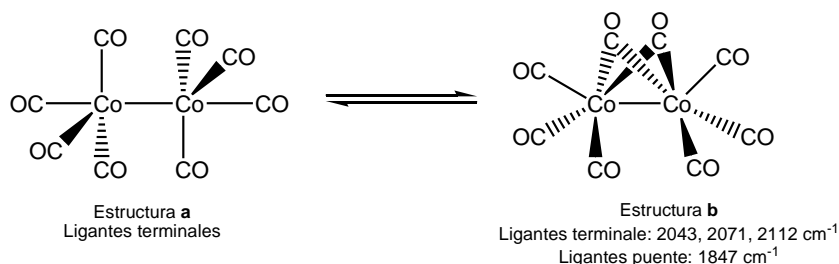
Sin proponerlo como objetivo, resultó interesante encontrar la DRA dado que es una reacción poco estudiada por medios catalíticos y esta sería la primera vez que el sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$  es utilizado en esta reacción en condiciones suaves de operación. Los resultados obtenidos de DRA están descritos en el Capítulo VII.

De los resultados anteriores se infiere que el sistema utilizado a base de cobalto, si bien promueve la amidocarbonilación de sustratos alifáticos y cicloalifáticos, no es adecuado para la amidocarbonilación de sustratos aromáticos.

#### 4.6.4 Estudio por IR de los probables precursores catalíticos.

Aunque no se llevó a cabo un estudio cinético detallado de la reacción de amidocarbonilación catalizada por el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$ , [siendo  $(\text{P-P})^* = \text{BINAP}$ ], se propuso elucidar la composición de la o las especies activas en la reacción mediante un estudio por IR antes y después de la adición de este tipo de ligantes. No fue posible obtener espectros de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$  debido a la inestabilidad de todos los sistemas estudiados al pasar de una disolución color rojo o café a morado. El  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  es un complejo muy inestable, por lo que su manejo se hizo en atmósfera de nitrógeno. Su espectro de IR en película se pudo observar señales ubicadas en 2112, 2071 y 2043  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los ligantes CO de tipo terminal, en tanto que otra señal significativa se encuentra en 1847  $\text{cm}^{-1}$ , perteneciente a grupos CO tipo puente. El  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en el estado sólido contiene moléculas con la estructura **b** mientras que en disolución puede contener las estructuras **a** y **b** en equilibrio, de los cuales predomina la estructura **b** (Figura 4.5).<sup>34</sup> La exposición de este complejo al medio ambiente por un periodo muy corto conduce al cambio de un sólido color café-rojizo a uno de color morado cuyo espectro de IR no muestra bandas características de carbonilos metálicos.

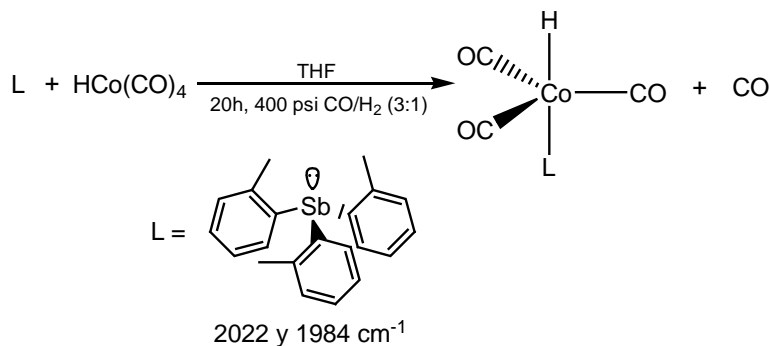




**Figura 4.5.** Estructura del octacarbonil cobalto,  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ .

El hidruro de tetracarbonil cobalto,  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ , reportado en la literatura presenta bandas de absorción en el IR en 2066, 2043, 2004, 1976, 1929 y 1869  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>35</sup>

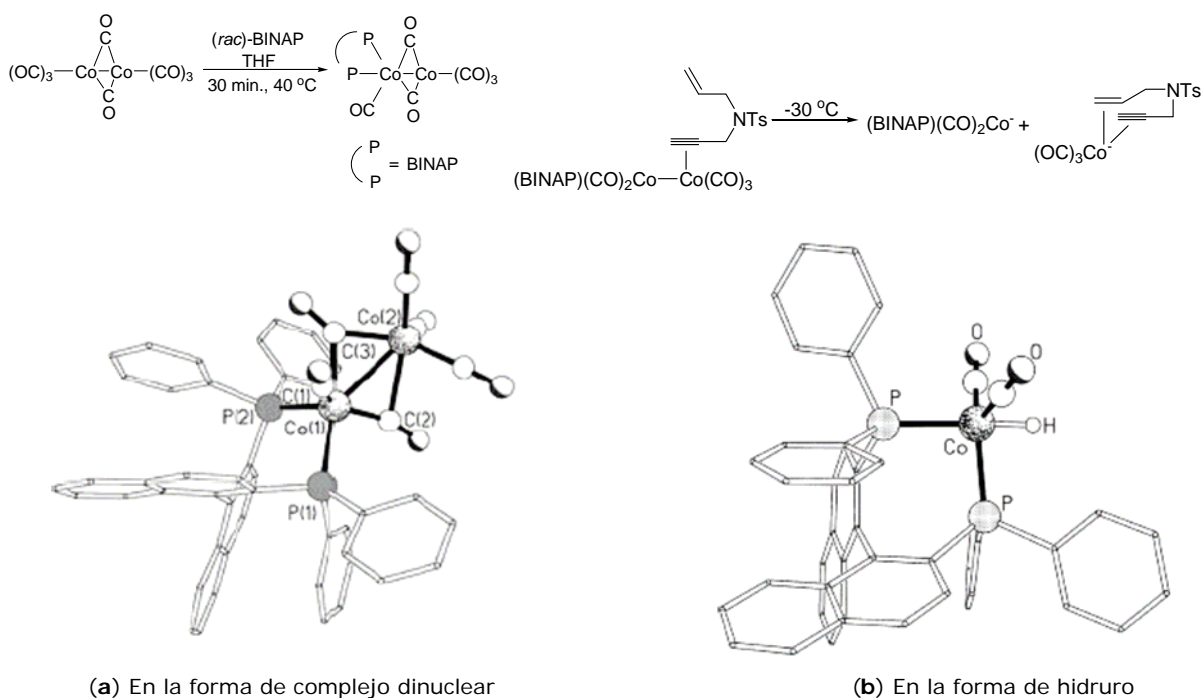
La adición del ligante *o*-TTS (aquiral) a la disolución de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{THF}$  en ausencia de sustratos y bajo las condiciones de operación de la reacción de amidocarbonilación, se obtuvo un sólido de color café-rojizo cuyo espectro de IR mostró la ausencia de bandas que caracterizan la presencia de CO tipo puente, apareciendo únicamente dos bandas de absorción: una de intensidad fuerte y otra hombro en 1984 y 2022  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, lo que sugiere la formación de la especie catalíticamente activa de tipo  $\text{HCoL}(\text{CO})_3$ , la cual es responsable de la reactividad y selectividad en la reacción (Figura 4.6).<sup>36</sup>



**Figura 4.6.** Bandas de IR: interacción del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -*o*-TTS.

Considerando el comportamiento catalítico del sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})$ -BINAP se podría proponer que la enantioselectividad mostrada en los resultados, se debe a las siguientes razones: a) que la especie catalíticamente activa sea una especie mononuclear que contiene al ligante bidentado quiral y que es generada por la ruptura del complejo dinuclear, b) que la especie catalíticamente activa sea una especie dinuclear que no sea capaz de generar un sitio lo suficientemente específico como para favorecer la discriminación enantioselectiva y c) que tanto la especie dinuclear como la mononuclear sean especies activas que coexisten dentro de la reacción de amidocarbonilación con

diferente actividad y enantioselectividad. Con los resultados obtenidos en esta serie de reacciones catalíticas no es posible discernir cuál de estos argumentos es el correcto. Sin embargo, en la literatura se encontró dos reportes realizados en 2005 y 2007 por Gibson y colaboradores<sup>37</sup> sobre las posibles formas de coordinación del complejo  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con el ligante (*rac*)-BINAP en la reacción de Pauson-Khand,<sup>Δ</sup> en donde los autores lograron aislar e identificar dos complejos sumamente inestables: uno dinuclear obtenido por reacción directa entre el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y el ligante (*rac*)-BINAP a  $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$  y uno mononuclear correspondiente al complejo hidruro, identificado por accidente después de haber almacenado el tubo de RMN durante semanas en un congelador a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  de una muestra en donde se le había realizado mediciones de RMN-<sup>31</sup>P a temperatura variable del complejo (BINAP)-(*N*-2-propenil)-*N*-(2-propinil)-*p*-toluensulfonamida $\text{Co}_2(\text{CO})_4$  (Figura 4.7). La difracción de rayos X del complejo dinuclear (**a**) muestra la conservación de los dos carbonilos tipo puente y el desplazamiento de dos grupos carbonilo terminales por el ligante (*rac*)-BINAP formando un quelato de 7 miembros dentro de la esfera de coordinación de uno de los átomos de Co. La difracción de rayos X del complejo mononuclear (**b**) presenta una geometría de bipirámide trigonal distorsionada alrededor del átomo de Co donde el ligante BINAP forma también un quelato de 7 miembros; los dos átomos de P están coordinados al centro metálico en las posiciones equatorial-axial mientras que el hidruro se encuentra *trans* a uno de estos átomos de P.

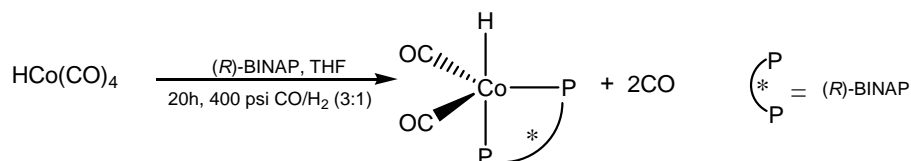


**Figura 4.7.** Difracción de rayos X obtenidos por Gibson mostrando las formas de coordinación del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con el ligante (*rac*)-BINAP.

<sup>Δ</sup> Reacción de acoplamiento entre un alquino, un alqueno y monóxido de carbono para dar una ciclopentenona.

En nuestro caso, para discernir cuál de las dos especies es la responsable de la actividad catalítica en la reacción de amidocarbonilación, se decidió realizar una serie de reacciones involucrando únicamente  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , THF y el ligante quiral (*R*)-BINAP bajo las condiciones de reacción de amidocarbonilación manejadas en este trabajo con  $P = 400$  psi ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 3:1),  $T = 120^\circ\text{C}$  y a diferentes intervalos de tiempo (Tabla 4.8). Como se ha mencionado anteriormente, es posible tener una mezcla de complejos tanto de la especie dinuclear como de la mononuclear.

**Tabla 4.8.** Bandas de IR observadas en el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$ .<sup>a</sup>



Entrada	Tiempo (h)	Bandas de IR <sup>c</sup>	$[\alpha]$
1	30 min. <sup>b</sup>	2074, 2053, 1985, 1888, 1795	+103.6 <sup>d</sup>
2	5	2086, 2054, 2038, 1986, 1891, 1774	ND <sup>f</sup>
3	10	2038, 1985	+68.7 <sup>e</sup>
4	20	2038, 1983	+70.2 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de ligante, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$  3/1) a  $120^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Realizado a t. a. bajo atmósfera de nitrógeno y en ausencia de gas de síntesis. <sup>c</sup> Mediciones realizadas en disolución en  $\text{CHCl}_3$  seco. <sup>d</sup> Realizado en  $\text{CHCl}_3$  + acetona a una  $c = 2.5$  mg/mL. <sup>e</sup> Realizado en  $\text{CHCl}_3$  + acetona a una  $c = 3.1$  mg/mL. <sup>f</sup> ND, se refiere a no determinada por ser la muestra muy colorida a una  $c = 3.1$  mg/mL.

La adición del ligante (*R*)-BINAP a la disolución de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{THF}$  contenida en un tubo de Shlenk bajo atmósfera de nitrógeno a  $T = 40^\circ\text{C}$  y por un periodo de agitación de 30 min., se observa en principio un desprendimiento de gas, lo cual implica la liberación de CO y la posible incorporación del ligante quiral dentro de la esfera de coordinación del metal. Terminado el tiempo, al evaporar el disolvente a presión reducida, un precipitado de color rojo brillante es obtenido que al ser inmediatamente caracterizado por IR, se detectan las mismas bandas de absorción observados por Gibson correspondiente al complejo de tipo  $\text{Co}_2[(\text{R})\text{-BINAP}](\text{CO})_6$  (entrada 1). Las reacciones a  $t = 5, 10$  y  $20$  h, el procedimiento que se siguió fue en principio adicionar el ligante (*R*)-BINAP a la disolución de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{THF}$  contenida en un tubo de Shlenk dejándose agitar por 10 minutos, posteriormente, la disolución fue transferida a un reactor PARR con una presión de gas de síntesis de 400 psi, en una relación 3/1 ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ). Pasado los respectivos tiempos, las disoluciones fueron evaporadas a presión reducida, obteniéndose en cada caso un precipitado de color café oscuro brillante. En el espectro de IR a 5 h, se detectaron una serie de bandas de absorción (entrada 2), sugiriendo la coexistencia de una mezcla de los complejos  $\text{Co}_2[(\text{R})\text{-BINAP}](\text{CO})_6$  y  $\text{HCo}(\text{CO})_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$ . La banda ubicada en  $1891\text{ cm}^{-1}$  sugiere la formación del anión  $\text{Co}(\text{CO})_4^-$ . Los espectros de IR a  $t = 10$  y  $20$  h mostraron la ausencia de bandas que caracterizan la presencia del complejo dinuclear apareciendo únicamente dos bandas de absorción: una de intensidad fuerte y otra de intensidad media en  $1984$  y  $2038\text{ cm}^{-1}$  (entradas 3-4). Todo parece indicar que el complejo

dinuclear evoluciona en función del tiempo a la especie de tipo  $\text{HCo}(\text{CO})_2[(R)\text{-BINAP}]$ , la cual es la responsable de la actividad catalítica en la reacción de amidocarbonilación. Ver bloque de espectros de IR en anexo experimental B).

Los sólidos resultantes fueron utilizados inmediatamente para llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación modelo del ciclohexeno, obteniéndose el *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina con rendimientos entre 60-64% y con bajas enantioselectividades (aprox. 11% de ee). Estos resultados corroboran una vez más la introducción del ligante (*R*)-BINAP dentro de la esfera de coordinación del precursor catalítico de cobalto. Así mismo, en uno de los experimentos, fue posible aislar un sólido de color café oscuro muy sensible al aire que al adquirir inmediatamente el espectro de masas de  $\text{FAB}^+$  mostró un fragmento  $m/z$  747 (Figura 4.8) asignado al ion molecular de una especie de Co (I) de tipo  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})(\text{CO})((R)\text{-BINAP})]^+$ , sugiriendo la participación del  $\text{H}_2\text{O}$  como ligante en las especies metálicas dentro del ciclo catalítico y posiblemente dando fuerza a un paso hidrolítico para generar el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido final.

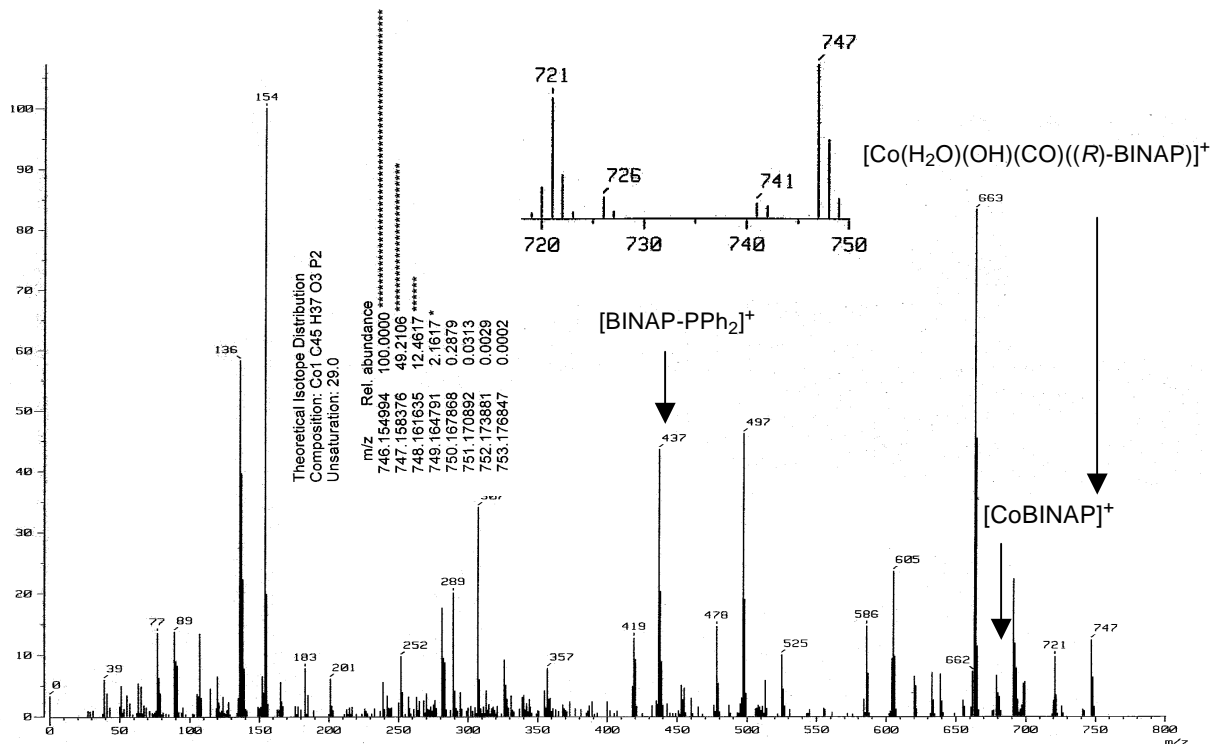
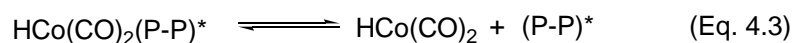
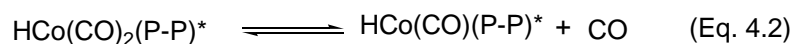


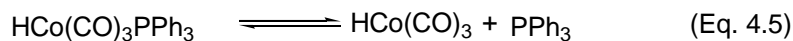
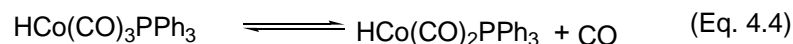
Figura 4.8. Espectro de  $\text{FAB}^+$  asignado al complejo  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})(\text{CO})((R)\text{-BINAP})]^+$  y corroborado por su contribución isotópica.

Por lo anterior, esto llevó a concluir que la especie catalíticamente activa después de 5 h es una especie mononuclear que contiene al ligante (*R*)-BINAP y que es generada por la ruptura del compuesto dinuclear a consecuencia de la presencia de H<sub>2</sub> que forma parte del gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>) en el seno de la reacción, el cual se adiciona oxidativamente al átomo de Co para formar la especie catalíticamente activa. Tanto la especie dinuclear como la mononuclear pueden funcionar como especies activas independientes entre sí en otro tipo de reacciones en el que no participe el H<sub>2</sub> y con otra clase de sustratos presentando una diferente actividad y enantioselectividad (ejemplo la reacción de Pauson-Khand).

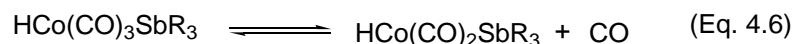
Los resultados obtenidos de la amidocarbonilación de ciclohexeno en presencia de un ligante estibínico (*o*-TTS) y de una serie de ligantes de quiralidad axial (derivados del BINAP), forman *in situ* complejos con el cobalto de tipo HCo(CO)<sub>3</sub>(*o*-TTS) y HCo(CO)<sub>2</sub>(P-P)\* [donde P-P = difosfina quiral] respectivamente. Con esta última especie da lugar a rendimientos moderados y a enantio- y diastereoselectividades variadas en la síntesis de los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Probablemente la especie HCo(CO)<sub>2</sub>(P-P)\* al tener coordinados ligantes fosforados bidentados que son buenos donadores  $\sigma$  y buenos donadores  $\pi$ , sería posible esperar los siguientes equilibrios en los complejos precursores:



Por ello, la variada enantioselectividad encontrada en esta parte, podría tener origen en la disociación de la difosfina vía el equilibrio mostrado en las ecuación 4.3. Para el caso del ligante PPh<sub>3</sub> que también es un buen donador  $\sigma$  se podría esperar los siguientes equilibrios:

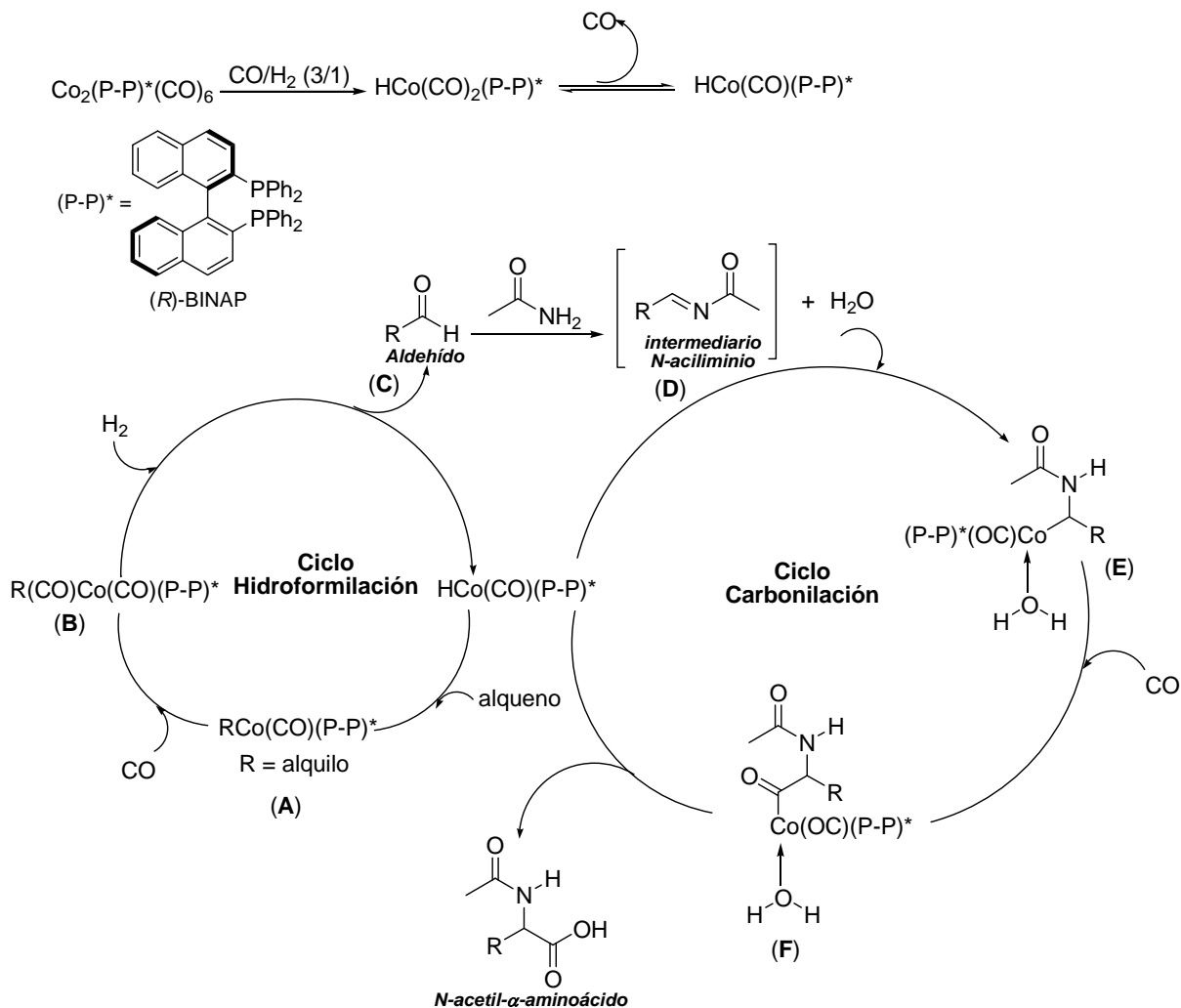


Cuando se tiene un ligante estibínico el efecto donador  $\sigma$  es menor aumentando su capacidad aceptora  $\pi$  teniendo preferente un solo equilibrio el cual está descrito como nota al pie de la página 70.<sup>30</sup>



### 4.6.5 Ciclo catalítico propuesto.

Los resultados presentados anteriormente, da la posibilidad de proponer un ciclo catalítico para llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$  (Esquema 4.17), el cual está conformado por dos ciclos: la hidroformilación (*generación del aldehído*) y la carbonilación (*generación del aminoácido*). La etapa de hidroformilación, involucra la inserción de la olefina a la especie  $\text{HCo}(\text{CO})(\text{P-P})^*$  (I) de  $16e^-$  para dar el alquilcomplejo (A). La inserción del ligante CO dentro del enlace R-Co genera el acilcomplejo (B). En este paso, se lleva a cabo la adición oxidativa del  $\text{H}_2$  y la posterior eliminación reductiva para dar el aldehído correspondiente (C), regenerándose la especie catalíticamente activa para después dar paso a la etapa de carbonilación. La adición nucleofílica de la acetamida al aldehído origina el intermediario *N*-aciliminio (D), al cual se adiciona a la especie  $\text{HCo}(\text{CO})(\text{P-P})^*$  para dar el *N*-alquilcomplejo (E), después se lleva a cabo la inserción del ligante CO teniendo de esta manera el *N*-acil-complejo (F). Este último intermediario proporciona el *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido por hidrólisis directa.



Esquema 4.17. Ciclo catalítico propuesto para la amidocarbonilación de olefinas.

#### **4.5 Comentarios finales.**

Después de haber evaluado el desempeño catalítico de los ligantes derivados del BINAP con el precursor de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en olefinas alifáticas, se encuentra que el comportamiento es regioselectivo aunque la enantio- y diastereoselectividad fue moderada. Por tanto, estos resultados permiten proponer a futuro la modulación de las propiedades electrónicas y estéricas de los ligantes de quiralidad axial mediante la introducción de grupos en los anillos binaftilo o fenilo para intentar mejorar las enantioselectividades obtenidas en este trabajo. En cuanto a reactividad, el comportamiento de este sistema catalítico difiere para sustratos alifáticos y aromáticos empleando las mismas condiciones de reacción. Mediante el seguimiento por IR, se pudo establecer las posibles especies catalíticas, observándose la evolución del complejo dinuclear de Co a la formación del complejo mononuclear conforme aumenta el tiempo de reacción en las condiciones manejadas para la amidocarbonilación de olefinas. Por lo anterior, se puede decir que la especie catalíticamente activa es el complejo mononuclear y que el complejo dinuclear actúa como una fuente del primero.

## Referencias.

1. Brown, J. M.; Davies, S. G. *Nature*. **1989**, 342, 631.
2. O'Donell, M. J. *Tetrahedron*. **1988**, 44, 5253, 3.
3. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1531.
4. Seebach, D.; Swing, A. R. Sting, A. R. Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2709.
5. Para revisiones generales sobre aminoácidos no proteinogénicos y aminoácidos en general, ver: (a) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*. Wiley-VCH, 1997. (b) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*. Wiley-VCH, 2005. (c) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Amino Acids*. Pergamon-Press, Oxford, **1989**. (d) Duthaler, R. O. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 1539. (e) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 225. (f) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, 9, 3517. (g) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, 11, 645. (h) Heimgartner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 238. (i) Cintas, P. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 6076. (j) Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 360. (k) Williams, R. M. *Aldrichim. Acta*. **1992**, 24, 11. (l) North, M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 323. (m) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689.
6. Cabrera, A.; Sharma, P.; Arias, J. L.; Velasco, J. L.; Pérez-Flores, J.; Gómez, R. M. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 212, 19.
7. (a) Wakamatsu, H.; Uda, J.; Yamakami. *Chem. Commun.* **1971**, 1540. (b) Wakamatsu, H.; Furukawa, J.; Yamakami, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 288.
8. Ojima, I. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1011.
9. Akiyama, R.; Sagae, T.; Sigiura, M.; Kobayashi, S. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3806.
10. Lin, J. J.; Knifton, J. F. *Chemtec.* **1992**, 248.
11. Knifton, J. F.; Lin, J. J.; Storm, D. A., Wong, S. F. *Catal. Today.* **1993**, 18, 355.
12. Izawa, K. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi.* **1988**, 46, 218.
13. Ojima, I.; Hirai, K.; Fujita, M.; Fuchikami, T. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, 203.
14. Hirai, K.; Takahashi, Y.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2491.
15. de Vries, J. G.; de Boer, R. P.; Hogeweg, M.; Gielen, E. E. C. G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1842.
16. (a) Sakakura, T.; Huang, X. Y.; Tanaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1707. (b) Takigawa, S.; Shinke, S.; Tanaka, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1415.
17. Sternberg, H. W.; Wender, I.; Friedel, R. A.; Orchin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2717.
18. Torrent, M.; Sola, M.; Frenking, G.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 439.
19. Parnaud, J. J.; Campari, G.; Pino, P. *J. Mol. Catal.* **1979**, 6, 341.
20. Wakamatsu, H.; Shi, S. G.; *Sekiyu Gakkaishi.* **1974**, 17, 105.
21. Izawa, K.; Yamashita, T.; Ozawa, Y. *Abstr. 26<sup>th</sup> Int. Congr. Pure and Appl. Chem. Tokyo.* **1977**, p. 80.
22. Magnus, P.; Slater, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2829.



23. Ojima, I. *Organometallics*. **1990**, *9*, 3122.
24. Para una revisión sobre resolución de mezclas racémicas de aminoácidos, ver: Bayley, C. R.; Vaidya, N. A. *Chirality in Industry.: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*. Collins, A.N., Sheldrake, G. N., Crosby, J. Eds. John Wiley and Sons., Chichester, **1992**, p. 69.
25. (a) Ben, R. N.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7700. (b) Caddick, S.; Jenkins, K.; Treweek, N.; Candeias, S. X.; Alfonso, C. A. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2203.
26. Para revisiones generales, ver: (a) Schmidt, U.; Liebernecht, A.; Wild, J. *Synthesis*. **1988**, 159. (b) Shin, C.-G.; Takahashi, N.; Yonezawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2020.
27. Bull, S. D.; Davies, S. G., Epstein, S. W.; Ouzman, J. V. A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 2795.
28. Krueger, C. A.; Knutz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284.
29. (a) Sharma, P.; Cabrera, A.; Arias, J. L.; Le-Lagadec, R.; Manzo, R. L.; Sharma, M. *Main Group Met. Chem.* **1999**, *22*, 95. (b) Gómez, R. M.; Sharma, P.; Arias, J. L.; Pérez-Flores, J.; Velasco, L.; Cabrera, A. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2001**, *170*, 271.
30. Gomez-Espinosa, R. M. *Amidocarbonilación de sustratos insaturados hacia la síntesis de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos: Estudio del sistema precursor de dicobalto octacarbonilo modificado con ligantes estibínicos*. Tesis Doctoral, UNAM, **2002**.
31. Reetz, M. T.; Ma, J.-A.; Goddard, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 412.
32. Beller, M.; Eckert, M.; Geissler, H.; Napierski, B.; Rebenstock, H. P.; Holla, E. W. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 935.
33. Hasegawa, M.; Taniyama, D.; Tomioka, K. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 10153.
34. Powell, P. *Principles of Organometallic Chemistry*. Chapman and Hall, London-New York, **1988**, Cap. 5, p. 152.
35. Vidal, J. L.; Walker, E. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 249.
36. McNeill, E. A.; Scholer, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6243.
37. (a) Gibson, S. E.; Kaufmann, K. A. C.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; White, A. J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2566. (b) Gibson, S. E.; Kaufmann, K. A. C.; Haycock, P. R.; White, A. J. P.; Hardick, D. J.; Tozer, M. J. *Organometallics*. **2007**, *26*, 1578.

## CAPITULO V

### AMIDOCARBONILACION DE SUSTRATOS AROMATICOS CON EL SISTEMA DE PdBr<sub>2</sub>/LiBr/2PPh<sub>3</sub> y COMPLEJOS PREFORMADOS DE Pd QUIRALES

---

#### 5.1 Introducción.

Como se ha visto en el capítulo anterior, el sistema catalítico Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> está limitado al uso exclusivo de sustrato alifáticos. Derivados de benzaldehído o ariliminas preformadas no son susceptibles de amidocarbonilarse con dicho sistema. Ante este problema, se buscó en la literatura probables alternativas que pudiese dar ideas para poder transformar esta clase de sustratos en *N*-acil- $\alpha$ -arilglicinas, encontrándose que el sistema catalítico de paladio puede amidocarbonilar dicha transformación en un solo paso.<sup>1</sup> Dado el potencial sintético que esta reacción representa por sus aplicaciones dentro del campo de la química medicinal, las arilglicinas poseen propiedades antimicrobianas e inhibitoras de enzimas. También forman parte del esqueleto de algunos antibióticos glicopéptidos como la vancomicina y cloropeptina (Figura 5.1).<sup>2-3</sup> Por ello, en el presente capítulo, se describe los antecedentes existentes sobre las características generales del paladio y su participación en la reacción de amidocarbonilación, tipos de sustratos susceptibles de transformar, ciclos catalíticos propuestos y retos a resolver. Posteriormente, se presentan los resultados obtenidos de la amidocarbonilación de una serie de arilaldehídos sustituidos con grupos donadores y electroattractores. Esta sección está dividida en tres partes: en la primera se evaluaron los sistemas PdBr<sub>2</sub>/LiBr/PPh<sub>3</sub>/CO y PdBr<sub>2</sub>/LiBr/difosfinas de quiralidad axial/CO; en la segunda se describe la síntesis y caracterización de una serie de complejos Pd (II) quirales basados principalmente en el empleo de ligantes bidentados de fósforo [derivados del BINAP y cadena hidrocarbonada (2*S*,3*S*)-bis(difenilfosfino)butano, CHIRAPHOS] y de un ligante tipo oxazolina (coordinación N,P) y en la tercera parte se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de la actividad catalítica de estos complejos en la amidocarbonilación modelo de *p*-*tert*-butilbenzaldehído con acetamida. La evaluación de esta clase de complejos es una estrategia novedosa que contribuye al conocimiento de la química del paladio dentro del campo de la catálisis asimétrica.

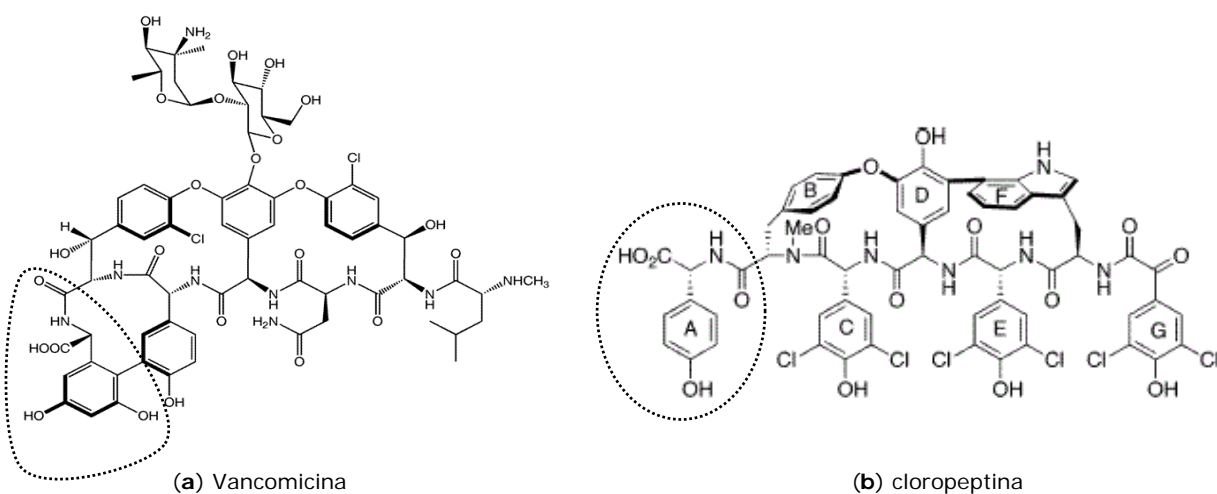


Figura 5.1. Estructuras de dos antibióticos en cuyo esqueleto aparece al menos un bloque de arilglicina.

## 5.2 Antecedentes.

### 5.2.1 Propiedades del paladio.

El paladio (Pd) es el elemento químico de número atómico 46 dentro de los metales de transición. Es un compuesto relativamente barato comparado con otros elementos de transición. Es tóxico y carcinógeno. Fue descubierto en 1803 por William Hyde Wollaston en un mineral de platino bruto en Sudamérica. El aislamiento se hizo mediante la disolución del mineral en agua regia neutralizando el exceso de ácido y precipitando el Pt con cloruro amónico, el tratamiento de la disolución con cianuro mercurico llevó a la obtención de cianuro de paladio que por calentamiento dio el Pd.<sup>4</sup>

#### **Propiedades físico-químicas.**

El paladio tiene un aspecto y color semejantes al platino. La estructura electrónica externa es  $5s^24d^{10}$  y tiende a actuar con valencias +2 y +4. Es dúctil, maleable y resiste la acción del aire a temperaturas elevadas y la del agua a cualquier temperatura. Se disuelve en disoluciones fuertemente ácidas de HCl, HNO<sub>3</sub> o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dando disoluciones rojas. Una de sus propiedades importantes es la de adsorber gases, especialmente H<sub>2</sub>, característica que lo ha condicionado en su uso químico desde su descubrimiento.

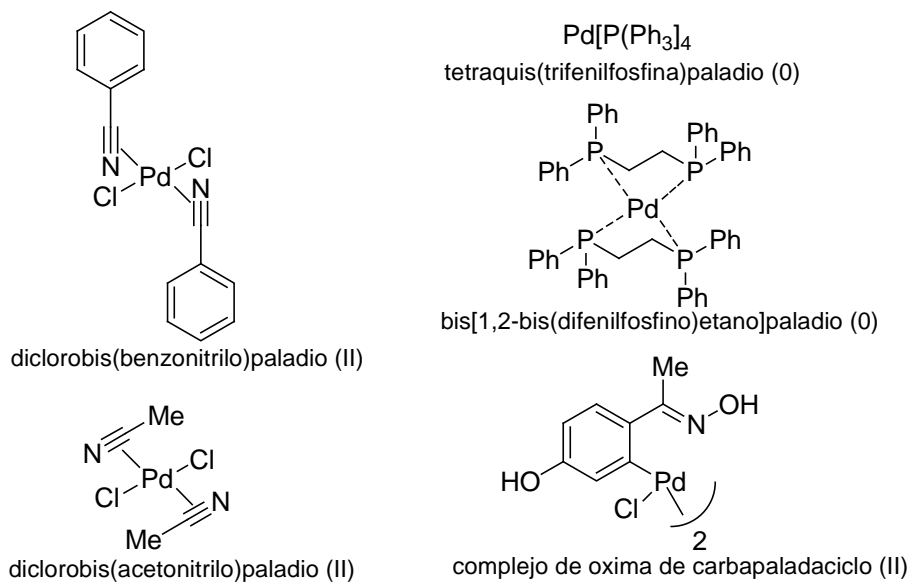
#### **Propiedades redox.**

El paladio es un metal que tiene dos estados de oxidación estables Pd(0) y Pd(II) presentando una gran facilidad de intercambio redox entre ellos. Por este motivo, es el metal más apropiado para participar en reacciones catalíticas donde existen intermediarios de reacción con varios estados de

oxidación. Sin embargo, la estabilidad de estos intermediarios es crucial durante el proceso ya que algunas veces se observa la formación de paladio metálico, lo que conduce a la inactivación del catalizador disminuyendo así su actividad catalítica. El Pd (IV), debido a su carácter ácido y oxidante, no existe en disoluciones acuosas. Otra característica es que es un elemento más fácilmente oxidable en comparación con Pt, Ru, Os, Rh e Ir.

**Derivados importantes.**

El Pd (0) o Pd(II) forma complejos organometálicos con ligantes conteniendo dobles y triples enlaces, con átomos de P-dadores como las fosfinas y difosfinas, con átomos heterodonadores tipo P,N y N,N o bien formar paladaciclos siendo ampliamente usadas en reacciones en fase homogénea (Esquema 5.1)<sup>5</sup> confiriéndole características únicas, cuyas propiedades pueden afectar la capacidad de estos compuestos como precursores de procesos catalíticos. Cuando se utiliza en forma de Pd/C o sobre un soporte inorgánico como alúmina, carbonato cálcico o polimérico suele ser muy efectivo en catálisis heterogénea. El Pd(II) forma complejos muy estables con nitratos, haluros, cianuro y amoníaco, pero de todos destacan los derivados clorados en la forma de PdCl<sub>2</sub> y compuestos de coordinación derivados del mismo PdCl<sub>2</sub>. Todos estos compuestos mencionados son comercialmente disponibles o fácilmente preparables. Los productos de Pd(IV) son demasiado inestables y difícilmente aislables pero en la forma hexaclorada, [PdCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup> forma sales con cationes monovalentes.



**Esquema 5.1.** Complejos de paladio empleados como catalizadores.

En este sentido son muy comunes los complejos de nitrilos orgánicos, PdCl<sub>2</sub>(RCN)<sub>2</sub>, que se preparan fácilmente por agitación de una suspensión de PdCl<sub>2</sub> usando acetonitrilo o benzonitrilo como disolvente. Ambos nitrilos son los suficientemente lábiles como para dejar fácilmente sitios

vacantes de coordinación durante una reacción, permitiendo la coordinación de otra clase de sustratos y favoreciendo así su actividad como catalizador. El tratamiento de  $\text{PdCl}_2$  con  $\text{PPh}_3$  da lugar al complejo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  que es estable a temperatura ambiente. Aquí los ligantes fosfina no son muy lábiles, por lo que este complejo no se suele utilizar en sistemas que requieren catalizadores de Pd (II). La reactividad química de los complejos de Pd (II) está caracterizada fundamentalmente por su electrofilia, lo que hace que tenga tendencia a reaccionar con compuestos orgánicos ricos en electrones como olefinas o compuestos aromáticos.

Los complejos de Pd (0) comúnmente catalizan reacciones que involucran haluros, acetatos y triflatos orgánicos. El complejo más utilizado es el tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , que es sensible a temperatura ambiente, por lo que se prepara a partir de un complejo de Pd (II) en presencia de un exceso de fosfina. Otro complejo de Pd (0) es el bis(dibencilidenacetona) paladio (0),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ .<sup>6</sup>

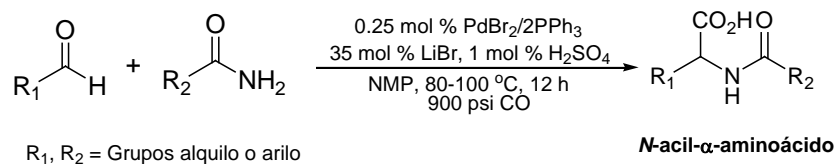
#### **Aplicaciones generales en catálisis.**

El paladio se ha convertido en uno de los elementos de transición con mayor versatilidad en el campo de la catálisis, sin embargo esto no se ha visto reflejado en demasiadas aplicaciones industriales debido a la dificultad de recuperar el catalizador.<sup>7</sup> Su aplicación como catalizador, ha sido en reacciones de hidrogenación/deshidrogenación debido a su capacidad de adsorber gas  $\text{H}_2$ . Su capacidad de coordinación a enlaces insaturados carbono-carbono condujo al descubrimiento de su actividad catalítica para formar enlaces C-C, constituyendo así uno de los procedimientos más importantes en síntesis orgánica. Productos cuya síntesis era muy costosa o simplemente imposible han sido sintetizados empleando especies de paladio como catalizador homogéneo en una diversidad de reacciones como: carbonilación de alquenos, carbonilación de halobencenos, hidrogenación quimioselectiva, oxidación de alquenos (proceso Wacker), reacción de Heck, reacción de Suzuki (acoplamiento de enlaces C-C) y amidocarbonilación.<sup>8</sup> El paladio también tiene una notable capacidad de adsorción del monóxido de carbono, lo que ha permitido la utilización de  $\text{PdCl}_2$  o  $\text{PdBr}_2$  con este gas en diversas reacciones catalíticas.

## **5.2.2 Aspectos generales de la amidocarbonilación con paladio.**

### **5.2.2.1 Características de la reacción.**

La amidocarbonilación con paladio tiene sus orígenes en los trabajos realizados por Beller y colaboradores<sup>9</sup> a finales de los 90's, quienes desarrollaron un sistema catalítico heterogéneo Pd/C y un sistema catalítico homogéneo de  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ . Ambos sistemas permiten transformar aldehídos alifáticos y aromáticos en *N*-alquil- o *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos en condiciones suaves de reacción (Esquema 5.2).



**Esquema 5.2.** Reacción general de la amidocarbonilación con paladio.

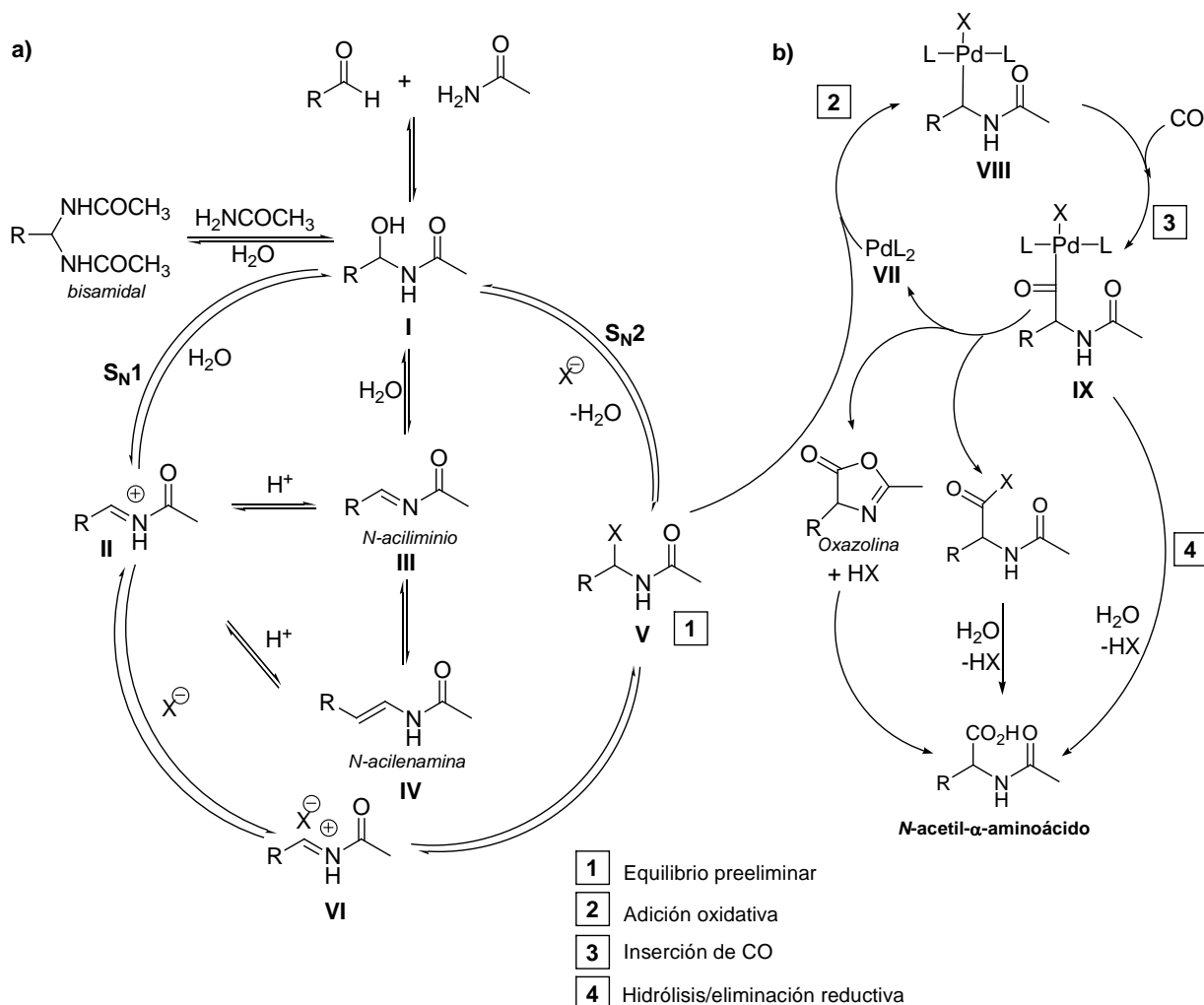
Otras características de esta reacción son:

- ❑ La amidocarbonilación en fase homogénea transcurre en presencia de LiBr y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, que actúan como co-catalizadores a un intervalo de temperatura entre 70-120 °C con una presión de CO de 900-1000 psi utilizando disolventes como: DMF, dioxano, DMSO, NMP o acetonitrilo y en un tiempo de reacción de 12-15 h, mientras que la amidocarbonilación en fase heterogénea con Pd/C transcurre en el intervalo de temperatura de 110-130 °C. Las ventajas de esta última son: los rendimientos son comparables con respecto a la reacción en fase homogénea, la purificación del producto es sencilla, no necesita la adición de ligantes y se puede recuperar el catalizador.<sup>10</sup>
- ❑ Se pueden partir de materias primas sencillas de bajo costo (aldehídos) para proporcionar compuestos de alto valor agregado (*eficiencia atómica*).
- ❑ La adición de co-catalizadores como: LiBr, LiCl, *n*-Bu<sub>4</sub>NBr o *n*-Bu<sub>4</sub>NI ayudan a incrementar el rendimiento del aminoácido correspondiente.
- ❑ Es posible emplear precursores de tipo: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Pd(OAc)<sub>2</sub>.
- ❑ Se pueden obtener *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos con TON de hasta 60 000. En cambio con el sistema catalítico de cobalto, presenta un TON <100.
- ❑ No está limitado al uso de aldehídos que no contengan hidrógenos  $\alpha$  al grupo carbonilo.
- ❑ Los catalizadores de paladio son tolerantes a diversos grupos funcionales.
- ❑ Es posible utilizar como nucleófilos derivados de acetamida, sulfonamida, uretano y urea.
- ❑ Presenta mejores quimio y regioselectividades comparado con los métodos tradicionales.

### 5.2.2.2 Descripción del ciclo catalítico.

Cabe recordar que la reacción de amidocarbonilación es una reacción multicomponente, lo que implica que todos los sustratos, co-catalizadores, precursores catalíticos y CO de partida pueden originar diversos intermediarios. El ciclo catalítico propuesto por Beller y colaboradores,<sup>11</sup> no difiere mucho de los que se han propuesto para cuando se trabaja con el sistema de cobalto, la única diferencia existente radica en la sugerencia de una serie de equilibrios químicos (*efecto sinérgico*) involucrando el aldehído, acetamida, halogenuros iónicos y ácidos previo a la coordinación con el complejo PdL<sub>2</sub> dentro del ciclo catalítico (Esquema 5.3). El ciclo está dividido en

dos etapas: **a)** equilibrios generados por los sustratos y co-catalizadores y **b)** la carbonilación con el catalizador de paladio.



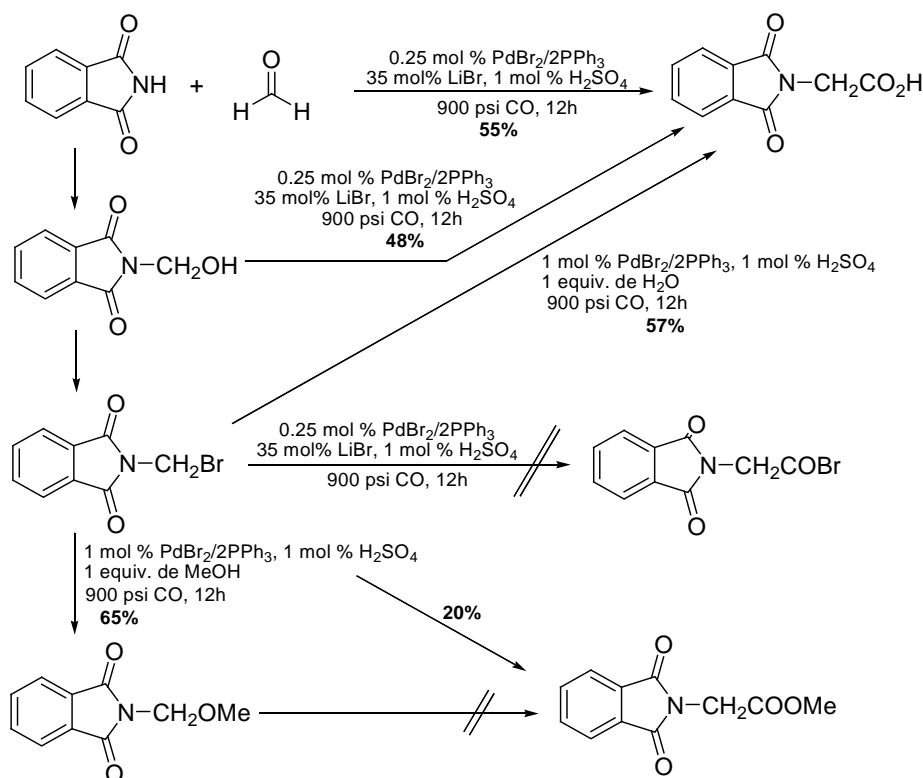
Esquema 5.3. Ciclo catalítico propuesto por Beller.

Dentro del ciclo de los equilibrios iniciales, se propone como primer paso el ataque nucleofílico de la amida al aldehído para dar el hemiamidato **I** (*N*-hidroxialquil amida) que a su vez puede originar a la *N*-acilimina **III** o a la *N*-acil-enamina **IV** (siempre y cuando el aldehído tenga hidrógenos  $\alpha$  presentes) o bien dar el bisamidato (generada por un doble ataque nucleofílico de la amida). La sustitución nucleofílica de grupos hidroxilos se ve favorecida bajo condiciones ácidas. Ya sea, mediante una reacción de sustitución  $S_N1$  o  $S_N2$ , el hemiamidato **I** forma al intermediario  $\alpha$ -halogenoamida **V** o bien su correspondiente par iónico **VI**. En el ciclo de carbonilación con el catalizador de paladio, la especie **V** es el intermediario clave para que la especie catalíticamente

activa, PdL<sub>2</sub> **VII**, pueda insertarse en el enlace C-X mediante una adición oxidativa formando el *N*-alquil-complejo de Pd(II) **VIII**. Posteriormente, se lleva a cabo la inserción de un ligante CO, teniendo de esta manera el *N*-acil-complejo de Pd(II) **IX**. En el paso final del ciclo catalítico que implica la eliminación reductiva y la regeneración de la especie PdL<sub>2</sub>, los autores sugieren tres posibilidades de generar el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido mediante: (a) la formación intramolecular de una oxazolona con tiempo de vida corta, proponiendo su apertura por un ataque nucleofílico intermolecular del agua, (b) la formación del halogenuro de acilo seguida de una hidrólisis aunque esta especie no ha sido aislado y (c) un ataque nucleofílico directo de una molécula de agua (*hidrólisis*). Esta última es una de las más viables a diferencia de las otras dos posibilidades aunque no pueden ser descartadas, tal y como se ha visto en el ciclo catalítico de cobalto.

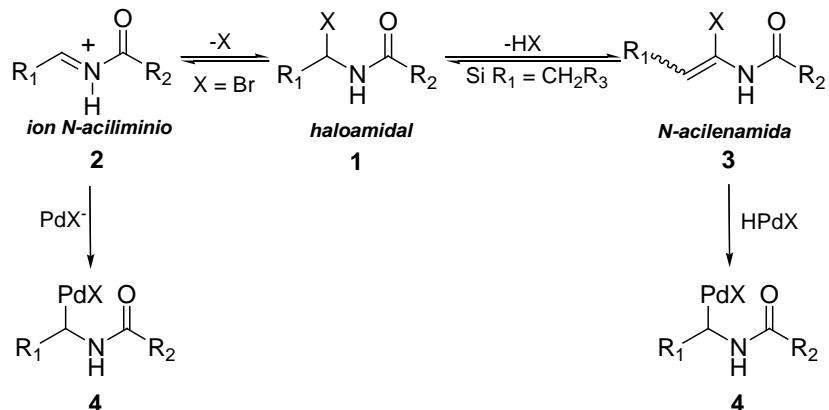
Con el fin de identificar a los intermediarios propuestos dentro del ciclo catalítico, el propio grupo de investigación de Beller<sup>12</sup> en 2004, caracterizó y verificó la reactividad de diferentes intermediarios de reacción a las condiciones mostradas en el Esquema 5.4 en la reacción de amidocarbonilación de ftalimida con formaldehído para la obtención de *N*-ftaloilglicina. La carbonilación del intermediario *N*-(bromometil)ftalimida (o bien haloamidal) puede conducir tanto al *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido o al metil éster bajo las mismas condiciones de reacción variando únicamente el tipo de nucleófilo. En presencia de agua genera el aminoácido mientras que en presencia de metanol da el éster del correspondiente ácido. Estas reacciones ponen en evidencia que el paso hidrolítico directo es la etapa importante para generar el aminoácido final mediante el ataque nucleofílico intermolecular al acilcomplejo. Así mismo, el aislamiento de un alquilcomplejo Pd (II) por adición oxidativa de la *N*-(bromometil)ftalimida al Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> fue utilizado satisfactoriamente como precursor en la inserción de gas CO, la cual fue seguida por resonancia magnética nuclear de alta presión (RMNAP) e identificar al acilcomplejo.





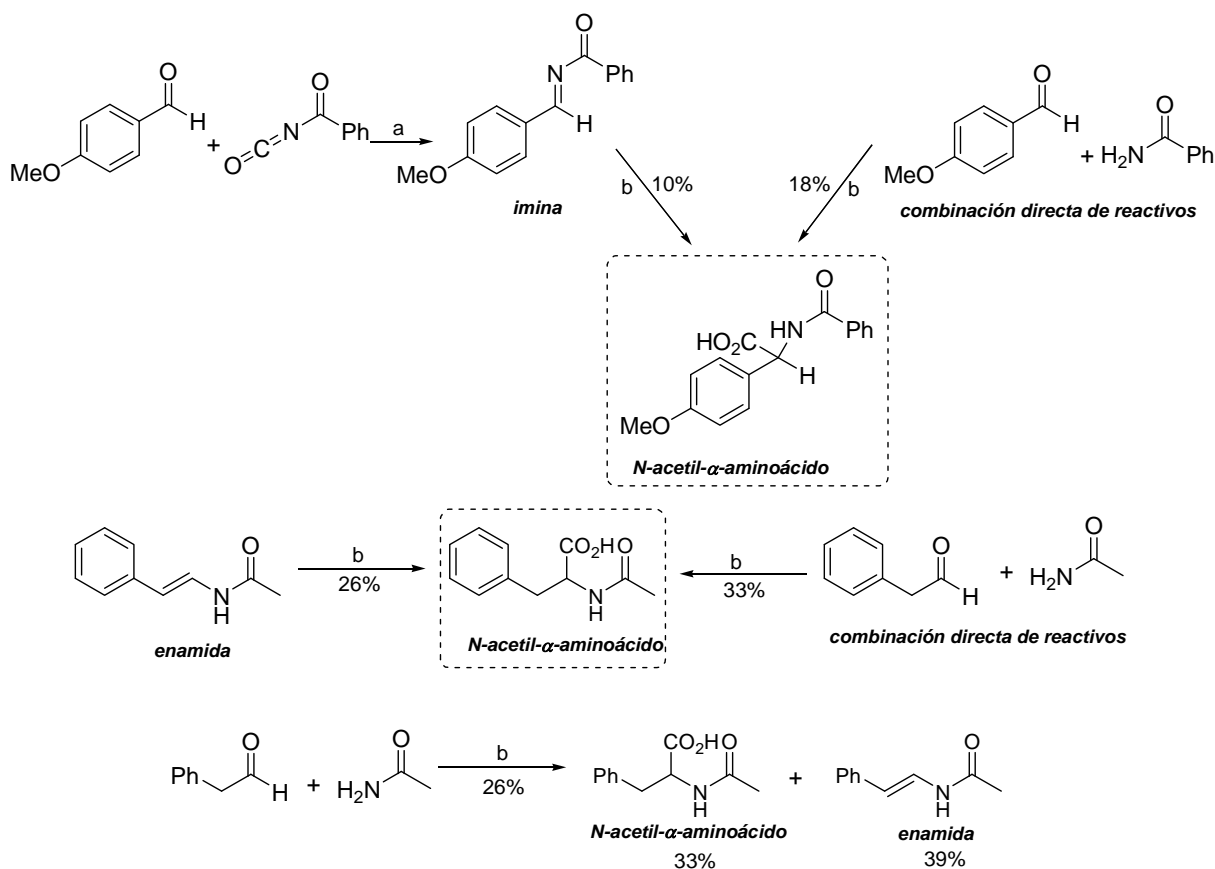
**Esquema 5.4.** Investigaciones mecanísticas sobre la amidocarbonilación de ftalimida con formaldehído catalizada con paladio.

De manera independiente, el grupo de Kozlowski<sup>13</sup> consideraron que en el estudio mecanístico de Beller, el haloamidal (**1**) puede eliminar el ion halogenuro para generar ya sea el ion *N*-aciliminio (**2**) o la *N*-acilenamina (**3**), (siempre y cuando el aldehído tenga hidrógenos  $\alpha$  presentes), al cual se adicionarán a las especies de paladio generando de esta manera el *N*-alquilcomplejo, (**4**) tal como se muestra en el Esquema 5.5. Posteriormente se da la inserción de CO, teniendo de esta manera el *N*-acilcomplejo. Este intermediario proporciona el *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido por hidrólisis directa.



**Esquema 5.5.** Consideraciones mecanísticas propuesto por Kozlowski para generar el *N*-alquilcomplejo.

Esta propuesta fue soportada cuando llevaron a cabo dos reacciones de manera independiente empleando las condiciones de reacción encontradas por Beller (Esquema 5.6) involucrando en la primera reacción un derivado de imina y en la segunda un derivado de enamida. Para cada caso, compararon con la respectiva reacción directa del arilaldehído y la amida correspondiente en donde observaron la formación del correspondiente *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido con rendimientos relativamente bajos (~10-33%). Otra prueba, fue la amidocarbonilación de fenilacetaldehído con acetamida, la cual aislaron tanto al *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido como a la enamida con rendimientos del 33 y 39% respectivamente.



Condiciones: (a) reflujo con éter; (b) 1 mol % PdBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 35% mol % LiBr, 1 mol % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CO, NMP, 120 °C.

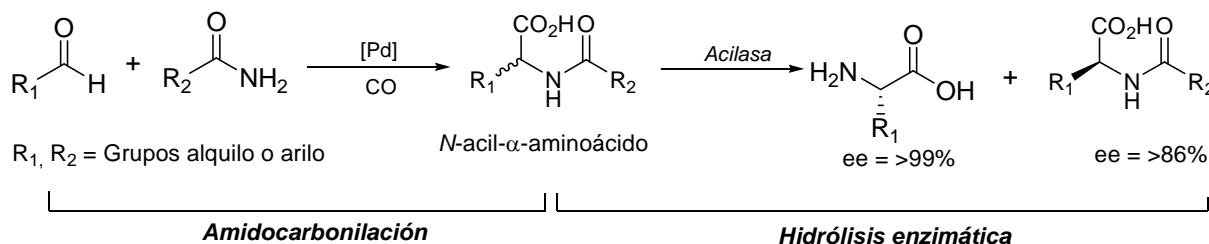
**Esquema 5.6.** Reacciones realizadas por Kozłowski para generar el *N*-acil- $\alpha$ -aminoácido.

Una vez más, ha quedado demostrado que al igual que el sistema catalítico de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, las iminas y enamidas son sustratos potenciales para sufrir una reacción de amidocarbonilación en condiciones relativamente suaves. El sistema de paladio no sólo permite transformar aldehídos alifáticos y aromáticos sino que también es posible variar el tipo de nucleófilo para generar diversos productos de alto valor sintético. Qué clase de nucleófilos?. Además de los derivados de

amida y acetonitrilo,<sup>9b</sup> están las ureas que dependiendo de su naturaleza estructural pueden originar *N*-ureidoaminoácidos o hidantoinas con una alta selectividad.<sup>14</sup>

### 5.2.2.3 Enantioselectividad.

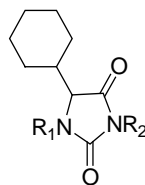
La importancia principal de los *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos radica en su extensa actividad biológica, encontrándose que no son tan eficaces cuando se encuentran en forma de racemato ya que su actividad es debida a una única forma enantiomérica. Al igual que el sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , la amidocarbonilación con paladio por medios catalíticos no ha sido objeto de un estudio sistemático hacia la obtención de *N*-acil- $\alpha$ -arilglicinas quirales en un solo paso. Sin embargo, el mismo grupo de Beller, ha encontrado que los productos racémicos pueden ser objeto de una hidrólisis enzimática enantioselectiva empleando diferentes acilasas: *Aspergillus spp.*, *porcina* y *penicilina*, las cuales se caracterizan por ser afines a los fragmentos ácido carboxílico y amida. De las tres acilasas, la *Aspergillus spp.* ha mostrado mejores resultados en la resolución de diferentes *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos en donde los (*R*)-*N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos y su correspondiente (*S*)-aminoácido libre han sido aislados de forma casi enantioméricamente puras (Esquema 5.7).<sup>9d,14</sup>



**Esquema 5.7.** Proceso de obtención de *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente puros por hidrólisis enzimática.

Los rendimientos totales del proceso oscilan entre 24-42% para los (*S*)-aminoácidos libres y 30-46% para los (*R*)-*N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos.

- Las *hidantoinas* son heterociclos de bajo peso molecular ampliamente utilizados en la industria farmacéutica.



**Estructura general de una hidantoína**

### 5.3 Planteamiento del problema y objetivos.

Como se ha mencionado en este escrito, las difosfinas quirales han ofrecido resultados espectaculares en diversas reacciones enantioselectivas catalizadas con metales de transición de Ru, Ir, Rh y Pt. Por este motivo se ha decidido aplicar por primera vez este tipo de ligantes a la reacción de amidocarbonilación catalizada con paladio. Para ello, se ha planteado como primer objetivo el probar que el sistema  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/\text{PPh}_3/\text{CO}$  es capaz de llevar a cabo la amidocarbonilación de una serie de arilaldehídos sustituidos con acetamida (nucleófilo) en *N*-acetil- $\alpha$ -arilglicinas. Se propone probar el mismo sistema con un aldehído cicloalifático (ciclohexancarboxialdehído) para formar la *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina comparando su rendimiento con el obtenido por el sistema de cobalto. Aquí se asume que en todas las reacciones se forma *in situ* la imina correspondiente. Como segundo objetivo se propone estudiar el sistema  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/\text{difosfina quiral}/\text{CO}$  como una variante asimétrica de la reacción de amidocarbonilación explorando la actividad y enantioselectividad sobre un sustrato modelo. Las difosfinas quirales elegidas poseen características estructurales y electrónicas que permiten modular su actividad y que transmiten eficientemente la información quiral en los respectivos sustratos modelo. Las difosfinas quirales que serán utilizadas para tratar de formar los complejos *in situ* son: a) ligantes de quiralidad axial (BINAP y Tol-BINAP), b) un ligante fosforado quelatante con carbonos quirales (CHIRAPHOS) y c) un ligante heterobidentado quiral (coordinación N/P; fosfina-oxazolona). Como hemos visto, en el Capítulo I, esta clase de ligantes poseen anillos aromáticos como sustituyentes del o de los átomos de fósforo cuya función es transmitir la información quiral del esqueleto del ligante a los centros catalíticamente activos mediante el arreglo tridimensional de los anillos aromáticos alrededor del átomo de fósforo. Adicionalmente, en el ligante con esqueleto hidrocarbonado, tanto el tamaño de la cadena como la flexibilidad de la misma influyen en la actividad y enantioselectividad. En el caso del ligante heterobidentado P/N quien al poseer dos átomos con características donadoras diferentes se espera que en la reacción de amidocarbonilación se forme el producto con una buena enantioselectividad. En el caso de los ligantes derivados del BINAP al ser más rígidos sean capaces de transmitir una mejor inducción asimétrica en el aminoácido final a comparación del de cadena hidrocarbonada debido a la misma flexibilidad que presenta. Todos estos ligantes son bien conocidos por proporcionar buenos resultados en otros procesos catalizados por metales de transición.

Respecto a la actividad del sistema catalítico propuesto es difícil anticipar la tendencia que la reacción de amidocarbonilación pueda seguir pero se espera que al comparar los resultados obtenidos se pueda encontrar alguna tendencia al respecto.

## 5.4 Discusión de resultados.

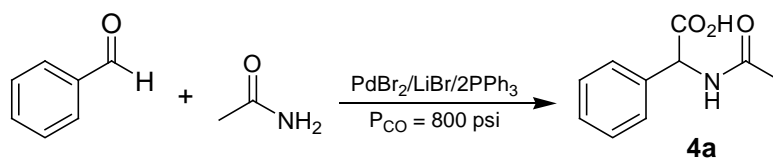
### 5.4.1 Amidocarbonilación con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/2PPh<sub>3</sub>/CO.

#### *Evaluación inicial.*

#### *Tiempo de reacción.*

Inicialmente se realizó una serie de pruebas a fin de determinar el alcance de la reacción con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/2PPh<sub>3</sub> en ausencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Tabla 5.1). La razón del por qué de la ausencia de H<sup>+</sup>, se debe para evitar dos cosas: la corrosión del recipiente del catalizador y la descomposición de nuestros ligantes quirales. La reacción modelo fue la amidocarbonilación de benzaldehído (3.46 mmol) con acetamida (5.20 mmol)<sup>‡</sup> en ausencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> empleando 0.05 mmol de PdBr<sub>2</sub>, 0.10 mmol de PPh<sub>3</sub>, 0.56 mmol de LiBr en NMP a una P = 800 psi de CO por un periodo de reacción de 12 h, el rendimiento del producto aislado de **4a** es moderado (74%, entrada 1). La relación Pd/P = 2 fue tomada como referencia en base a los estudios realizados por Beller considerando de que en esta relación existe la posibilidad de formar especies con los dos ligantes PPh<sub>3</sub> coordinados de forma monodentada al paladio. Por otro lado, conforme se aumentó el tiempo de reacción, se encontró que a un tiempo de 20 h, el sistema muestra una mejor actividad (entrada 3). En ausencia del ligante PPh<sub>3</sub> y en presencia de LiBr, el rendimiento baja moderadamente a un 70% (entrada 4). En reacciones realizadas en ausencia de LiBr manteniendo todas las demás variables intactas no hubo indicios de que ocurriera la reacción a 12 y 20 h (entradas 5 y 6), por lo que se corrobora, que la presencia de este co-catalizador es importante para generar el haloamidal, la cual se adicionará oxidativamente al PdBr<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>. Por tanto, el tiempo que se dejaría para las siguientes reacciones es de 20 h. Es importante mencionar que durante el desarrollo de estas reacciones no se detectaron trazas de imina o el producto de la doble sustitución nucleofílica de la amida al aldehído (bisamidal).

**Tabla 5.1.** Amidocarbonilación de benzaldehído con acetamida con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/2PPh<sub>3</sub>.<sup>a</sup>



Entrada	Tiempo	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	12	73
2	15	83
3	20	91
4	20	70 <sup>c</sup>
5	12	-- <sup>d</sup>
6	20	-- <sup>d</sup>

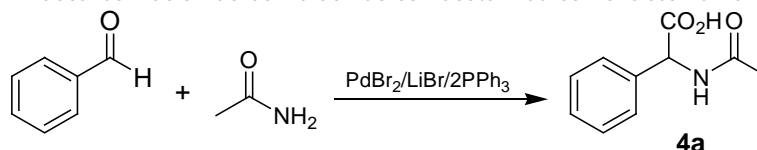
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.05 mmol de PdBr<sub>2</sub>, 0.10 mmol de PPh<sub>3</sub>, 0.56 mmol de LiBr, 3.46 mmol benzaldehído, 5.20 mmol acetamida, 10 mL NMP, 800 psi de gas CO a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Reacción realizada en ausencia de PPh<sub>3</sub>. <sup>d</sup> Reacción realizada en ausencia de LiBr.

<sup>‡</sup> Las mmoles de benzaldehído y acetamida fueron iguales a las utilizadas en el sistema de cobalto para comparar los rendimientos.

**Efecto de la presión de CO.**

Por otro lado, se decidió evaluar el efecto de la presión de CO tomando como referencia los resultados publicados por el grupo de Beller al evaluar dicho parámetro en la reacción de amidocarbonilación de isovalaldehído/acetamida (0.25 mmol/0.25 mmol a 60 bar, 80 °C por 12 h). En nuestro caso, la amidocarbonilación de la reacción modelo se realizó a un tiempo de reacción a 20 h y una temperatura de 120 °C manteniendo intactos los demás parámetros (Tabla 5.2). De los resultados, se puede decir que a una presión de 400 psi de CO, el sistema catalítico de paladio no mostró actividad alguna (entrada 1). Sin embargo, la actividad catalítica adecuada se encuentra a una presión de 800 psi obteniéndose el mayor rendimiento del *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido (entrada 2). Presiones superiores a 1000 psi el rendimiento del producto baja ligeramente (entradas 3 y 4). Este ligero descenso puede atribuirse a que altas presiones de CO empieza a haber una competencia entre el ligante CO vs el ligante PPh<sub>3</sub> por coordinarse al átomo central de la especie catalíticamente activa afectando la velocidad de reacción.<sup>♦</sup>

**Tabla 5.2.** Amidocarbonilación de benzaldehído con acetamida con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/2PPh<sub>3</sub>.<sup>a</sup>



Entrada	Presión de CO	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	400	--
2	800	90
3	1000	86
4	1100	86

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.05 mmol de PdBr<sub>2</sub>, 0.10 mmol de PPh<sub>3</sub>, 0.56 mmol de LiBr, 3.46 mmol benzaldehído, 5.20 mmol acetamida, 10 mL NMP a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado.

Con los resultados obtenidos, se puede decir que el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/PPh<sub>3</sub> es activo en la reacción de amidocarbonilación del benzaldehído en rendimientos máximos del 90%. La variación del tiempo de reacción afecta notablemente los resultados en la actividad de dicho sistema aunque no tanto cuando se varía la presión de CO.

**Evaluación de aldehídos estructuralmente diferentes.**

Bajo las condiciones de reacción de amidocarbonilación a continuación se evaluó la reactividad de distintos aldehídos aromáticos sustituidos con grupos donadores y electroattractores, además de ensayar la reactividad de un aldehído alifático como el ciclohexancarboxialdehído, el cual fue ampliamente utilizado en la reacción de amidocarbonilación con Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (Tabla 5.3). De esta manera comprobamos la generalidad del método.

<sup>♦</sup> Estos mismos resultados han sido observados por el grupo de Beller en la amidocarbonilación de isovalaldehído.

**Tabla 5.3.** Amidocarbonilación de diferentes aldehídos con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/PPh<sub>3</sub>.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	 R = <i>m</i> -Me	 <b>4b</b>	87
2	<i>p</i> -Me	<b>4c</b>	88
3	<i>p</i> -OMe	<b>4d</b>	91
4	<i>p</i> - <i>t</i> -Bu	<b>4e</b>	88
5	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	<b>4f</b>	85
6	<i>p</i> -F	<b>4g</b>	73
7	3,5-OMe	<b>4h</b>	53
8	3,4,5-OMe	<b>4i</b>	55
9		 <b>4j</b>	77
10		 <b>4k</b>	90

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.05 mmol de PdBr<sub>2</sub>, 0.10 mmol de PPh<sub>3</sub>, 0.56 mmol de LiBr, 3.46 mmol benzaldehído, 5.20 mmol acetamida, 10 mL NMP, 800 psi de gas CO a 120 °C por 20 h.  
<sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado.

En esta serie de reacciones se observó la transformación hacia los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos con rendimientos variados. La actividad aumenta considerablemente en presencia de sustituyentes electrodonadores (entradas 1-4) siendo el orden de actividades *p*-OMe > *p*-Me, *p*-*t*-Bu > *m*-Me, mientras la actividad mostrada en presencia de sustituyentes electroattractores (entradas 5-6) es ligeramente menor, siendo el orden *m*-CF<sub>3</sub> > *p*-F. Cuando se utilizaron 3,5-dimetoxibenzaldehído y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, se obtuvieron rendimientos moderados (entradas 7-8). En este caso, al efecto estérico se debe de unir el descenso de reactividad provocado por el carácter electrónico de los sustituyentes metoxi; su intenso carácter donador de electrones hace disminuir fuertemente el carácter electrofílico del carbono carbonílico del aldehído, lo que se debe traducir en una baja reactividad. Cuando la reacción se lleva a cabo con 2-hidroxinaftaldehído se podría esperar un menor rendimiento debido al efecto estérico que podría ejercer el sustituyente -OH en la posición

orto del anillo naftilo, sin embargo el rendimiento obtenido es bastante satisfactorio (77%, entrada 9). La amidocarbonilación de ciclohexancarboxialdehído resultó ser mejor por esta ruta que con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{PPh}_3$  (entrada 10, 81% vs 21% obtenido por cobalto). Lamentablemente, no se pudo probar este sistema con los aldehídos  $\alpha,\beta$  no saturados, sustratos empleados en  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , pero se espera que en un futuro se pueda estudiarlos con la posibilidad de lograr mejores resultados en cuanto a actividad y enantioselección.

#### **Caracterización de la *N*-acetil- $\alpha$ -(4-*t*-butilfenil)glicina, 4e.**

Todos los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos se obtuvieron en forma de sólidos, estables a temperatura ambiente. Son solubles preferentemente en alcoholes como MeOH, EtOH e  $i$ PrOH. La caracterización corresponde a las estructuras dadas a conocer en la Tabla 5.3, cuyos datos completos se muestran en la sección experimental. A manera de ejemplo se describe la caracterización de **4e**. El espectro de masas mostró el ion molecular  $[\text{M}^+]$  en  $m/z$  249 y un pico base en  $m/z$  206 asignado al fragmento  $[\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}]$ . El espectro de IR corroboró la presencia de los principales grupos funcionales tales como: una banda ancha localizada en  $3346\text{ cm}^{-1}$ , característica de los grupos -OH (ácido carboxílico) y -NH. En el intervalo de  $2965\text{-}2458\text{ cm}^{-1}$  aparecen una serie de bandas asignados a los modos de vibración de los C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>, dos señales de intensidad fuerte en  $1712$  y  $1621\text{ cm}^{-1}$  indican las vibraciones de los enlaces C-O de los carbonilos de los fragmentos ácido carboxílico y amida respectivamente. En cuanto al espectro de RMN- $^1\text{H}$ , en 1.27 ppm se observa una señal simple que integra para 9 protones asignado a los grupos metilo del sustituyente *t*-butilo mientras que la señal del metilo del fragmento -COCH<sub>3</sub> se ubica en 1.87 ppm. En 5.25 ppm, una señal doble con una  $J = 7.2\text{ Hz}$  corresponde al -CH acoplado al -NH de la amida. En la región de aromáticos se ubican dos señales dobles en 7.29 7.40 ppm mientras que en 8.56 ppm una señal doble con una  $J = 7.2\text{ Hz}$  es asignado al protón del -NH. A campos más bajos, en 12.75 ppm se observó una señal ancha del protón -OH del fragmento -CO<sub>2</sub>H. Así mismo, en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen todas las señales de la molécula siendo las más importantes las señales en 172.6, 169.6 ppm y 56.5 ppm asignados a los grupos carbonilo ácido carboxílico, amida y metino respectivamente.

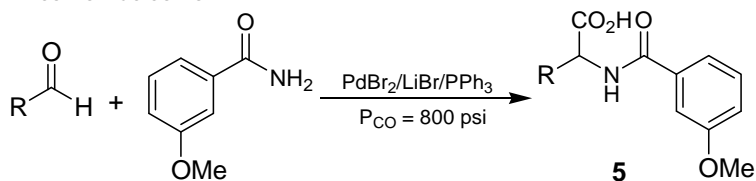
#### **Evaluación del tipo de nucleófilo.**

Con el mismo sistema catalítico  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/\text{PPh}_3$ , se llevó a cabo la amidocarbonilación de algunos aldehídos que fueron seleccionados para evaluar la versatilidad del sistema con respecto al cambio de un nucleófilo más voluminoso. En este caso, el nucleófilo que nuestro laboratorio tuvo disponible fue la *m*-metoxibenzamida (Tabla 5.4). Los resultados mostraron una ligera disminución en la actividad del sistema catalítico comparado con el nucleófilo acetamida, lo cual se vio reflejado en el rendimiento de los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos (79-85%, entradas 1-4). En el caso de derivados de benzaldehídos sustituidos con grupo donadores, el orden de actividad mostrada fue el siguiente: *p*-



OMe > *p*-Me > *p*-*t*-Bu. En el caso de la reacción con el ciclohexancarboxialdehído se obtuvo el aminoácido con un excelente rendimiento (entrada 4).

**Tabla 5.4.** Amidocarbonilación de aldehídos seleccionados empleando *m*-metoxibenzamida como nucleófilo.<sup>a</sup>



Entrada	Aldehído	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1			80
2	<i>p</i> -OMe	<b>5b</b>	85
3	<i>p</i> - <i>t</i> -Bu	<b>5c</b>	79
4			81

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.05 mmol de PdBr<sub>2</sub>, 0.10 mmol de PPh<sub>3</sub>, 0.56 mmol de LiBr, 3.46 mmol benzaldehído, 5.20 mmol amida, 10 mL NMP, 800 psi de gas CO a 120 °C por 20 h.

<sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado.

Con los resultados mostrados hasta ahora, el sistema catalítico de paladio es capaz de llevar a cabo reacciones de amidocarbonilación con aldehídos y amidas estructuralmente diferentes para acceder a una variedad de *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos y con rendimientos de buenos a excelentes. Asimismo abre la posibilidad de utilizar otros derivados de amida como: benzamidas sustituidas con grupos donadores y electroattractores, tioamidas quirales, etc.

#### **Caracterización de la *N*-(3-metoxibenzamida)- $\alpha$ -(3-metoxifenil)glicina, 5b.**

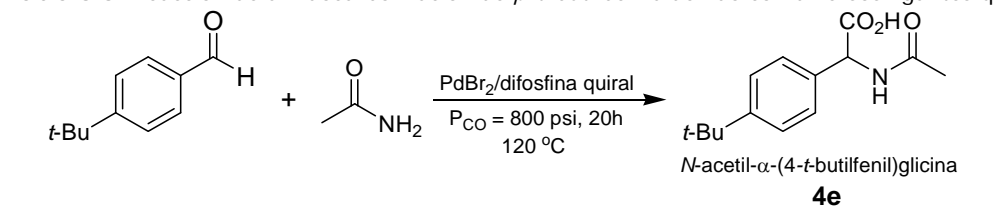
Todos los aminoácidos de la Tabla 5.4, son cristales blancos, estables a temperatura ambiente y siendo solubles preferentemente en alcoholes como MeOH, EtOH e *i*PrOH. La caracterización corresponde a las estructuras dadas a conocer cuyos datos espectroscópicos completos se describen en la sección experimental (Capítulo IX). A manera de ejemplo se describe la caracterización de **5b** en cuyo espectro de masas mostró el ion molecular [M<sup>+</sup>] en *m/z* 315, el fragmento *m/z* 271 correspondiente al ion [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>H] y un pico base en *m/z* 135 asignado al fragmento [M<sup>+</sup>-*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHCO<sub>2</sub>HNH]. El espectro de IR corroboró la presencia de los principales

grupos funcionales: una banda ancha localizada en  $3254\text{ cm}^{-1}$ , característica de los grupos -OH (ácido carboxílico) y -NH (benzamida). En el intervalo de  $2968\text{-}2559\text{ cm}^{-1}$  aparecen una serie de bandas asignados a los modos de vibración de los C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>, dos señales de intensidad fuerte en  $1720$  y  $1633\text{ cm}^{-1}$  indican los modos de vibración de los enlaces C-O de carbonilos de los fragmentos ácido carboxílico y amida respectivamente. En cuanto al espectro de RMN- $^1\text{H}$ , en 3.79 ppm se observa una señal simple que integra para 3 protones es asignado al grupo metoxilo de la benzamida mientras que el otro sustituyente metoxilo se ubica en 3.75 ppm. En 5.51 ppm, una señal doble con una  $J = 7.3\text{ Hz}$  corresponde al -CH acoplado al -NH de la amida. En la región de aromáticos se ubican una serie de señales múltiples entre 6.92-7.51 ppm. En 8.97 ppm una señal doble con una  $J = 7.3\text{ Hz}$  es asignado al protón del -NH. A campos más bajos, en 12.82 ppm se observó una señal ancha del protón -OH del fragmento -CO<sub>2</sub>H. En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen todas los carbonos de la molécula siendo las más importantes las señales en 172.5, 166.5 ppm y 57.2 ppm asignados a los grupos carbonilo ácido carboxílico, amida y metino respectivamente.

#### 5.4.2 Amidocarbonilación con el sistema PdBr<sub>2</sub>/LiBr/derivados del BINAP y CHIRAPHOS/CO.

De la misma manera, ahora se decidió cambiar la trifenilfosfina por los ligantes derivados del BINAP en la reacción de amidocarbonilación para tratar de sintetizar al menos un *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido quiral. Para ello, el *p*-*t*-butilbenzaldehído se utilizó como sustrato modelo para analizar la actividad del sistema Pd/LiBr/derivados del BINAP, ya que durante el proceso de cristalización en medio ácido para obtener **4e** es mucho más rápida comparado con los demás *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos. Los catalizadores se trataron de generar *in situ* bajo presión de CO por adición de los ligantes de quiralidad axial al precursor PdBr<sub>2</sub> en NMP. La relación Pd/P manejada fue de 1 para intentar forzar la formación de especies con el ligante bidentado coordinado al paladio.

De los resultados mostrados en la Tabla 5.5 no hubo ninguna influencia positiva en la inducción asimétrica en el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido, ya que en todos los casos el exceso enantiomérico detectado por HPLC fue de 0% a pesar de presentar buenos rendimientos (84-86%). Probables explicaciones a este hecho sería que: a) las difosfinas se muestran inactivos con el precursor PdBr<sub>2</sub>, b) el precursor PdBr<sub>2</sub> es incapaz de incrementar su índice de coordinación con la difosfina quiral *in situ* y c) si es que se formó el complejo quiral entonces no presentó la disposición adecuada para coordinar a los sustratos y poder distinguir una de las dos caras enantioméricas para obtener el producto quiral deseado.

**Tabla 5.5.** Reacción de amidocarbonilación de *p*-*t*-butilbenzaldehído con diversos ligantes quirales.<sup>a</sup>


Entrada	Ligante	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee <sup>c</sup>
1	( <i>rac</i> )-BINAP	86	0
2	( <i>R</i> )-BINAP	84	0
3	( <i>R</i> )-Tol-BINAP	85	0
4	( <i>S,S</i> )-CHIRAPHOS	84	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.05 mmol de PdBr<sub>2</sub>, 0.05 mmol de difosfina quiral, 0.56 mmol de LiBr, 3.46 mmol benzaldehído, 5.20 mmol acetamida, 10 mL NMP, 800 psi de gas CO a 120 °C por 20 h.

<sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC después de haber sido derivatizados a la forma de éster con el sistema: H<sub>2</sub>O/EtOH/Piridina/etilcloroformato.

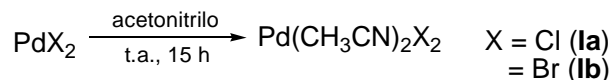
Aunque resulta difícil discernir cual de estos argumentos es la causa de esta nula enantioselectión, se procedió a analizar la disolución conformada únicamente por el ligante (*rac*)-BINAP y PdBr<sub>2</sub> en NMP, la cual se dejó agitar por alrededor de 10 y 20 h en un tubo de Schlenk. Para cada tiempo, se tomó una alícuota para analizarla por espectrometría de masas de FAB<sup>+</sup>, en cuyo espectro no se detectó el ion molecular del complejo, [M<sup>+</sup>] ni el fragmento [M<sup>+</sup> - Br] sino que se observó una mezcla de iones del ligante libre y del fragmento PdBr. Esta prueba, nos llevó a concluir que en esta reacción de amidocarbonilación no se forma la especie quiral de paladio. Bajo esta circunstancia se tuvo que replantear el procedimiento. Así que se decidió sintetizar los complejos quirales de paladio con los ligantes en estudio para asegurar de tener preformado el precursor catalítico quiral y posteriormente analizar su actividad catalítica y buscar la enantioselectividad en la reacción de amidocarbonilación modelo para después comparar con los resultados obtenidos en este apartado y llegar a una posible conclusión. Esta misma observación fue detectada en la amidocarbonilación de aminoalcoholes insaturados.<sup>15</sup>

### 5.4.3 Amidocarbonilación con los catalizadores preformados de Pd quirales.

#### 5.4.3.1 Síntesis de los precursores Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, (X<sub>2</sub> = Cl o Br).

La mayoría de los complejos de paladio conteniendo ligantes P/P y fosfina con uno o más heteroátomos dadores como oxígeno, azufre y nitrógeno, mantiene un permanente interés debido a la variedad de formas de coordinación que presentan estos ligantes. Así pues, para poder acceder a los dihalocomplejos de paladio (II) con nuestros ligantes bidentados quirales, primero se sintetizaron los precursores de tipo Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, (X = Cl, Br), los cuales son comercialmente

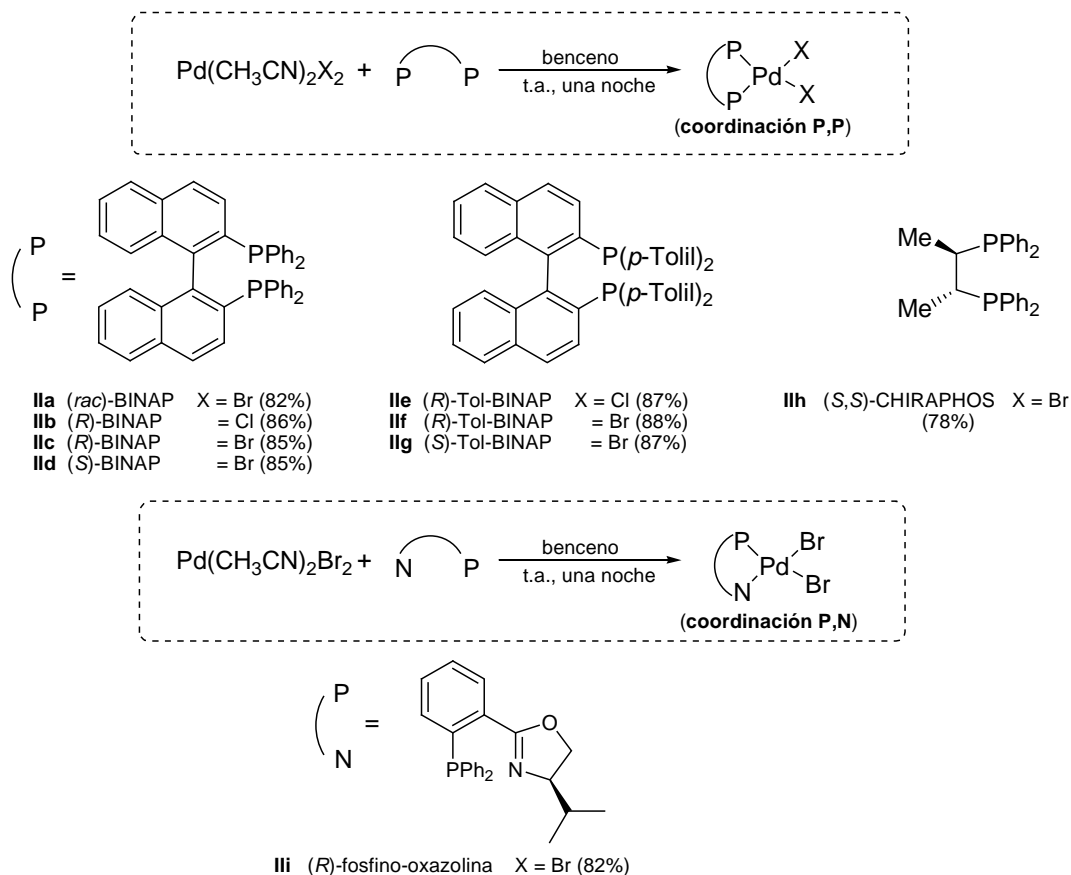
disponibles, pero que es posible preparar por agitación de una suspensión de PdX<sub>2</sub> usando acetonitrilo como disolvente (Esquema 5.8).



Esquema 5.8. Preparación de los precursores de paladio.

### 5.4.3.2 Síntesis de los complejos de Pd quirales.

En los precursores Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, (X = Cl, Br) ambos ligantes acetonitrilo son lo suficientemente lábiles como para dejar fácilmente vacantes de coordinación durante una reacción de sustitución, permitiendo la coordinación de otra clase de ligantes monodentados o bidentados para formar una amplia variedad de complejos estables a temperatura ambiente. Los complejos PdX<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> no suelen usarse en reacciones de sustitución de ligantes debido a que las fosfinas no son lábiles. El tratamiento de los complejos Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, (X = Cl, Br) con fosfinas bidentadas de tipo axial, esqueleto hidrocarbonado y heterobidentado (fosfino-oxazolina) en una relación estequiométrica 1:1 usando benceno como disolvente a temperatura ambiente dio complejos de Pd (II) quirales como los que se muestran en el Esquema 5.9.



Esquema 5.9. Estructuras de los complejos de Pd (II) quirales.

Todos se obtuvieron con rendimientos comprendidos entre 78-86%. La mayoría son sólidos de color amarillo-anaranjado que al ser recristalizados forman cristales de color rojo, amarillo o anaranjado, son solubles en disolventes orgánicos como acetona, diclorometano, metanol, NMP y DMSO e insolubles en dietil éter, pentano y hexano. El complejo **IIh** es soluble en mezcla de disolventes como acetonitrilo/diclorometano y es parcialmente soluble en THF. Así mismo, los complejos **IIc-d** y **IIf-g** presentan una rotación específica diferente de cero,  $[\alpha] \neq 0$  y opuesta para cada par de complejos coordinados a ligantes enantioméricos, estos valores se encuentran reportados en la caracterización de los respectivos complejos. (Ver sección experimental, Capítulo IX).

Los complejos con X = Br, no se encuentran descritos en la literatura y a continuación se harán los comentarios relevantes sobre sus estructuras. La caracterización se realizó mediante espectroscopia de IR, espectrometría de masas con la técnica de FAB<sup>+</sup>, masas de alta resolución y RMN (<sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P), confirmando así las estructuras propuestas en el Esquema 5.9. En **IIc**, **IIf** y **III** se cuenta con las estructuras de rayos X de monocristal permitiendo el análisis de sus estructuras. Los espectros de RMN de los complejos **IIc**, **IIf** y **III** registrados a temperatura ambiente (20 °C), datos cristalográficos, así como las distancias y ángulos de enlace completos se encuentran en el anexo experimental C.

#### **Caracterización del complejo IIc.**

Este complejo es un sólido de color amarillo, que al recristalizar por difusión en un sistema de disolventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona/pentano forman cristales de color rojo. La espectrometría de masas de FAB<sup>+</sup> ha demostrado ser una técnica muy útil para la caracterización de complejos de metales de transición. En nuestro caso, el espectro de masas del complejo **IIc** no se observa el ion molecular [M<sup>+</sup>],  $m/z$  889 sino el fragmento estable [M<sup>+</sup> - Br] en  $m/z$  809. Otro fragmento observado es [M<sup>+</sup> - 2Br] en  $m/z$  728. La alta resolución de [M<sup>+</sup> - Br] calculado para C<sub>44</sub>H<sub>32</sub>BrP<sub>2</sub>Pd, 809.0177, se encontró un valor de 809.0185. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H, muestra en la zona aromática un conjunto de señales múltiples entre 7.80-6.59 ppm, mientras que su espectro de RMN-<sup>31</sup>P, una señal simple en 25.57 ppm corresponde a los dos átomos de fósforo coordinados al paladio.

#### **Caracterización del complejo IIf.**

Este complejo se obtuvo con un rendimiento del 88% y es un sólido de color anaranjado donde lamentablemente tras realizar varios intentos por recristalizar para obtener monocristales aptos para difracción de rayos X, no se pudo lograr. En el espectro de masas de FAB<sup>+</sup> no se detectó el ion molecular [M<sup>+</sup>],  $m/z$  945 sino el fragmento estable [M<sup>+</sup> - Br] en  $m/z$  865. Otro fragmento observado es el [M<sup>+</sup> - 2Br] en  $m/z$  785. El análisis elemental de C<sub>48</sub>H<sub>40</sub>Br<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Pd calculada para C, 61.01 y H, 4.27 confirma la composición para C, 60.11 y H, 4.25. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, dentro de la zona aromática aparecen dos conjuntos de señales múltiples entre 7.75-7.68 y 7.56-

7.11 ppm integrando cada uno para 4 y 18 protones respectivamente, mientras que en 6.75 y 6.44 ppm, dos señales dobles con una  $J = 7.15$  y  $8.5$  Hz integran cada una para dos protones. Hacia campos bajos, dos señales simples en 2.36 y 1.98 ppm donde cada una integra para seis protones corresponden a los metilos del ligante Tol-BINAP, los cuales no son equivalentes por la orientación de los anillos aromáticos unidos al átomos de fósforo. El espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  muestra una señal simple en 28.35 ppm asignado a los dos átomos de fósforo coordinados al centro metálico.

#### **Caracterización del complejo IIh.**

El complejo IIh es un sólido color rosa pálido que al recrystalizar en una mezcla de disolventes acetonitrilo/diclorometano forman cristales de color amarillo. Este se obtuvo con un rendimiento 78% cuyo espectro de FAB $^+$  no mostró el ion molecular  $[\text{M}^+]$ ,  $m/z$  693 sino el fragmento estable  $[\text{M}^+ - \text{Br}]$  en  $m/z$  613. El análisis elemental de  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{P}_2\text{Pd}$  calculada para C, 48.55 y H, 4.07 confirma la composición para C, 48.29 y H, 4.05. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , los veinte protones aromáticos aparecen en el intervalo de 7.69-7.23 ppm. Una señal múltiple entre 2.4-2.38 ppm es asignado a los dos metinos (-CH) que están acoplados a los grupos metilo. Estos últimos se ubican en 1.06 ppm como una señal doble de dobles con una  $J = 4.9$  y  $7.9$  Hz. En el espectro de RMN- $^{31}\text{P}$ , una señal simple en 64.3 ppm corresponde a los dos átomos de fósforo del ligante CHIRAPHOS.

#### **Caracterización del complejo IIIi.**

Este complejo es un sólido color amarillo que al recrystalizar en una mezcla de disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona/pentano forman cristales de color anaranjado que al ser caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , aparece la señal del diclorometano en 5.2 ppm. Este complejo se obtuvo con un rendimiento 82% cuyo espectro de FAB $^+$  mostró el ion molecular  $[\text{M}^+ + 1]$ ,  $m/z$  638 y un pico base en  $m/z$  560. La alta resolución por FAB $^+$  de  $[\text{M}^+]$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NOPPd}$ , 637.9075, se encontró un valor una masa exacta de 637.9076. La coordinación del ligante fosfino-oxazolina con el centro metálico, al poseer dos átomos donadores diferentes presentan una serie de señales en el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , que a continuación se describe con más detalle: en la región aromática se observan una serie de señales múltiples en el intervalo de 8.16-6.92 ppm correspondientes a los 14 protones aromáticos, otra señal múltiple entre 5.71-5.68 pertenece al fragmento -CHN de la oxazolina. En 4.51 y 4.36 ppm, una señal triple con una  $J = 9.3$  Hz y una señal cúadruple con una  $J = 4.4$  Hz son asignados al fragmento - $\text{CH}_2\text{O}$  de la oxazolina mostrando la no equivalencia de estos protones. Entre 2.60-2.54 ppm se observa una señal múltiple que integra para un protón correspondiente al fragmento - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . En tanto que a campos bajos son detectados dos señales dobles en 0.78 y -0.03 ppm ( $J = 7.1$  Hz) pertenecientes a los grupos metilo del fragmento - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . El espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  mostró una señal simple en 26.7 ppm perteneciente al átomo de fósforo del fragmento difosfínico.

**Difracción de rayos X de los complejos IIc, IIh y IIIi.**

Se lograron crecer monocristales de los compuestos **IIc**, **IIh** y **IIIi** por difusión lenta en un sistema de disolventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona/pentano (1/1/1) a temperatura ambiente, los cuales fueron adecuados para la resolución de su estructura cristalina por difracción de rayos X. El complejo **IIIi** cristalizó con moléculas de diclorometano. En los tres casos, se presenta un solo tipo de molécula en el cristal (Figuras 5.2) donde la geometría en torno al paladio es un cuadrado plano distorsionado con el ligante difosfina o fosfino-oxazolina actuando como un ligante bidentado quelato y en la que los dos átomos de bromo yacen en una configuración *cis*. Longitudes y ángulos de enlace representativos de los tres complejos se describen en la Tabla 5.6. La suma de los cuatro ángulos que confirman la distorsión es en promedio de 363.6°. A continuación se describen algunos aspectos relevantes de cada estructura:

En la estructura de **IIc**, el ligante BINAP forma con el átomo metálico central un anillo quelato de 7 miembros MPCCCP con un ángulo de mordida de 92.66(5)°. Este ángulo está dentro del valor reportado en la literatura para el complejo PdCl<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP] (92.58(8)).<sup>16</sup> Los ángulos de enlace P-Pd(1)-Br suman en promedio 157.66°. Con respecto al plano P(1)-Pd(1)-P(2), dos de los grupos fenilos enlazados a los átomos de fósforo están orientados axialmente hacia los grupos naftilo mientras que los otros dos fenilos están orientados ecuatorialmente hacia los átomos de Br. Las distancias Pd-Br son en promedio 2.4742 Å y dado que no hay reportes en la literatura sobre la formación de complejos conteniendo a los ligantes bromo, únicamente podemos comparar la distancia con el análogo PdCl<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP] (Pd-Cl, 2.3494 Å) existiendo una diferencia de 0.12 Å. La longitudes de enlace Pd-P (2.2468 Å) están dentro del intervalo reportado para complejos de paladio coordinados con difosfinas.

En la estructura de **IIh**, el ligante CHIRAPHOS forma con el átomo de paladio un anillo quelato de 5 miembros Pd(1)-P(1)-C(2)-C(3)-P(2) con un ángulo de mordida de 86.05° (literatura. 84.98°).<sup>17</sup> Los ángulos de enlace P-Pd(1)-Br suman en promedio 174.39°, este valor es mayor al observado para el complejo **IIc**. No se observan ninguna clase de interacción entre los fenilos enlazados a los átomos de fósforo. La longitudes de enlace Pd-P (2.2320 Å) están dentro del intervalo reportado para complejos de paladio coordinados con difosfinas. Las longitudes de enlace Pd-Br es parecido a los valores descrito para el complejo **IIc**.

En la estructura **IIIi**, el ligante fosfino-oxazolina junto con el átomo de paladio forma un anillo quelato de 6 miembros Pd(1)-P(1)-C(10)-C(5)-C(4)-N(1) con un ángulo de mordida de 88.40°. Los ángulos de enlace P(1)-Pd(1)-Br(1) y N(1)-Pd(1)-Br(2) suman en promedio 175.06 y 174.42° respectivamente. La longitud de enlace Pd(1)-P(1) es ligeramente mayor a la longitud de enlace Pd(1)-N(1) habiendo una diferencia de 0.18 Å (2.2231 vs 2.0483 Å). Así mismo, la longitud de enlace Pd(1)-Br(1) *trans* al átomo de fósforo es ligeramente mayor (2.5511 Å) al enlace Pd(1)-

Br(2) *trans* al átomo de nitrógeno (2.4141 Å) existiendo una diferencia de 0.14 Å. Esta diferencia de longitudes Pd-Br se debe a la *influencia trans* ejercida por el átomo de P(1) sobre el átomo de Br(1). La distancia del enlace -C=N de la oxazolina es 1.2795 Å y es ligeramente mayor al reportado en la literatura (1.2541 Å).<sup>18</sup>

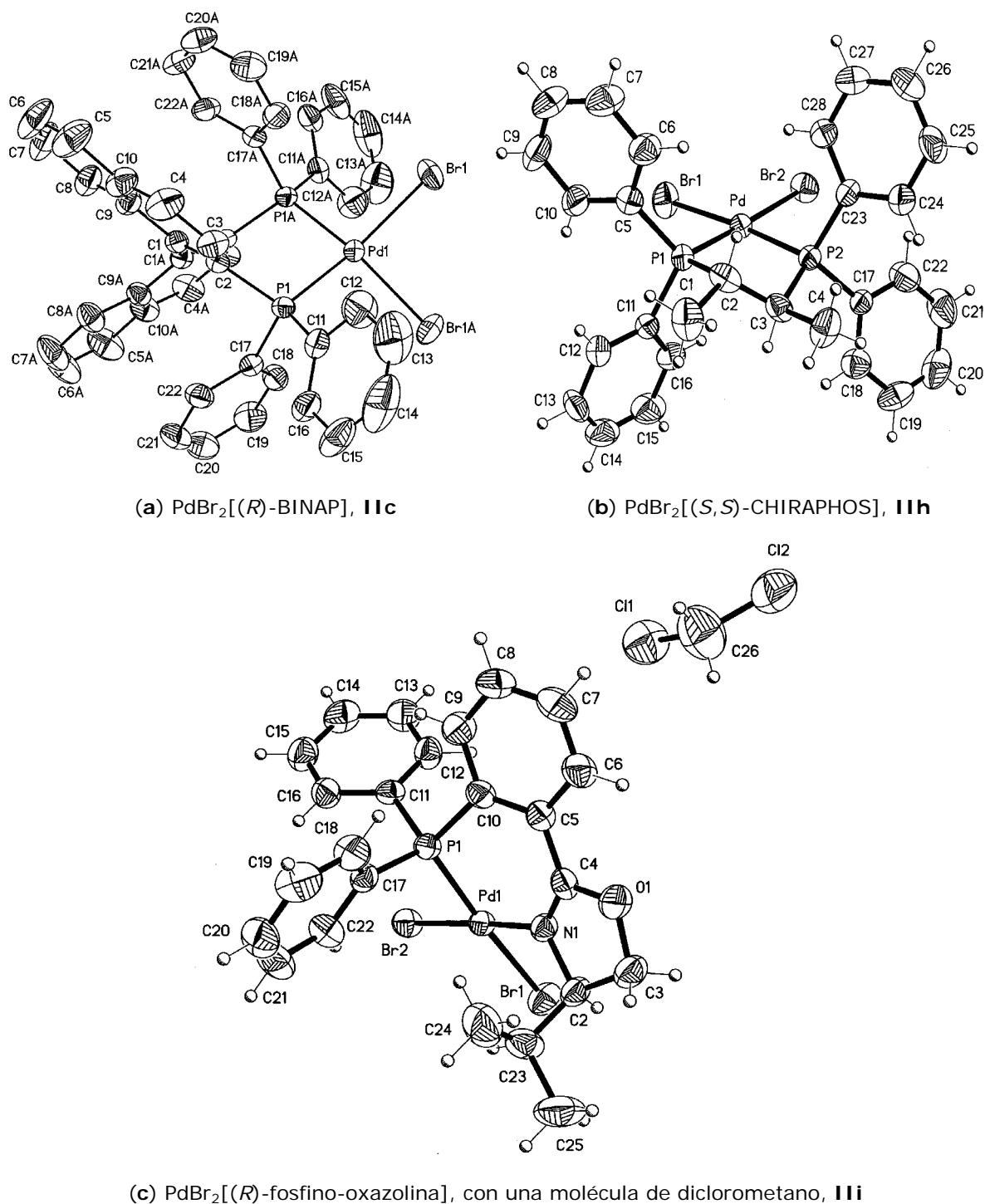


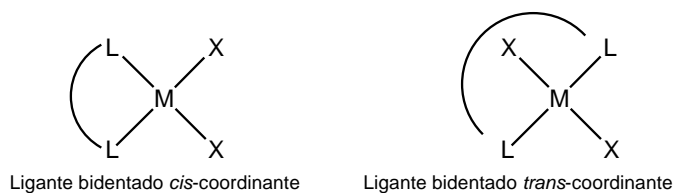
Figura 5.2. Diagramas ORTEP de los complejos **IIc**, **IIh** y **III**.



**Tabla 5.6.** Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de los complejos quirales de Pd<sup>f</sup>

Distancias de enlace:	<b>IIc</b>	<b>IIh</b>	<b>IIIi</b>
Pd(1)-P(1)	2.2468	2.2305	2.2231
Pd(1)-P(2)	2.2468 <sup>f</sup>	2.2336	-----
Pd(1)-Br(1)	2.4742	2.4704	2.5511
Pd(1)-Br(2)	2.4742	2.4769	2.4141
Pd(1)-N(1)	-----	-----	2.0483
N(1)-C(4)	-----	-----	1.2795
Ángulos de enlace:			
P(1)-Pd(1)-P(2)	92.66	86.05	-----
Br(1)-Pd(1)-Br(2)	93.70	94.10	89.64
P(1)-Pd(1)-Br(1)	91.12	89.38	175.06
P(2)-Pd(1)-Br(2)	93.70	90.67	-----
P(1)-Pd(1)-Br(2)	157.66	174.00	89.79
P(2)-Pd(1)-Br(1)	157.66	174.79	-----
N(1)-Pd(1)-P(1)	-----	-----	88.40
N(1)-Pd(1)-Br(2)	-----	-----	174.42
N(1)-Pd(1)-Br(1)	-----	-----	92.61

Es importante mencionar que la mayoría de los ligantes quirales aplicados en catálisis asimétrica presentan ángulo de mordida heteroátomo-metal-heteroátomo cercanos a 90° (típicamente están entre 85 y 95°), lo que determina su naturaleza *cis*-coordinante (vease los ángulos determinados para los complejos **IIc**, **IIh** y **IIIi**). En cambio, ligantes capaces de forzar un ángulo de mordida superiores a 100° (generalmente están entre 100-120°) tienden a coordinarse al metal de modo *trans*-coordinante (Figura 5.3).



**Figura 5.3.** Modos de coordinación de los complejos según su ángulo de mordida.

### 5.4.3.3 Actividad catalítica de los complejos de Pd quirales.

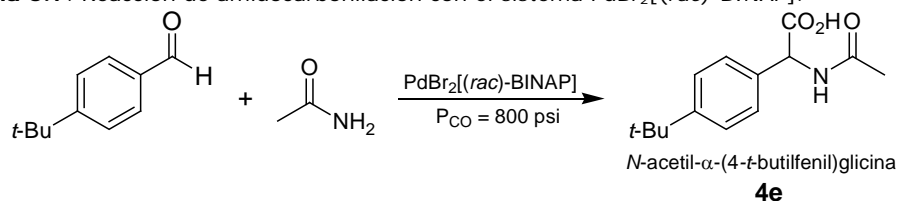
#### **Efecto de la concentración de catalizador PdBr<sub>2</sub>[(*rac*)-BINAP] en la amidocarbonilación de *p*-*t*-butilbenzaldehído con acetamida.**

Una vez caracterizados los complejos quirales de paladio, el siguiente paso fue la exploración de su actividad catalítica en la reacción de amidocarbonilación modelo de *p*-*tert*-butilbenzaldehído con acetamida en presencia de NMP y manteniendo la presión de CO a 800 psi (Tabla 5.7). Se utilizó el complejo PdBr<sub>2</sub>[(*rac*)-BINAP], **IIa** por tres razones: la primera para explorar la reacción; segundo

<sup>f</sup> Para el complejo **IIc**, la nomenclatura Br(1A) y Pd(1A) se cambió a Br(2) y Pd(2) respectivamente, para comparar las longitudes y ángulos de enlace con los otros dos complejos de paladio.

en caso de obtener el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido detectar por HPLC los tiempos de retención en los que aparecen los dos picos del producto racémico y tercero para encontrar la concentración mínima necesaria de complejo de paladio que permitiera llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación a altas conversiones. Este parámetro además de permitir controlar la conversión, da la posibilidad de observar la formación de productos co-laterales.

**Tabla 5.7.** Reacción de amidocarbonilación con el sistema PdBr<sub>2</sub>[(*rac*)-BINAP].<sup>a</sup>



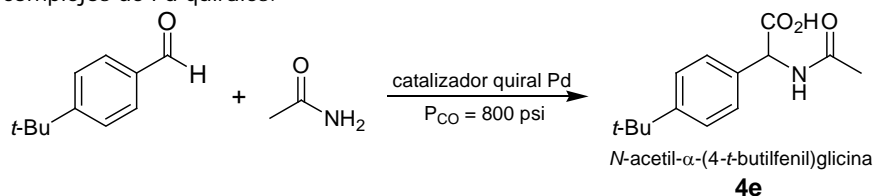
Entrada	mmoles de <b>IIa</b>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
1	0.025	Trazas
2	0.050	44
3	0.075	50
4	0.100	90
5	0.125	90

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: X mmol PdBr<sub>2</sub>[(*rac*)-BINAP], 3.46 mmol *p*-*tert*-butilbenzaldehído, 5.2 mmol de acetamida, 10 mL NMP, 800 psi de CO a 120 °C por 20 h. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado.

De los resultados se puede comentar que a una menor concentración de **IIa**, apenas si se logra observar por RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo de la reacción pequeñas trazas del *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido (entrada 1). Conforme aumentamos la cantidad de **IIa**, observamos que el rendimiento del producto también se incrementa. A 0.100 mmol de catalizador **IIa**, se obtiene el producto deseado con un 90% de rendimiento (entrada 4). Aumentando la cantidad de catalizador hasta 0.125 mmol, el rendimiento de producto aislado se mantiene constante (entrada 5), por lo que para las siguientes reacciones se decidió trabajar con 0.100 mmol de complejo de Pd quiral.

***Efecto de los catalizadores de Pd quirales en la amidocarbonilación de p-tert-butilbenzaldehído con acetamida.***

A continuación se procedió a evaluar la capacidad catalítica de algunos complejos preformados de paladio quirales sobre la misma reacción modelo de *p*-*t*-butilbenzaldehído con acetamida, con y sin adición de LiBr como co-catalizador y NMP como disolvente a una P = 800 psi de CO por 20 h (Tabla 5.8).

**Tabla 5.8.** Reacción de amidocarbonilación de *p*-*t*-butilbenzaldehído con acetamida en presencia de los complejos de Pd quirales.<sup>a</sup>


Entrada	Catalizador	Aditivo	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	PdCl <sub>2</sub> [( <i>S</i> )-BINAP], <b>IIb</b>	LiBr	77	90
2	PdBr <sub>2</sub> [( <i>S</i> )-BINAP], <b>II d</b>	----	47	31
3	PdBr <sub>2</sub> [( <i>S</i> )-BINAP], <b>II d</b>	LiBr	79	90
4	PdBr <sub>2</sub> [( <i>S</i> )-Tol-BINAP], <b>II g</b>	LiBr	64	92
5	PdBr <sub>2</sub> [( <i>S,S</i> )-CHIRAPHOS], <b>II h</b>	LiBr	41	51
6	PdBr <sub>2</sub> [( <i>R</i> )-fosfino-oxaxolina], <b>III i</b>	LiBr	40	ND

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.100 mmol de complejo quiral, 3.46 mmol *p*-*tert*-butilbenzaldehído, 5.2 mmol de acetamida, 0.56 mmol LiBr, 10mL NMP, 800 psi de CO a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC después de haber sido derivatizados a la forma de éster con el sistema: H<sub>2</sub>O/EtOH/Piridina/etilcloroformato.

De los resultados se puede decir que todos los complejos estudiados mostraron actividad catalítica en la reacción (entradas 1-6). Con el complejo **IIb**, los resultados fueron muy favorables observándose una excelente inducción asimétrica en el aminoácido y con un rendimiento moderado (entrada 1). Cuando se trabajó con el complejo **II d** en ausencia del aditivo LiBr dió lugar a una reacción ineficaz bajando el rendimiento químico y la enantioselectividad (entrada 2). Este resultado refuerza aun más la sugerencia hecha por Beller sobre la necesidad de adicionar una fuente de halógeno para generar el haloamidal, la cual se coordinará al complejo de paladio para dar el producto final. Y en efecto, al adicionar LiBr en las demás reacciones catalizadas con los distintos complejos, observamos un incremento sustancial en el rendimiento químico lográndose alcanzar excesos enantioméricos de hasta 92% (entradas 1 y 3-5). En términos de enantioselectividad, los complejos derivados del BINAP y Tol-BINAP (entradas 3-4) han demostrado ser buenos inductores quirales a diferencia del complejo basado en el ligante CHIRAPHOS (entrada 5), lo cual confirma que la rigidez presentada en el complejo juega un papel importante para favorecer a uno de los enantiómeros del producto final. El mejor exceso enantiomérico se obtuvo con el catalizador **II g** (92% ee) pero con un menor rendimiento (64%, entrada 4). Curiosamente, la reacción en presencia del complejo **III i**, mostró una moderada actividad catalítica (entrada 6) comparado con los complejos de coordinación P/P pero no fue posible determinar su ee. Los espectros de RMN de la *N*-acetil- $\alpha$ -(4-*t*-butilfenil)glicina, **4e** junto con el cromatograma de HPLC determinado con el complejo **II d** se muestran en el apéndice C.

Con estos experimentos se confirmó que la reacción es dependiente de la naturaleza del catalizador empleado. Se demostró que para llevar a cabo una reacción de amidocarbonilación enantioselectiva es necesario partir del catalizador quiral preformado. También se confirma que al

utilizar el sistema Pd/LiBr/difosfina quiral no se genera la especie catalíticamente activa con el ligante quiral coordinado al precursor PdBr<sub>2</sub>.

## 5.5 Comentarios finales.

Como se deduce de los resultados mostrados en este capítulo, la reacción catalizada con paladio es compatible con una diversidad de sustratos: arilo, naftilo y alquilo. Esta versatilidad hace a la reacción especialmente atractiva no sólo para transformar dichos aldehídos sino que también es posible utilizar diversas amidas primarias para acceder a una diversidad estructural de *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Habiendo cumplido el objetivo inmediato de lograr aislar por medios catalíticos un *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido quiral en un solo paso aunque ello implique la previa preparación del catalizador quiral, nuestro sistema catalítico propuesto abre la posibilidad de que puedan ser estudiados en un futuro toda una serie de benzaldehídos y naftaldehídos sustituidos con grupos atractores o donadores de electrones en posiciones *orto*, *meta* y *para*, además de aldehídos alifáticos con y sin características de ser  $\alpha,\beta$ -insaturados para estudiar el grado de inducción asimétrica que puedan transmitir los complejos de paladio derivados del BINAP permitiendo a su vez observar cambios significativos en reactividad o formación de posibles subproductos.

Si bien es cierto que el papel de los complejos de paladio en la enantioselectividad y actividad en la reacción de amidocarbonilación mostrados en este capítulo son buenos, otros factores que no se consideraron como: adición de contraiones, cambio de co-catalizadores, disolventes (específicamente los no polares como DMF y DMSO, la razón a este hecho debe a que en disolventes comunes de diclorometano, cloroformo, THF el LiBr es insoluble, mientras que con benceno y tolueno, el catalizador es insoluble) pueden ser extremadamente importantes para aumentar o disminuir los resultados presentados en este proyecto.

Finalmente para hacer puente al siguiente capítulo, los complejos de Pd quirales constituyen un nuevo tipo de catalizadores que además de promover la reacción de amidocarbonilación, resultó ser muy prometedor para la reacción de aminación reductiva asimétrica (DARA). De esta doble promoción catalítica, surgió a raíz de una equivocación al suministrar H<sub>2</sub> en lugar de CO a la reacción modelo manejada en el capítulo 5.4.3.3, en donde al analizar el producto crudo de la reacción por EM-IE observamos el ion molecular de la correspondiente amina. Este resultado dió la posibilidad de explorar y de explotar las propiedades catalíticas de los complejos de paladio en la reactividad de compuestos carbonílicos-aminas primarias y de ariliminas (IARA e IRA) hacia la obtención de aminas aquirales y quirales. En este último caso se presenta la probabilidad de realizar al menos un experimento orientado a detectar *efectos no lineales* que proporcionarían información mecanística relevante.

---

**Referencias.**

1. Sobre los primeros estudios llevados a cabo en la amidocarbonilación de sustratos aromáticos con paladio, ver: (a) Beller, M.; Eckert, M.; Vollmüller, F.; Bogdanovic, S.; Geissler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1494. (b) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1700.
2. Zinic, M.; Skaric, V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2582.
3. (a) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880. (b) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708. (c) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656. (d) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445. (e) Chaari, M.; Lavergne, J. P.; Viallefont, P. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1211.
4. (a) Fairlamb, I. *Chem. Rev.* **2004**, *13*, 2. (b) Leyva-Pérez, A. *Compuestos de Paladio Soportados en Distintos Materiales. Aplicación en Catálisis Heterogénea*. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, **2008**.
5. Sobre la participación del Pd en la síntesis orgánica ver: Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 5959.
6. Takahashi, Y.; Ito, Ts.; Sakai, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **1970**, *17*, 1065.
7. Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
8. Sobre la aplicación de los complejos de paladio en catálisis homogénea ver: Beller, M.; Zapf, A. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101.
9. Sobre estudios de amidocarbonilación con diferentes sustratos, ver : (a) Beller, M.; Moradi, W. A.; Eckert, M.; Neumann, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4523. (B) Beller, M.; Eckert, M.; Moradi, W. *Synlett.* **1999**, 108. (c) Beller, M.; Eckert, M.; Holla, W. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5658. (d) Beller, M.; Eckert, M.; Geissler, H.; Napierski, B.; Rebenstock, H.-P.; Holla, W. E. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 935.
10. Para una revisión más reciente sobre la amidocarbonilación con Pd, ver: von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Beller, M. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 207.
11. Beller, M.; Eckert, M.; Vollmüller, F. *J. Mol. Catal. A.* **1998**, *135*, 23.
12. Enzmann, A.; Eckert, M.; Ponikvar, W.; Polborn, K.; Schneiderbauer, S.; Beller, M.; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1330.
13. Freed, D. A.; Kozlowski, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3403.
14. (a) Beller, M.; Eckert, M.; Moradi, W. A.; Neumann, H. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1562. (b) Beller, M.; Eckert, M.; Moradi, W. A.; Neumann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1454. (c) Xiao, X.; Ngu, K.; Chao, C.; Patel, D. V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6968.
15. Kóos, P.; Spánik, I.; Gracza, T. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, *20*, 2720.
16. Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. *Organometallics.* **1993**, *12*, 4188.

17. Moncarz, J. R.; Brunker, T. J.; Jewett, J. C.; Orchowski, M.; Glueck, D. S.; Sommer, R. D.; Lam, K.-Ch.; Incarvito, C. D.; Concolino, T. E.; Ceccarelli, C.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *Organometallics*. **2003**, *22*, 3205.
18. Blacker, A. J.; Clarke, M. L.; Loft, M. S.; Mahon, M. F.; Humphries, M. E.; Williams, J. M. J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 353.

## CAPITULO VI

### AMINACION REDUCTIVA ASIMÉTRICA DIRECTA (DARA) DE COMPUESTOS CARBONILICOS EMPLEANDO COMO COMPLEJOS DE PALADIO QUIRALES PREFORMADOS

---

#### 6.1 Introducción.

Sin lugar a dudas, el trabajo experimental desarrollado en este capítulo resultó ser lo verdaderamente innovador de este proyecto de investigación comparado con la reacción de amidocarbonilación. A raíz de una equivocación, despertó un enorme interés por explorar la actividad catalítica de los complejos de Pd quirales hacia la reacción de aminación reductiva asimétrica directa (DARA, por sus siglas en inglés) para la obtención de *aminas quirales* con moderadas a excelentes enantio- y diastereo-selectividades utilizando toda una gama de compuestos carbonílicos: alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, contribuyendo así a la química del paladio. También se exploró la actividad de los mismos complejos en la reacción de aminación reductiva indirecta (IARA) para transformar ariliminas proquirales en arilaminas quirales en donde se pudieron sacar conclusiones importantes al comparar ambas metodologías. Generalmente, la síntesis de aminas quirales catalizadas en fase homogénea por metales de transición de Rh, Ru, Ti, Ir y Pd está comúnmente relacionada con la hidrogenación enantioselectiva de enlaces  $-RR_1C=NR_2$ , donde necesariamente se requiere la formación previa de la correspondiente imina para llevar a cabo la reacción. La DARA *constituye una excelente alternativa para la preparación de aminas quirales a partir de compuestos carbonílicos en un solo paso*. Sin embargo, en la literatura se ha encontrado que no todos los metales de transición pueden catalizar dicha transformación con un alto grado de enantioselectividad, por lo que a pesar del notable esfuerzo y el grado de perfeccionamiento alcanzado en esta reacción, es todavía muy inferior al conseguido con la hidrogenación de enlaces  $-RR_1C=NR_2$ . Los informes reportados hasta la fecha son muy escasos.

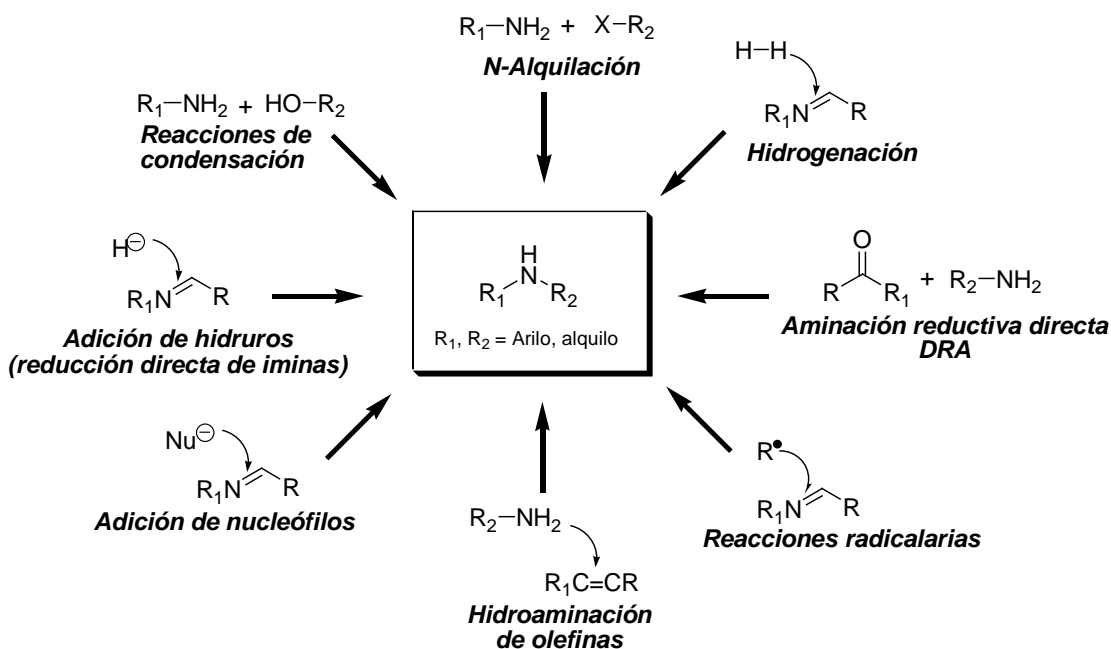
Por otro lado, complejos basados en ligantes que contienen grupos P-dadores parecen ser de los más prometedores en la DARA. Como aportación a este campo, en el presente capítulo se da una exposición general sobre la aminación reductiva directa (DRA), ventajas y desventajas y tipos de

metales de transición que se han empleado para facilitar la comprensión y el alcance de los excelentes resultados que se obtuvieron durante el desarrollo de este tema. Así mismo, se da a conocer la primera aproximación sobre los *efectos no lineales* con una reacción modelo y así cumplir con el objetivo del título de la tesis.

## 6.2 Antecedentes.

### 6.2.1 Generalidades sobre la aminación reductiva directa (DRA).

Las aminas quirales y sus derivados son compuestos muy importantes debido a la amplia variedad de aplicaciones que presentan, ya que muchas de ellas poseen actividad biológica convirtiéndolas en compuestos esenciales para la industria farmacéutica, agroquímica y de materiales.<sup>1</sup> Las aminas alifáticas generalmente son empleadas como intermediarios orgánicos para la síntesis de bactericidas, drogas, herbicidas, inhibidores de corrosión y como agentes activos de superficie.<sup>2-3</sup> Las arilaminas secundarias son utilizadas en pequeñas cantidades como aditivos para aumentar el octanaje de las gasolinas. Algunas arilaminas oligoméricas y poliméricas poseen propiedades magnéticas interesantes y de conductividad eléctrica, por lo que son empleadas como componentes de baterías orgánicas recargables, en pantallas electrónicas o como protectores de campos magnéticos. Los métodos tradicionales constituyen una de las rutas más convergentes para la síntesis de aminas secundarias (Esquema 6.1).



Esquema 6.1. Métodos tradicionales de síntesis de aminas secundarias.

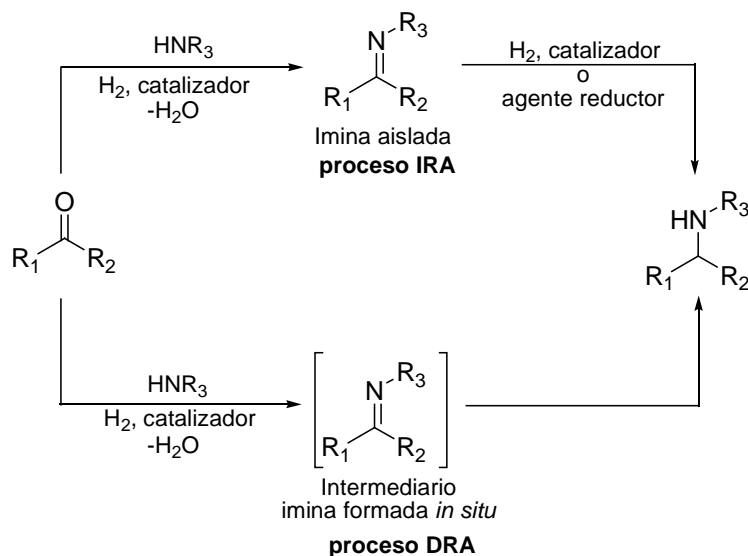


Sin embargo, a pesar del espectacular avance conseguido en este campo, aún existen ciertas limitaciones como la formación de subproductos de reacción, la dificultad para conciliar reactividad y quimioselectividad como en el caso de la adición de nucleófilos a iminas portadoras de grupos funcionales sensibles, el requerimiento de condiciones de reacción drásticas y algunas veces los rendimientos son muy bajos, los cuales son una desventaja para trasladarlo a nivel industrial.

Como se ha mencionado en la introducción, la síntesis de aminas quirales se ha enfocado principalmente en la hidrogenación enantioselectiva de iminas de tipo  $-RR_1C=NR_2$  basado en el empleo de una fuente de hidrógeno y de catalizadores quirales activos de Pd, Ti, Rh e Ir, los cuales son formados *in situ* por reactividad entre un precursor catalítico y un ligante quiral (preferentemente ligantes bidentados con átomos fósforo y nitrógeno donadores con coordinación P/P, P/N y tipo fosfito).<sup>4-5</sup> Por economía atómica, la fuente de hidrógeno empleado es el hidrógeno molecular ( $H_2$ ) que precisamente tiene la función de activar al catalizador para generar de las especies activas que participan dentro del ciclo catalítico de la reacción. A pesar de los notables resultados alcanzados en esta reacción pocos son los informes que se pueden encontrar en la literatura comparado con la hidrogenación de olefinas o cetonas, por lo que, aún sigue siendo un reto de considerable dificultad dentro de la catálisis asimétrica.

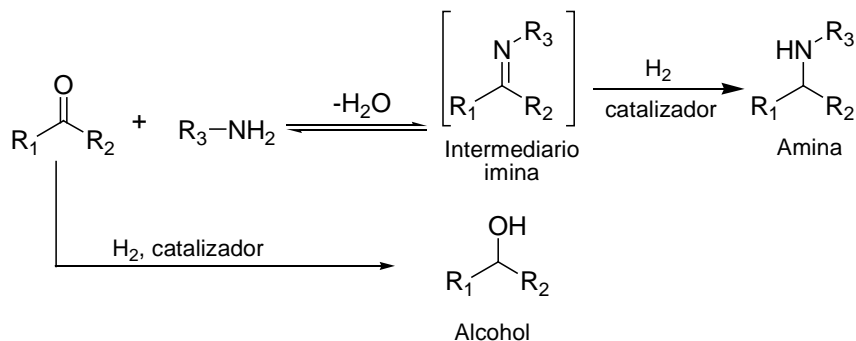
Alternativamente a la hidrogenación de iminas, surge con mucha mayor importancia la **aminación reductiva directa** (DRA, por sus siglas en inglés) de compuestos carbonílicos, la cual se ha convertido en una poderosa herramienta dentro de la química orgánica y de la catálisis para la obtención de aminas secundarias o terciarias.<sup>#</sup> La ventaja de esta importante reacción radica en *que no hay necesidad de aislar el intermediario imínico*, ahorrando así una etapa de reacción (Esquema 6.2).<sup>6</sup> En dicho proceso, la amina primaria reacciona con la cetona/aldehído para formar a la imina *in situ*, la cual va acompañada de la pérdida de una molécula de agua. El equilibrio entre compuesto carbonílico e imina puede ser desplazado hacia este último separando el agua que se forma del medio de la reacción. El intermediario imina es reducido a la amina no quiral con un agente reductor apropiado (*generalmente hidruros*) como:  $NaBH(OAc)_3$ ,<sup>7</sup>  $ZnCl_2-NaBH_4$ ,<sup>8</sup>  $NiCl_2-NaBH_4$ ,<sup>9</sup>  $Ti(O^iPr)_4$ -polimetilhidro siloxano,<sup>10</sup>  $Ti(O^iPr)_4-NaBH_4$ ,<sup>11</sup>  $Bu_3SnH$ ,<sup>12</sup>  $Bu_2SnClH$ ,<sup>13</sup> decaborano,<sup>14</sup> sílica gel- $ZnBH_4$ ,<sup>15</sup>  $Et_3SiH$ -ácido trifluoroacético,<sup>16</sup> piridina- $BH_3$ ,<sup>17</sup> Pd-ácido acético<sup>18</sup> y  $NaBH(OAc)_3$ -irradiación con microondas.<sup>19</sup> En el caso de hidruros metálicos se presentan menos problemas de quimioselectividad y con algunos hidruros quirales se han logrado obtener importantes excesos enantioméricos. Sin embargo, el simple hecho de utilizar hidruros implica la existencia de riesgos si no se trabaja con precaución.

<sup>#</sup> El término de **DRA** algunas veces está asociado incorrectamente con la hidrogenación de iminas. La **DRA** es la conversión en un solo paso (*one-pot*) de un sustrato carbonílico a una amina. El término de **IRA** es equivalente a decir "reducción de iminas o hidrogenación de iminas" e implica la transformación de una imina (previamente aislada) a una amina. Ver referencia 20. Con fines comparativos de los resultados obtenidos por ambas reacciones emplearemos los términos DRA e IRA.



**Esquema 6.2.** Síntesis de aminas a partir de compuestos carbonílicos mediante la IRA y DRA ya sea vía una relación estequiométrica o vía catalítica.

Dentro del terreno de la catálisis homogénea, son contados los informes que se pueden encontrar en la literatura sobre la DRA. Complejos de Ir, Fe y Rh coordinados con ligantes aquirales quelatantes conteniendo grupos P-donadores han sido los únicos que se han explorado.<sup>20</sup> El poco avance en esta área, quizás se deba a la elección del catalizador con el metal de transición adecuado y a que uno de los inconvenientes que presenta la DRA es que también se puede favorecer la formación del alcohol como resultado de una hidrogenación directa del compuesto carbonílico, catalizadores de Ru y del mismo Rh a altas presiones de  $H_2$  promueven esta transformación bajando la selectividad hacia la formación de la amina correspondiente (Esquema 6.3).



**Esquema 6.3.** Generación de la amina o del alcohol en DRA.

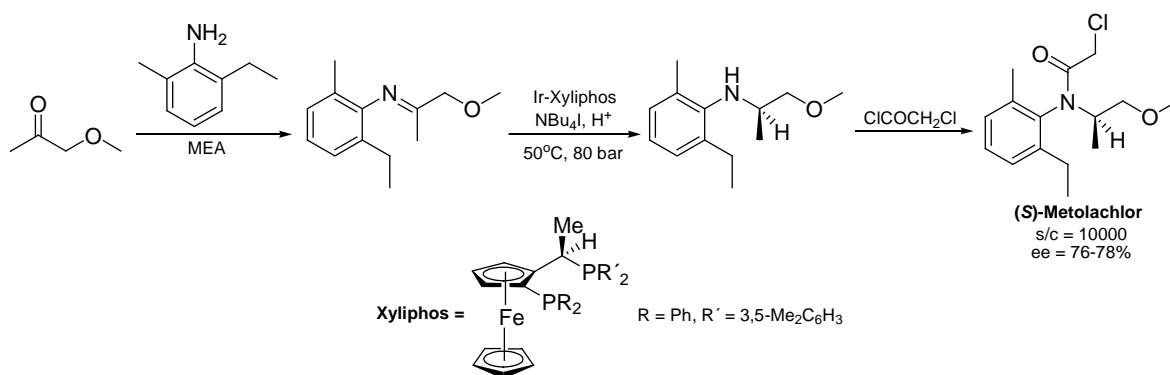
Por otro lado, la aminación reductiva asimétrica directa (DARA) de alquil o aril cetonas por medios catalíticos está emergiendo como una ruta alternativa muy elegante de preparación de aminas secundarias quirales empleando metales de transición.<sup>21-22</sup> Métodos organocatalíticos,<sup>23</sup>

bioorgánicos<sup>24</sup> y de transferencia de hidrógeno<sup>25</sup> han sido las únicas rutas empleadas hasta la fecha para llevar a cabo dicha transformación con buenos rendimientos y con excelentes enantioselectividades (>85% de ee).

## 6.2.2 Catalizadores empleados en la DARA.

### 6.2.2.1 Catalizadores de Ir basados con difosfinas quirales.

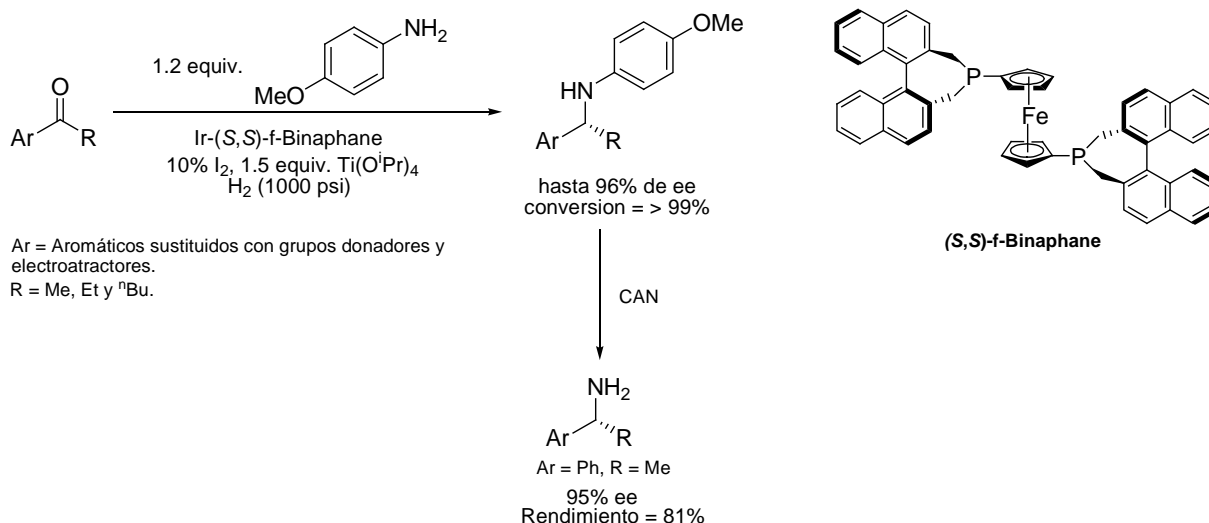
Entre los pocos catalizadores empleados en catálisis asimétrica, los de Ir con ligantes quelatantes que contienen grupos P-donadores parecen ser uno de los más prometedores para la DARA. El estudio pionero sobre la aplicación de complejos de Ir se dio en 1999 con el grupo de Blaser y colaboradores,<sup>26</sup> quienes realizaron un estudio sobre la DARA enfocado a la síntesis industrial del herbicida (*S*)-Metolachlor, un agroquímico muy utilizado en el cultivo de maíz. La síntesis se lleva a cabo a partir de una anilina estéricamente impedida y de metoxiacetona en presencia de un catalizador de Ir-Xyliphos, el cual es preparado *in situ* a partir de  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  y de una ferrocenildifosfina conocida como Xyliphos (Esquema 6.4). Catalizadores de Ir derivados del BINAP o CHIRAPHOS se muestran inactivos en esta reacción mientras que con la difosfina Xyliphos conduce a la formación de catalizadores muy activos y resistentes a la desactivación tanto en la DARA como en la IARA de la misma reacción. Otro aspecto esencial de este proceso ha sido el uso de aditivos en donde los autores observaron una mejora en la actividad y enantioselectividad del catalizador mediante la adición de ácido acético y  $\text{NBu}_4\text{I}$ . Este sistema catalítico opera con un excelente nivel de actividad, permitiendo completar la reacción una relación S/C = 10000 y con un nivel de enantioselectividad de 76-78% ee, suficiente para su aplicación agroquímica. Este trabajo ha sido el más eficiente en la síntesis de esta amina, que constituye en la actualidad la aplicación más importante de la catálisis asimétrica.



Esquema 6.4. Síntesis del herbicida (*S*)-Metolachlor.

Otra contribución importante se debe al grupo de Zhang<sup>22b,f</sup> que han estudiado el sistema catalítico de  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(\text{f-Binaphane})$  en la DARA de una serie de *N*-arilcetonas proquirales. Este sistema ha permitido obtener niveles de enantioselectividad elevados debido a las características del ligante

f-Binaphane que posee un puente más flexible en su estructura conduciendo a un catalizador sumamente eficiente (Esquema 6.5).<sup>¶</sup> Por otra parte, se ha observado que la adición de aditivos de I<sub>2</sub> y Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> producen un aumento de la enantioselectividad (hasta 96% de ee). Este resultado tiene una relevancia sintética, ya que las aminas quirales conteniendo el fragmento *N-p*-metoxifenil pueden ser removidas por una reacción de oxidación con nitrato de amonio y cerio (CAN) convirtiéndose fácilmente a las correspondientes arilaminas primarias con ee altos. Sin embargo, una de las limitaciones de este sistema catalítico es su incapacidad de transformar cetonas alifáticas en alquilaminas.

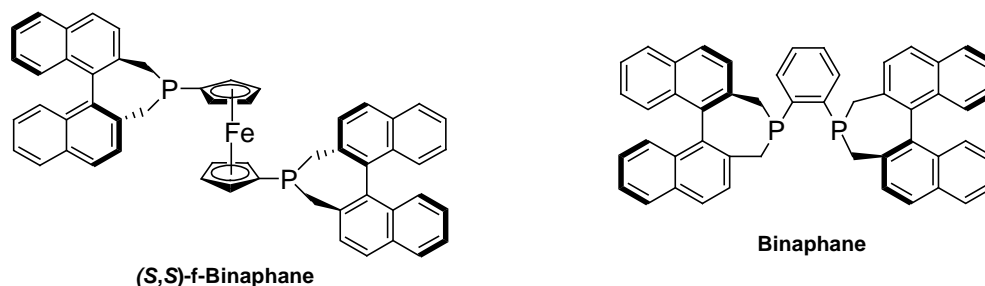


Esquema 6.5. DARA con Ir-(f-Binaphane).

### 6.2.2.2 Catalizadores de Ru basados con difosfinas quirales.

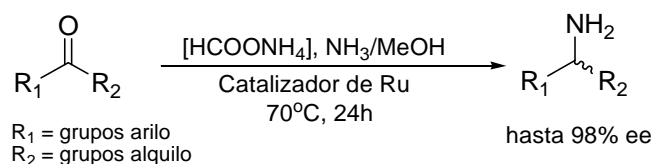
En la literatura sólo hay un reporte sobre la aplicación de complejos de Ru, la cual fue investigada por Kadyrov y Riermeier<sup>22a</sup> en la aminación reductiva tipo Leuckart-Wallach de una serie de

<sup>¶</sup> Este mismo sistema catalítico ha sido aplicado en la IARA de *N*-arilaminas proquirales obteniéndose niveles de enantioselectividad de hasta 99% ee. Asimismo, Zhang observó una influencia importante de las características del puente de los ligandos f-Binaphane y Binaphane en la selectividad del catalizador, siendo el más efectivo el primero.



arilcetonas con formiato de amonio, HCOONH<sub>4</sub> (Tabla 6.1). En una primera etapa, los autores investigaron el grado de inducción asimétrica promovida por una serie de catalizadores de Ru, Rh e Ir, siendo los catalizadores de Ru derivados de difosfinas quirales comerciales como el BINAP y el Tol-BINAP los más eficientes. Los resultados indican que el complejo de tipo Ru[(*R*)-Tol-BINAP]Cl<sub>2</sub> muestra una alta enantioselectividad de hasta 95% a diferencia del catalizador Ru[(*S*)-BINAP]Cl<sub>2</sub> (máximo 90% ee). Así mismo, también se ha encontrado una mejora notable en la enantioselectividad de hasta 98% al llevar a cabo las reacciones en presencia de una mezcla de NH<sub>3</sub>/MeOH. Bajo las mismas condiciones de reacción, los catalizadores de Ir y Rh exhiben pobres enantioselectividades.

**Tabla 6.1.** DARA de arilcetonas con complejos de Ru.



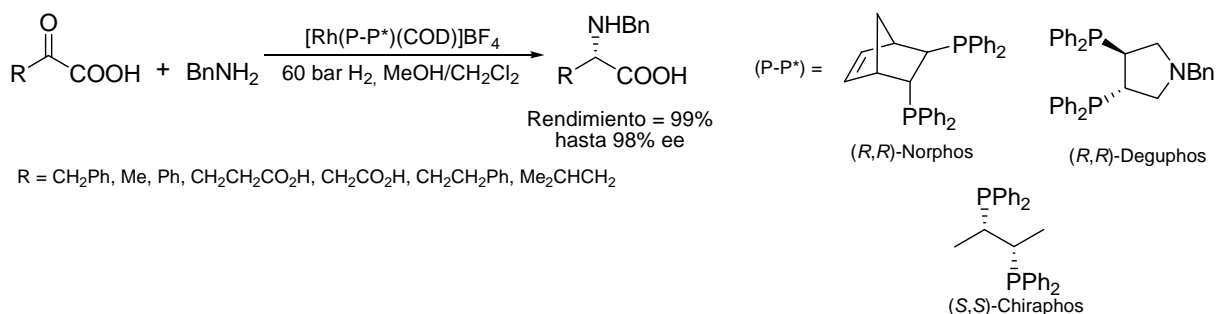
Entrada	Cetona	% ee	
		Catalizador A <sup>b</sup>	Catalizador B <sup>c</sup>
1	Acetofenona	83 ( <i>S</i> )	91 ( <i>R</i> )
2	4'-Metilacetofenona	10 ( <i>R</i> )	>95 ( <i>R</i> )
3	4'-Metoxiacetofenona	6 ( <i>R</i> )	>95 ( <i>R</i> )
4	4'-Bromoacetofenona	60 ( <i>S</i> )	84 ( <i>R</i> )
5	4'-Acetilnaftaleno	90 ( <i>S</i> )	>95 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: cetona (0.5 mmol), HCOONH<sub>4</sub> (1 mmol), catalizador (5 μmol), NH<sub>3</sub>/MeOH (15-20%, 1 mL), a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Ru[(*R*)-BINAP]Cl<sub>2</sub>. <sup>c</sup> Ru[(*R*)-Tol-BINAP]Cl<sub>2</sub>.

### 6.2.2.3 Catalizadores de Rh basados con difosfinas quirales.

En 2004, Tararov y colaboradores<sup>27</sup> reportaron la aplicación de complejos catiónicos de tipo [Rh(P\*)COD]BF<sub>4</sub> en la DARA de α-cetoácidos con bencilamina (Esquema 6.6). En la fase inicial, evaluaron 96 ligantes de P quirales monodentados y bidentados con diferentes características estructurales (P quiral, atropisómeros y quelatantes con cadena hidrocarbonada quiral) empleando los catalizadores [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> y [Rh(COD)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> en la reacción modelo de ácido fenilpiruvico con bencilamina. Los estudios realizados indican una influencia significativa de la capacidad coordinante del anión BF<sub>4</sub><sup>-</sup> en la actividad del catalizador obteniéndose los productos en buenos rendimientos y con valores de ee de hasta 98%. Con los complejos con ligantes quelatantes de 5 miembros conteniendo grupos difosfina como el Norphos, Deguphos y Chiraphos, se obtienen los mejores rendimientos y enantioselectividades, mientras que el resto de los ligantes inducen asimetría con pobres a modestos excesos enantioméricos (0-46%). Un aspecto especialmente destacable es la influencia de la presión de H<sub>2</sub> en la actividad catalítica. Así, se ha observado que el catalizador de Rh(I) es más activo a presiones de 60 bar (880 psi) que a presiones bajas. Así mismo, se ha encontrado un efecto positivo al utilizar alcoholes como

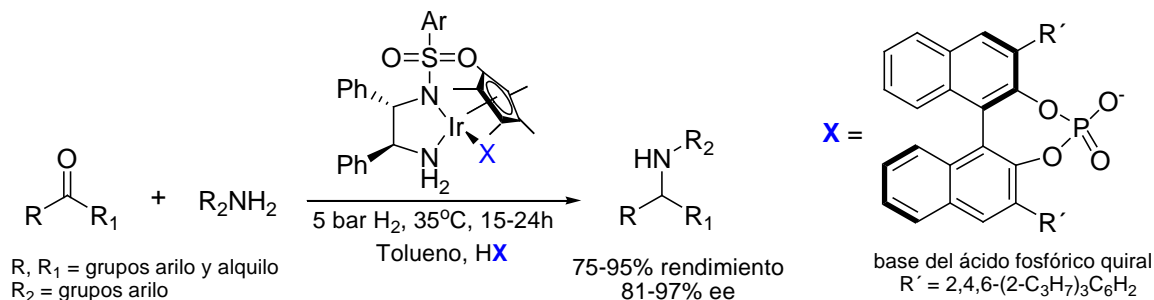
disolventes. La presencia de un ácido acelera la reacción; bases fuertes y disolventes apróticos tienen un efecto negativo en la actividad y enantioselectividad. Finalmente, la relevancia de este procedimiento radica en la obtención en un solo paso de nuevos  $\alpha$ -aminoácidos quirales, los cuales son de interés para la síntesis de un elevado número de compuestos con aplicaciones en la industria farmacéutica.



Esquema 6.6. DARA de  $\alpha$ -cetoácidos con complejos de Rh.

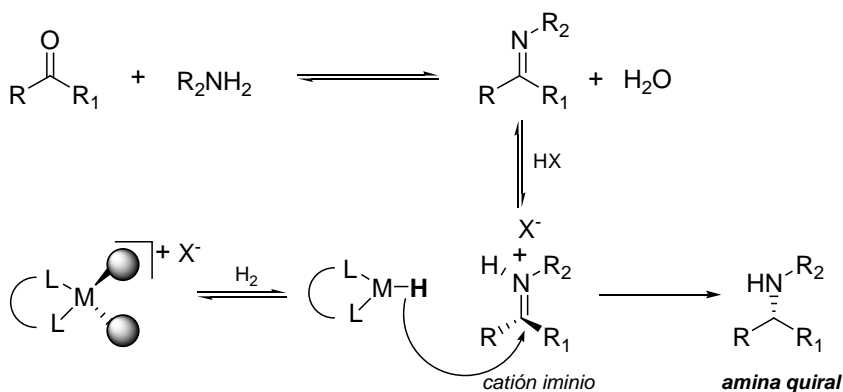
#### 6.2.2.4 Catalizadores de Ir basados con ligantes diamino-ácidos fosfóricos quirales.

En un estudio publicado posterior a la publicación de nuestros resultados con el sistema catalítico de Pd (*ver discusión de resultados*), el grupo de Xiao<sup>28</sup> reportó la preparación de catalizadores enantioselectivos basados en el concepto de "catálisis cooperativa" involucrando complejos de Ir (III) en cuyo esqueleto se encuentran coordinados ligantes donadores diamina quirales y un organocatalizador (ácido de Brønsted quiral) que da lugar *in situ* a catalizadores muy activos e inducen una alta enantioselectividad de hasta 97% de ee en la DARA de una gran variedad de alquil, alquénil y arilcetonas (Esquema 6.7).



Esquema 6.7. DARA de alquil y arilcetonas con complejos de Ir/organocatalizador.

La reacción transcurre mediante la generación de un catión iminio vía protonación de la imina formada *in situ* por el ácido de Brønsted quiral.<sup>Φ</sup> Posteriormente, la transferencia del ion hidruro proveniente del complejo hidruro al catión iminio genera la amina secundaria quiral (Esquema 6.8). Este sistema catalítico es tolerante a grupos funcionales: -OMe, -Br, -Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -F y dobles enlaces C=C que forman parte del esqueleto de los sustratos (cetona y derivados de anilina). La característica más notable de este sistema es que es eficaz al trabajar en condiciones suaves de reacción (P<sub>H<sub>2</sub></sub> = 5 bar y T = 35°C). Así mismo, se ha observado inactividad del precursor catalítico al adicionar contraiones como SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> recuperándose los sustratos de partida. Una situación similar se presenta cuando la reacción es catalizada con el complejo de Ir conteniendo a X = Cl. En algunos casos, se han detectado trazas del alcohol correspondiente derivada de la reducción directa del grupo carbonilo en las cetonas aromáticas.



Esquema 6.8. Mecanismo de la catálisis cooperativa.

Esta estrategia ha mostrado tal eficacia que está siendo empleada por otros grupos de investigación para llevar a cabo la DARA de arilcetonas y alquicetonas aunque desde el punto de vista económico resulta muy cara.<sup>29</sup>

### 6.3 Planteamiento del problema y objetivos.

Como se ha podido ver en los antecedentes, la DARA es un proceso de extraordinaria importancia debido a la utilidad de las aminas quirales resultantes. La aplicación de catalizadores eficientes para esta transformación es, por tanto, un objetivo de gran interés pero que presenta a la vez una considerable dificultad. En nuestro caso, se observó un proceso de reducción competitiva de las iminas involucradas en la reacción de amidocarbonilación, por lo que se planteó como objetivo principal estudiar la actividad catalítica de los complejos de Pd quirales preformados en la DARA de diversas cetonas alifáticas, cicloalifáticas y aromáticas con derivados de anilina para obtener en un

<sup>Φ</sup> Dicho de otra forma, los ácidos fosfóricos quirales sirven para activar a la imina formando el anión fosfato y el catión iminio.

solo paso aminas secundarias quirales de manera enantio- y diastereoselectiva. Por otro lado, ante las dificultades existentes en algunos sistemas catalíticos que se han reportado en la literatura para promover la DARA, se ha utilizado con mayor éxito la denominada metodología "indirecta" que consiste en llevar a cabo reacciones estereocontroladas sobre iminas proquirales. Esta estrategia sintética a veces resulta ser mucho más flexible debido a que se dispone de la imina ya formada para acceder a aminas quirales. Por tanto, también se propone la realización de la IARA (*ruta indirecta*) de *N*-ariliminas seleccionadas para poder comparar el rendimiento químico y la enantioselectividad con la DARA. En cuanto a la reactividad de los complejos de Pd, se espera que la familia de derivados del BINAP y Tol-BINAP que poseen características estructurales más rígidas sean capaces de transmitir de manera más efectiva la información quiral al sustrato a comparación con el complejo que posee un ligante con esqueleto hidrocarbonado (CHIRAPHOS) ya que es conocido que tanto el tamaño de la cadena hidrocarbonada como la flexibilidad de la misma son factores importantes para modificar la actividad y la enantioselectividad. En el caso, del complejo derivado de la fosfino-oxazolina (coordinación P/N) al poseer características donadoras diferentes se espera que se induzca la formación de la amina con una buena enantioselectividad. A continuación se describe los resultados y comentarios relevantes al respecto.

## 6.4 Discusión de resultados.

### 6.4.1 DARA de cetonas alifáticas proquirales.

#### 6.4.1.1 Condiciones de reacción, reactividad y aplicación.

##### *Condiciones iniciales.*

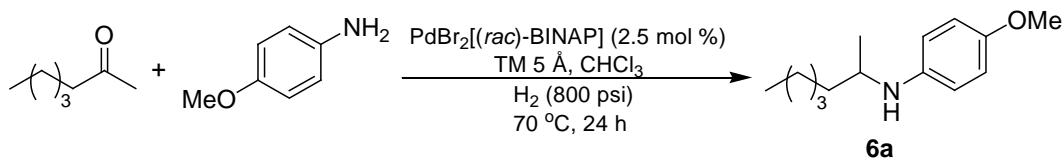
Para familiarizarse con la reacción, inicialmente se eligieron a la 2-heptanona (1 mmol) y a la *p*-anisidina (1.5 mmol) como sustrato y reactivo modelos para probar la capacidad catalítica de los complejos de Pd quirales hacia la obtención de la correspondiente amina secundaria quiral por la ruta DARA. Inicialmente, las reacciones se realizaron con el complejo PdBr<sub>2</sub>[(*rac*)-BINAP], (**IIa**), empleando cloroformo como disolvente, H<sub>2</sub> y tamiz molecular 5Å a 70 °C por 24 h (Tabla 6.2). El tamiz molecular se utilizó para absorber moléculas de agua generadas en el medio de la reacción. Se utilizó un exceso de arilamina primaria precisamente para dirigir el equilibrio hacia la imina formada *in situ* que en presencia de H<sub>2</sub> reduciría a la amina secundaria deseada. Cabe recordar, que nuestros complejos de Pd presentan limitaciones de solubilidad con la mayoría de los disolventes orgánicos como THF, benceno, tolueno, AcOEt, entre otros, siendo únicamente solubles en acetona y en disolventes clorados como cloroformo y diclorometano. Por ello, se eligió al cloroformo en lugar del diclorometano por dos razones: uno, por el alto punto de ebullición que presenta y en segundo porque tanto los complejos como los sustratos en estudio son solubles en dicho disolvente. A continuación se analizan los resultados de acuerdo a la variable modificada en donde se describen las tendencias observadas y las probables causas de este comportamiento.



**Efecto de la presión parcial de H<sub>2</sub> y del tiempo de reacción.**

Los primeros parámetros que se estudiaron fueron la modificación de la presión parcial de H<sub>2</sub> y el tiempo de reacción. El aumento de la presión parcial de hidrógeno favorece la adición oxidante de dihidrógeno, H<sub>2</sub>, al complejo de paladio, lo cual es necesario para llevar a cabo la posterior reducción de la imina formada *in situ*, generando así la amina como producto principal. Así mismo al modificar estos dos parámetros, se podría esperar una cierta repercusión en la quimioselectividad de la reacción al poderse favorecer la reducción de la 2-heptanona al 2-heptanol racémico.

**Tabla 6.2.** DARA de la 2-heptanona con *p*-anisidina.<sup>a</sup>



Entrada	Presión H <sub>2</sub> (psi)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	100	24	NR <sup>c</sup>
2	400	24	Trazas
3	800	12	43
4	800	20	75
5	<b>800</b>	<b>24</b>	<b>98</b>
6	800	26	98
7	900	12	78
8	900	20	98
9	900	24	>99
10	1000	24	97

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol % de catalizador, 1.0 mmol 2-heptanona, 1.5 mmol *p*-anisidina, 150 mg de TM 5 Å, 10 mL CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub> a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Conversión determinada por CG-EM del producto crudo de la reacción. <sup>c</sup> NR = No hay reacción.

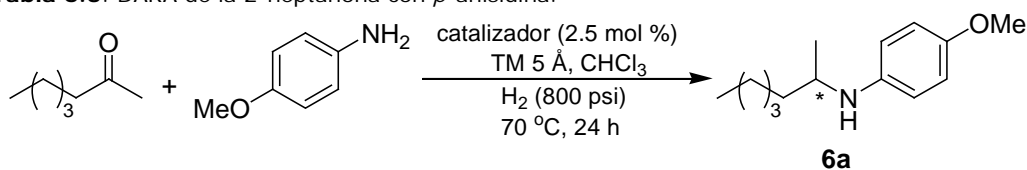
De los resultados mostrados en la Tabla 6.2, se puede decir que a una presión de H<sub>2</sub> de 100 psi y a un tiempo de 24 h, el complejo **IIa** se mostró inactivo, pues hubo una nula conversión hacia la amina aquiral deseada, detectándose por CG-EM una mayor proporción de los sustratos de partida y pequeñas trazas de la correspondiente imina (entrada 1). Al aumentar la presión a 400 psi y manteniendo el tiempo de reacción a 24 h, apenas si se logran detectar trazas de amina aquiral (entrada 2) observándose parte de la materia prima y la formación de una mayor proporción de imina (~42%). Aumentando la presión de H<sub>2</sub> al doble (800 psi) y siguiendo las reacciones a diferentes tiempos, se observó un incremento importante en la actividad catalítica de **IIc** (entradas 3-6) al detectarse por CG-EM altas conversiones de amina secundaria. Esta misma tendencia es observada para cuando se trabajan con 900 psi y con 12, 20 y 24 h de reacción, siendo las más favorables con estas dos últimas (entradas 8 y 9). Con presiones de hasta 1000 psi y a una t = 24 h se mantiene la excelente conversión hacia la amina secundaria (entrada 10). De hecho se puede deducir que a presiones altas y con tiempos de reacción largos hubo un efecto benéfico en la DARA siendo la presión parcial de H<sub>2</sub> adecuada de 800 psi y con un tiempo de reacción de 24 h. Es

importante mencionar que durante las mediciones por CG-EM del producto crudo de la reacción, no se detectó en ninguna de las entradas la formación de 2-heptanol, por lo que el catalizador de paladio siempre dirigió hacia la formación de la amina, lo cual es una importante ventaja del sistema catalítico de paladio propuesto en este trabajo.

**Efecto de los complejos quirales de Pd y de la temperatura de reacción.**

A continuación se describe el efecto de algunos de los complejos de paladio quirales empleados como precursores catalíticos en la DARA de la reacción modelo de 2-heptanona (1.0 mmol) con anilina (1.5 mmol). Para fines comparativos se incluye el resultado obtenido con el complejo aquiral  $\text{PdBr}_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **IIa** (Tabla 6.3).

**Tabla 6.3.** DARA de la 2-heptanona con *p*-anisidina.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador		Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	$\text{PdBr}_2[(rac)\text{-BINAP}]$	<b>IIa</b>	83	--
2	$\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$	<b>IIc</b>	81	76
3	$\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$	<b>IId</b>	43	17 <sup>d</sup>
4	$\text{PdBr}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$	<b>IIe</b>	55	77
5	$\text{PdBr}_2[(S,S)\text{-CHIRAPHOS}]$	<b>IIh</b>	45	14

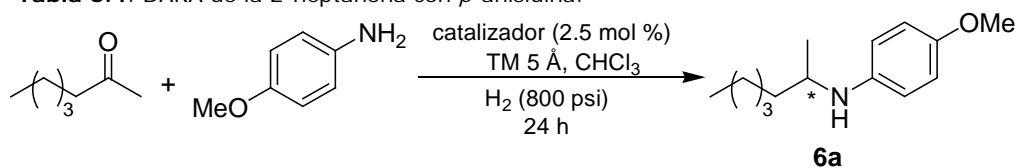
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol % de catalizador, 1.0 mmol 2-heptanona, 1.5 mmol *p*-anisidina, 150 mg de TM 5 Å, 10 mL  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{H}_2$  800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado.

<sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC. <sup>d</sup> Reacción realizada a temperatura ambiente.

Los resultados muestran que con los catalizadores **IIc** y **IIe** se obtiene a la amina **6a** con mejores enantioselectividades (entradas 2 y 4) pero en cuanto a la actividad es mejor **IIc**. La reacción catalizada por el complejo **IIh** resultó ser menos eficiente conduciendo a la formación del producto en bajo rendimiento y exhibiendo una pobre enantioselectividad (14% ee, entrada 5). Esta observación está acorde a nuestra hipótesis planteada con respecto al tamaño y flexibilidad del ligante (ángulo de mordida), factores importantes que influyen en la actividad y enantioselectividad. En las estructuras ORTEP de los complejos **IIc** y **IIh** que fueron descritas en el capítulo anterior, el ángulo de mordida P-Pd-P mostrado por ambos complejos son de 92.58(5)<sup>o</sup> y 86.05(5)<sup>o</sup> respectivamente, lo que indica que un ángulo de mordida grande y la flexibilidad exhibida por el ligante BINAP dentro del complejo juega un papel importante en la reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, el catalizador **IId** (contraparte de **IIc**) se muestra poco activo y enantioselectivo al dar la amina quiral con un 43% de rendimiento y un ee de sólo 17% (entrada 3). Por tanto un incremento en la temperatura mejoran notablemente estos dos aspectos.

En la mayoría de las síntesis reportadas en la literatura por medios catalíticos, generalmente, se suele encontrar que a bajas temperaturas de reacción causa una disminución en la velocidad de reacción acompañada por un aumento de la enantioselectividad. Sin embargo, al estudiar el efecto de este parámetro en la DARA modelo en un intervalo de temperatura de 20(t.a.)-80 °C (Tabla 6.4, entradas 1-5), encontramos todo lo contrario. La temperatura adecuada de trabajo podría estar entre 70 y 80 °C (entradas 4-5) ya que en ambos casos se obtienen resultados parecidos. Por tanto, para futuras reacciones de DARA se decidió trabajar a una T = 80 °C.

**Tabla 6.4.** DARA de la 2-heptanona con *p*-anisidina.<sup>a</sup>



Entrada	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	t. a.	43	17 <sup>d</sup>
2	30	47	25
3	40	52	49
4	70	81	76
5	80	80	77

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol % de PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], 1.0 mmol 2-heptanona, 1.5 mmol *p*-anisidina, 150 mg de TM 5 Å, 10 mL CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub> 800 psi por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC. <sup>d</sup> Dato tomado de la Tabla 6.3.

El efecto de la temperatura sobre la actividad se debe a un aumento en energía del sistema que permite alcanzar fácilmente los estados de transición de la reacción involucrada dentro del ciclo catalítico, aumentando la velocidad de reacción.

#### **Caracterización de la amina (-)-*N*-(4-metoxifenil)-[1-(metil)-hexil]amina, 6a.**

Este producto se obtuvo en forma de aceite amarillo después de haber sido purificado el producto crudo por cromatografía en columna empacada de sílica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo (99:1). El espectro de masas por IE mostró el ion molecular, [M<sup>+</sup>] en *m/z* 221. La alta resolución de IE calculada para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ON, 221.1780, se encontró 221.1775, lo cual es una prueba de la obtención de la amina quiral **6a**. En su espectro de IR se observó una banda ancha localizada en 3405 cm<sup>-1</sup>, característica de la vibración del enlace -NH. En el intervalo de 2959-2929 cm<sup>-1</sup> aparecen una serie de bandas asignados a los modos de vibración de los C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>. En cuanto al espectro de RMN-<sup>1</sup>H, a campos altos, se observa una señal triple en 0.89 ppm que integra para 3 protones asignado al grupo metilo acoplado a un -CH<sub>2</sub> de la cadena alquílica. Una señal doble en 1.14 ppm que igualmente integra para 3 protones, es asignado al metilo que está acoplado al fragmento -CH quiral mientras que en el intervalo de 1.28-1.57 ppm aparecen una serie de señales múltiples, todos ellos integrando para 8 protones corresponden a los grupos -CH<sub>2</sub>. En 2.99 ppm se ubica una señal ancha característica del grupo -NH. En tanto que, una señal séxtuple en 3.36 ppm y con una *J* = 7.7 Hz que integra para un protón, corresponde al

metino del fragmento quiral  $-\text{CHCH}_3$ . El sustituyente  $-\text{OMe}$  aparece en 3.74 ppm como una señal simple. Finalmente, en la región de aromáticos, aparecen dos señales dobles en 6.55 y 6.77 ppm integrando cada una para 2 protones ( $J = 8.7$  Hz). En cuanto al espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen todos los carbonos de la molécula siendo el más importante la señal en 49.5 ppm correspondiente al metino del fragmento quiral  $-\text{CHCH}_3$ . Los espectros de RMN y el HPLC que corroboran la asignación de la estructura de la amina quiral **6a** obtenida con el complejo  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$  se muestran en el *anexo experimental D*. Así mismo, en la sección experimental se describe los porcentajes de ee determinados por HPLC obtenidos con los demás complejos de paladio estudiados en esta sección.


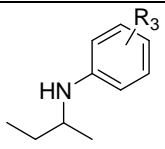
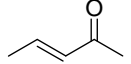
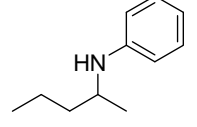
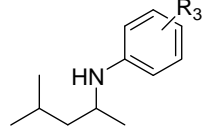
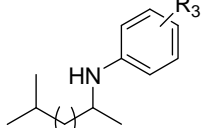
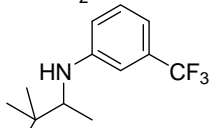
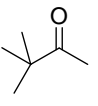
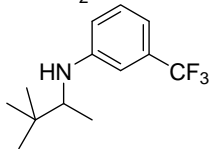
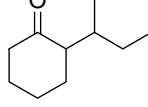
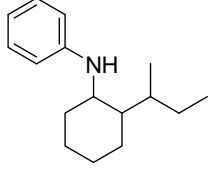
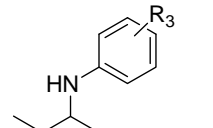
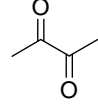
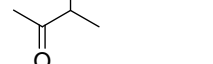
**Aplicación de los catalizadores *Iic* y *IId* en la DARA de una serie de cetonas alifáticas estructuralmente diferentes.**

Por la mejor enantioselectividad mostrada en la reacción modelo, se seleccionó al catalizador **Iic** (salvo algunos casos se utilizó su contraparte **IId**) para estudiar el alcance y las posibles limitaciones que la DARA podría presentar al investigar la reactividad de una serie de cetonas alifáticas con anilinas sustituidas. Todas las reacciones se realizaron en presencia de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del catalizador  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **Iic** y 800 psi de  $\text{H}_2$  a 70 °C. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 6.5.

**Tabla 6.5.** Aminación reductiva de diversas cetonas alifáticas.<sup>a</sup>

Entrada	Cetona	Amina	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>	Config.	
1		$R_3 =$ $p\text{-Me}$		<b>6b</b>	84	73	$(-)^g$
2		$m\text{-CF}_3$		<b>6c</b>	51	95	$(-)^g$
3		H		<b>6d</b>	68	49	$(+)^{d,g}$
4		$p\text{-Me}$		<b>6e</b>	51	95	$(-)^{e,g}$
5		H		<b>6f</b>	77	-- <sup>f</sup>	

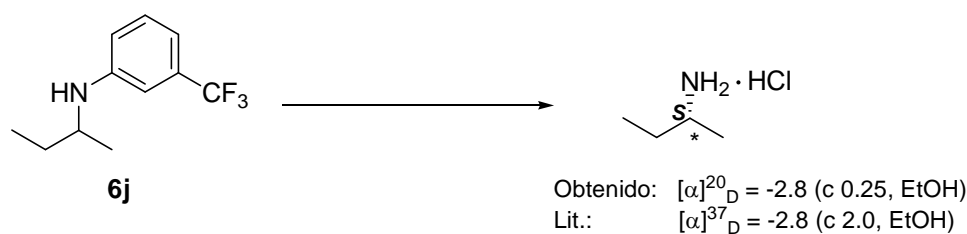
Tabla 6.5. (Continuación).

6		<i>p</i> -Me		<b>6g</b>	77	99	(-) <sup>e,g</sup>
7		<i>p</i> -Et		<b>6h</b>	87	92	(-) <sup>g</sup>
8		$\alpha$ -CF <sub>3</sub>		<b>6i</b>	76	82	(+) <sup>e,g</sup>
9		<i>m</i> -CF <sub>3</sub>		<b>6j</b>	71	75	(S) <sup>h</sup>
10		H		<b>6k</b>	78	10	(-) <sup>d,e,g</sup>
11		H		<b>6l</b>	83	51	(-) <sup>e,g</sup>
12		<i>p</i> -Me		<b>6m</b>	73	90	(-) <sup>e,g</sup>
13		<i>p</i> -Et		<b>6n</b>	80	83	(-) <sup>e,g</sup>
14		$\alpha$ -CF <sub>3</sub>		<b>6o</b>	71	82	(-) <sup>e,g</sup>
15		<i>m</i> -CF <sub>3</sub>		<b>6p</b>	74	96	(-) <sup>g</sup>
16		H		<b>6q</b>	80	53(de) 66(de)	(-) <sup>d,g,i</sup>
17		H		<b>6r</b>	85	20	(-) <sup>e,g</sup>
18		$\alpha$ -CF <sub>3</sub>		<b>6s</b>	83	2	(-) <sup>e,g</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% de **11c**, 1.0 mmol de cetona, 1.5 mmol de derivado de anilina, 150 mg de TM 5Å, 10 mL CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub> 800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC. <sup>d</sup> Los ee y ee fueron determinados por CG-EM. <sup>e</sup> Realizado con **11d**. <sup>f</sup> Realizado con **11a**. <sup>g</sup> Es el signo de la rotación óptica. <sup>h</sup> La configuración absoluta se determinó por comparación del signo de la rotación específica del correspondiente clorhidrato. <sup>i</sup> Corresponden a dos pares de diastereómeros.

De los resultados, se puede comentar que la actividad y la enantioselectividad mostrada en cada una de las entradas están notablemente influenciadas por el tipo de sustrato y por los sustituyentes presentes en la arilamina primaria. Así un aumento en la sustitución en el anillo aromático de la arilamina se incrementa la enantioselectividad teniendo un pequeño efecto en la reactividad. Las reacciones de 2-heptanona con *p*-toluidina y *m*-trifluoroanilina se obtuvieron las aminas quirales **6b** y **6c** en buenos rendimientos (entradas 1-2). La mejor enantioselectividad se observó cuando la *m*-trifluorometilanilina fue usada (95% ee). En el caso de la DARA de 3-

heptanona con anilina y *p*-toluidina, se sintetizan los productos deseados **6d** y **6e** con moderados ee (entradas 3-4). Un marcado efecto estereoquímico puede notarse con respecto a la posición del grupo carbonilo del sustrato si se compara los ee de **6b** y **6e** (entradas 1 y 4). Moléculas pequeñas como la 2-butanona, pueden sufrir una DARA con anilinas *o*-, *m*- y *p*- sustituidas con grupos donadores (-Me y -Et) y electroattractores (-CF<sub>3</sub>) generando los productos **6g-j** en buenos rendimientos (71-87%, entradas 6-9) y buenos ee, siendo el valor más alto de 99% (entrada 6). El orden de enantioselectividad observada en la reacción de la 2-butanona es el siguiente: *p*-Me > *p*-Et > *o*-CF<sub>3</sub> > *m*-CF<sub>3</sub>. La configuración absoluta de **6j**, que fue (*S*), se determinó únicamente por comparación del signo de la rotación específica reportado en la literatura<sup>30</sup> después de haber transformado la amina quiral a clorhidrato de la 2-butilamina (Esquema 6.9).



**Esquema 6.9.** Determinación de la configuración absoluta de la amina quiral **6j**.

Por otro lado, una de las limitaciones que presentó esta metodología fue el uso de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, la cual generó la amina **6k**, con una pobre enantioselectividad (10% ee, entrada entrada 10) acompañada de la reducción del doble enlace C=C. Cetonas alifáticas sustituidas en posiciones  $\beta$  y  $\gamma$  al grupo carbonilo también fueron susceptibles de transformarse a las aminas quirales **6l-o** con modestos a altos valores de ee (51-90%, entradas 11-14). La 3,3-dimetilbutanona, sustrato estéricamente impedido en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo, reacciona bien ante este sistema catalítico para dar la correspondiente amina quiral con una excelente enantioselectividad del 96% y con un rendimiento del 74% (entrada 15). Un caso interesante fue la DARA de 2-*sec*-butilciclohexanona utilizada en forma de mezcla de dos diastereoisómeros,<sup>9</sup> cuya reacción con anilina, se logra obtener la amina quiral **6q** con 3 centros estereogénicos y con excesos diastereoméricos de 53 y 66% respectivamente. Aquí se esperaría la formación de 4 pares de diastereoisómeros si se aplica la regla 2<sup>n</sup>, sin embargo al hacer el análisis de la mezcla de reacción sin purificar por CG-EM únicamente se detectaron 2 pares de diastereoisómeros con  $t_{\text{R}} = 55.7$  min (pico menor),  $t_{\text{R}} = 56.1$  min (pico mayor) y  $t_{\text{R}} = 57.5$  min (pico menor),  $t_{\text{R}} = 57.8$  min (pico mayor) respectivamente. Al purificar la amina por cromatografía en columna sobre sílica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo (99:1), la amina quiral **6q** presentó una  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.2^{\circ}$  a una concentración de 1.6 mg/mL, por tanto puede decirse que la reacción transcurre de forma diastereoselectiva. Así mismo, la confirmación de este hecho se evidenció cuando por separado, se llevaron a cabo las reacciones con los catalizadores **IIa** y **IIId**. El análisis

por CG-EM utilizando una columna aquiral, el sustrato original mostró dos picos con un ligero exceso diastereomérico del 10% a  $t_R = 26.7$  min (pico ligeramente mayor) y  $t_R = 26.8$  min (pico menor). Cuando éste es reductivamente aminada con el catalizador aquiral **IIa**, dos pares de diastereoisómeros de intensidades casi iguales fueron detectados (con una columna quiral) con  $t_R = 55.7$  min (pico mayor),  $t_R = 56.0$  min (pico mayor) y  $t_R = 57.5$  min (pico menor),  $t_R = 57.7$  min (pico menor) respectivamente y con una  $[\alpha]_D^{20} = 0$ . Cuando se empleó el catalizador **II d**, la amina quiral **6q** presenta excesos diastereoméricos de 57 y 69%, mostrando dos pares de diastereoisómeros con  $t_R = 55.7$  min (pico menor),  $t_R = 56.0$  min (pico mayor) y  $t_R = 57.6$  min (pico menor),  $t_R = 57.8$  min (pico mayor) y con una  $[\alpha]_D^{20} = +33.0^\circ$  a una concentración de 1.6 mg/mL. Tanto la intensidad de los picos del CG-EM como el signo de la rotación específica son totalmente opuestos al obtenido con el catalizador **IIc** (Ver cromatogramas en el anexo experimental **D**).

Finalmente, resultó interesante observar la *quimioselectividad* del sistema catalítico de paladio al utilizar 1,2-dicetonas alifáticas, cuyos grupos carbonilos adyacentes entre sí podrían ser susceptibles de sufrir una DARA, una doble DARA, o bien, una combinación de ambas para generar una mezcla de productos. Sin embargo, al hacer la reacción de la dicetona sencilla 2,3-butanodiona con anilina y con *o*-trifluorometilanilina, se obtuvieron en ambos casos los correspondientes productos monoaminados **6r** y **6s** con buenos rendimientos pero con excesos enantioméricos muy pobres (2 y 20% respectivamente, entradas 17-18).

Los datos espectroscópicos de EM, IR, RMN,  $[\alpha]$  y HPLC o CG-EM confirman cada una de las estructuras presentadas en la Tabla 6.5, (Ver caracterización en sección experimental, Cap. IX). A manera de ejemplo, se hace la descripción de las aminas quirales **6g** y **6q**. Los espectros de RMN, CG-EM y HPLC de estas aminas se encuentran en el Anexo Experimental **D**.

#### **Caracterización de la amina (-)-N-sec-butil-(p-tolil)amina, 6g.**

Este producto se obtuvo en forma de aceite amarillo con un 77% de rendimiento utilizando el complejo  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **II d**, como catalizador. La amina presentó una  $[\alpha]_D^{20} = -1.0^\circ$  (c 0.44,  $\text{CHCl}_3$ ). El espectro de masas por IE mostró el ion molecular,  $[\text{M}^+]$  en  $m/z$  163. En su espectro de IR se observó una banda ancha localizada en  $3399\text{ cm}^{-1}$ , característica de la vibración del enlace -NH. En el intervalo de  $2964\text{-}2924\text{ cm}^{-1}$  aparecen una serie de bandas asignados a los modos de vibración de los  $\text{C-H}_{\text{alifáticos-aromáticos}}$ . En cuanto al espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ , a campos altos, se observa una señal triple en 0.94 ppm ( $J = 7.4$  Hz), asignado a un grupo metilo que está acoplado a un  $-\text{CH}_2$  de la cadena alquímica. Una señal doble en 1.16 ppm ( $J = 6.3$  Hz) que igualmente integra para 3 protones, es asignado al metilo unido al fragmento -CH quiral mientras que en los intervalos 1.39-1.50 ppm y 1.55-1.64 ppm aparecen dos señales múltiples, donde cada una integra para un protón

‡ La sec-butilciclohexanona está disponible comercialmente en forma de mezcla diastereomérica.

corresponden a los hidrógenos no equivalentes del grupo  $-\text{CH}_2$ . El sustituyente metilo del anillo aromático aparece en 2.23 ppm como una señal simple. Una señal ancha característica del grupo  $-\text{NH}$  se ubica en 3.26 ppm. En tanto, una señal séxtuple en 3.36 ppm ( $J = 6.4$  Hz) que integra para un protón, corresponde al hidrógeno del fragmento quiral  $-\text{CHCH}_3$ . En la región aromática, aparecen dos señales dobles en 6.51 y 6.97 ppm integrando cada una para 2 protones ( $J = 8.4$  Hz). En cuanto al espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen todas las señales de los carbonos de la molécula siendo el más importante la señal en 50.1 ppm correspondiente al metino del fragmento quiral  $-\text{CHCH}_3$ . La DARA para obtener esta amina quiral, se tomó como reacción modelo para el estudio de los *efectos no lineales*, la cual se discutirá más adelante.

#### **Caracterización de la amina (-)-N-(fenil)-[2-sec-butilciclohexil]amina, 6q.**

La síntesis de esta amina se realizó con los 3 catalizadores **IIa**, **IIc** y **IIId**. Aquí se describe la caracterización del producto cuando la reacción se llevó a cabo con el catalizador **IIc**. Este producto se obtuvo con un rendimiento del 80% en forma de aceite transparente. El espectro de masas por IE mostró el ion molecular,  $[\text{M}^+]$  en  $m/z$  231. La EM de alta resolución confirmó el ion molecular propuesto para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$ ,  $[\text{M}^+]$  231.1987 y se encontró 231.1991. En el espectro de IR, una banda ancha localizada en  $3429\text{ cm}^{-1}$  es característica de la vibración del enlace  $-\text{NH}$ . En el intervalo de  $3051\text{-}2926\text{ cm}^{-1}$  aparecen una serie de bandas asignados a los modos de vibración de los  $\text{C-H}_{\text{alifáticos-aromáticos}}$ . El espectro de RMN- $^1\text{H}$  resultó complicado elucidarlo debido a que se detectaron dos diastereoisómeros con una relación 1:1, por lo que fue necesario realizar experimentos bidimensionales de COSY, NOESY y HSQC para poder asignar los protones y carbonos de cada diastereómero. A continuación se describe el primer diastereómero: Una señal triple en 0.79 ppm ( $J = 6.5$  Hz) es asignado al metilo que se encuentra acoplado a un  $-\text{CH}_2$  del sustituyente *sec*-butilo. Una señal doble en 0.87 ppm ( $J = 6.5$  Hz) que igualmente integra para 3 protones, es asignado al metilo unido al fragmento  $-\text{CH}$  de la cadena alquílica mientras que en los intervalos 1.08-1.55, 1.74-1.83 y 2.03-2.04 ppm aparecen 3 señales múltiples correspondientes a 11 protones del ciclohexilo y del metino de la cadena alifática. Una señal ancha característica del grupo  $-\text{NH}$  se ubica en 3.71 ppm. En tanto, una señal múltiple en 3.77 ppm que integra para un protón, corresponde al hidrógeno del nuevo fragmento quiral  $-\text{CHNH}$ . En la región aromática, una señal doble y dos señales triples dobleteados se observan en 6.58, 6.62 y 7.14 ppm ( $J = 7.5$  Hz) integrando cada una para 2, 1 y 2 protones respectivamente. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , aparecen todos los carbonos de la molécula siendo los más importantes las señales en 48.5, 45.1 y 35.4 ppm, los cuales corresponden a los metinos de los fragmentos quirales:  $-\text{CHNH}$ ,  $-\text{CHCH}$  y  $-\text{CHCH}_3$ .

La RMN- $^1\text{H}$  del segundo diastereómero presentó a campos altos, una señal triple en 0.82 ppm ( $J = 6.5$  Hz) pertenece al metilo acoplado al  $-\text{CH}_2$  (sustituyente *sec*-butilo). Una señal doble en 0.85 ppm ( $J = 6.5$  Hz), es asignado al metilo unido al fragmento  $-\text{CH}$  de la cadena alquílica mientras que en los intervalos 1.08-1.55, 1.74-1.83 y 2.00-2.02 ppm, una serie de señales múltiples



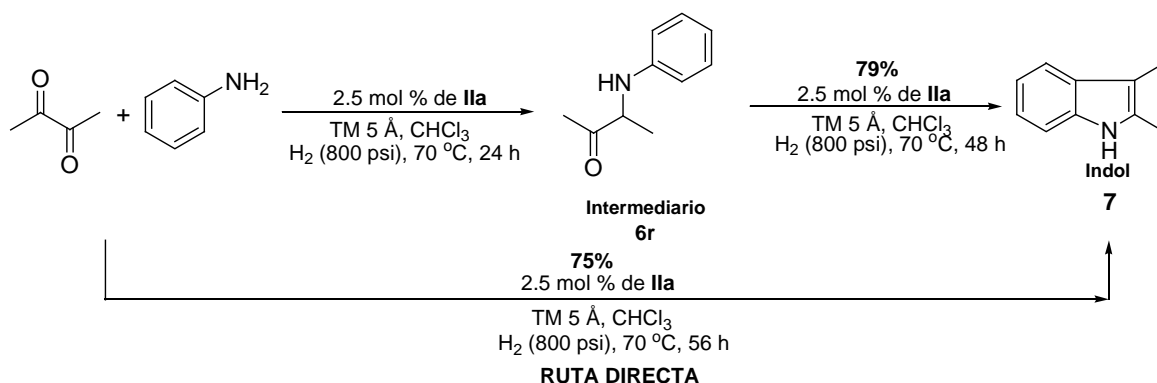
pertenecen a 11 protones del ciclohexilo y del metino de la cadena alifática. Al igual que en el primer diastereómero, mismos son los desplazamientos químicos mostrados para el grupo -NH, el nuevo fragmento quiral -CHNH y región aromática. En cuanto al espectro de RMN-<sup>13</sup>C, aparecen todos los carbonos de la molécula siendo los más importantes las señales en 48.3, 44.8 y 35.8 ppm, los cuales corresponden a los metinos de los fragmentos quirales: -CHNH, -CHCH y -CHCH<sub>3</sub>.

**Bondades mostradas por los complejos de paladio quirales en la DARA de cetonas alifáticas.**

Cuando los productos de reacción en crudo de las aminas de la Tabla 6.5 fueron analizados por CG-EM, se observó que el sistema catalítico de paladio no promueve la hidrogenación directa del compuesto carbonílico al correspondiente alcohol secundario a diferencia de los catalizadores de Rh e Ir, lo que la convierte en una excelente alternativa para preparar aminas secundarias quirales en un solo paso. Esta es la primera vez que se emplea un sistema catalítico de paladio en la DARA permitiendo transformar por primera vez cetonas alifáticas en aminas secundarias quirales con diferentes enantioselectividades. A excepción de la "catálisis cooperativa" (metal-organocatalizador) propuesta por Xiao,<sup>28</sup> hasta el momento del escrito de esta tesis, no hay otro procedimiento descrito en la literatura sobre la transformación de esta clase de sustratos por catálisis asimétrica empleando otros metales de transición. Esta situación parece corroborar la dependencia sobre la elección del metal adecuado, pues como se ha visto en los antecedentes, los catalizadores de Ir se muestran inactivos frente a estos sustratos o bien cuando se dispone de la correspondiente imina preformada.

**Síntesis de 2,3-dimetil-1H-indol a partir de la amina aquiral, 6r.**

Por otro lado, se encontró que un aumento en el tiempo de reacción (a 56 h), la reacción de 2,3-butanodiona con anilina empleando el catalizador aquiral **IIa** favorece la síntesis de 2,3-dimetil-indol de forma directa con un rendimiento aproximado del 75%, lo que indicaría que la amina secundaria aquiral formada *in situ* probablemente sea un intermediario clave para la obtención de dicho producto (Esquema 6.10).



Esquema 6.10. Obtención de 2,3-dimetil-indol.

Para corroborar esta evidencia, la amina aquiral **6r** previamente aislada y caracterizada fue sometida a una reacción de ciclización bajo las mismas condiciones de reacción manejadas en DARA, lográndose aislar el indol **7**, con un rendimiento del 79%. Este último valor es ligeramente mayor al obtenido por la ruta directa. Estos resultados son el único antecedente que se conoce hasta ahora en donde se puede acceder al menos a un derivado de indol a partir de 2,3-butanodiona por medio del sistema catalítico de paladio. Generalmente, los indoles son sintetizados a partir de hidrazonas y empleando reactivos en cantidades estequiométricas (*Ver espectros de RMN en anexo experimental D*).

La búsqueda de mejores condiciones de reacción con otra clase de ligantes P-dadores monodentados y bidentados aquirales para mejorar la conversión y el rendimiento del producto sobre esta reacción modelo y la generalización con otros derivados de 2,3-dionas sigue en proceso de investigación por nuestro grupo de trabajo. Sin embargo, se puede establecer como conclusión preeliminar que se ha podido dar una aplicación importante sobre la reactividad de una amina aquiral para la generación de otra molécula orgánica (indol).

#### **Caracterización de 2,3-dimetilindol.**

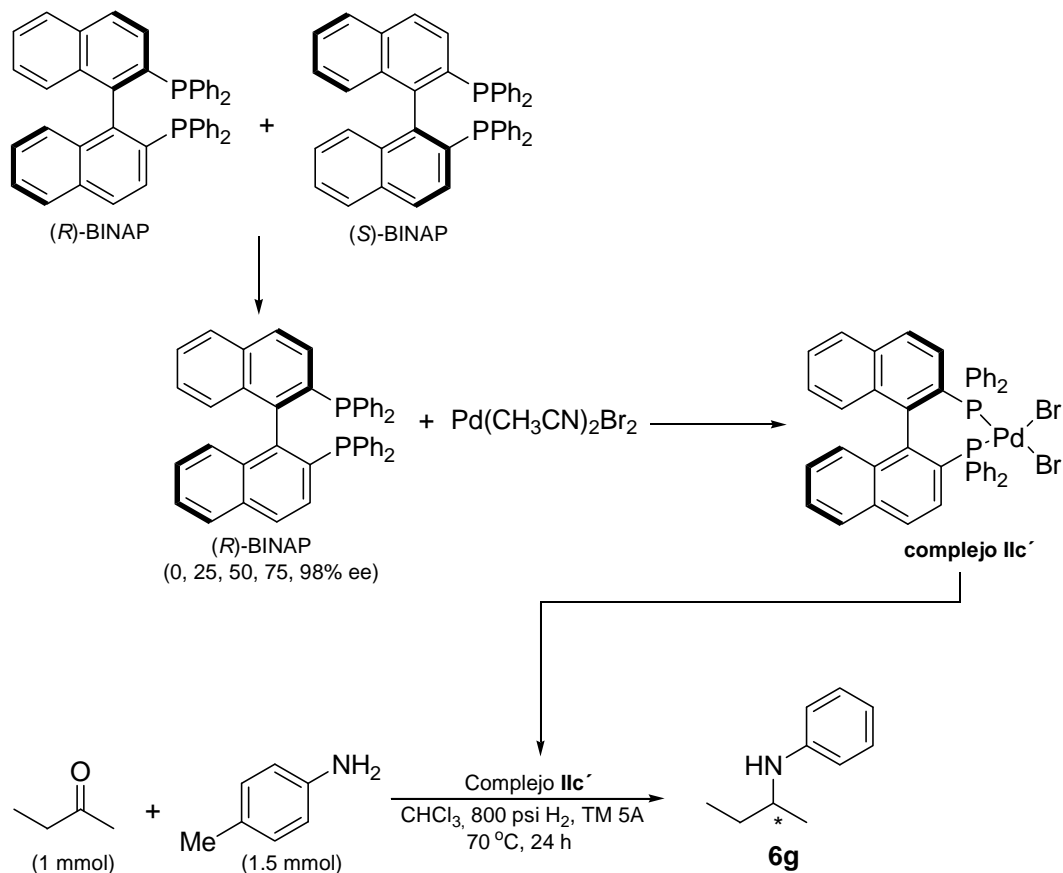
Este compuesto se obtuvo en forma de cristales de color blanco brillante cuyo espectro de masas por IE proporcionó el ion molecular,  $[M^+ - 1]$  en  $m/z$  144. El espectro de IR mostró en  $3397\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha perteneciente a la vibración del enlace -NH. En el intervalo de  $3052\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ , una serie de bandas corresponden a los enlaces C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub> y en  $1620\text{ cm}^{-1}$  una banda de intensidad fuerte es asignado al doble enlace C=C, grupos que corroboran la formación del indol. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se encontraron dos señales simples en 2.25 y 2.36 ppm pertenecientes a dos grupos metilo. En la región aromática, se observan una señal múltiple entre 7.08-7.16 ppm y dos señales dobles en 7.24 y 7.49 ppm, todos ellos pertenecientes a los 4 protones del anillo aromático. En 7.62 ppm se observó el protón de la amina (-NH). En cuanto al espectro de RMN-<sup>13</sup>C, todas las señales confirman aún más la estructura propuesta siendo las más importantes en 8.5, 11.6, 107.1 y 130.7 ppm correspondientes a dos grupos metilo y dos carbonos del doble enlace -C=C.

#### **6.4.1.2 Efectos no lineales de la DARA de 2-butanona con anilina.**

Como se puede observar en la Tabla 6.5, la amina quiral obtenida con mayor enantioselectividad fue la **6g** (99% ee). Esto abrió la posibilidad de efectuar un estudio sobre la posible existencia de efectos no lineales, **NLE** en la DARA modelo de 2-butanona con anilina para obtener la amina quiral **6g** con distinta pureza enantiomérica. Para ello, se prepararon una serie de complejos **11c** conteniendo al ligante (*R*)-BINAP de distinta pureza enantiomérica (0, 25, 50, 75 y 98% de ee), los cuales fueron usados para catalizar esta reacción modelo. Las condiciones de reacción

manejadas fueron las siguientes: 2-butanona (1 mmol) y anilina (1.5 mmol), 150 mg de tamiz molecular 5Å, 10 mL de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del complejo de Pd quiral **IIc**<sup>-</sup> e  $\text{H}_2$  800 psi a 70 °C por 24 h. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.6. Para fines comparativos se incluye el resultado cuando se efectuó la DARA con el catalizador **IIc** puro (entrada 5).

**Tabla 6.6.** Efectos no lineales sobre la DARA de 2-butanona con anilina empleando el complejo **IIc**<sup>-</sup> con diferente pureza enantiomérica.<sup>a</sup>



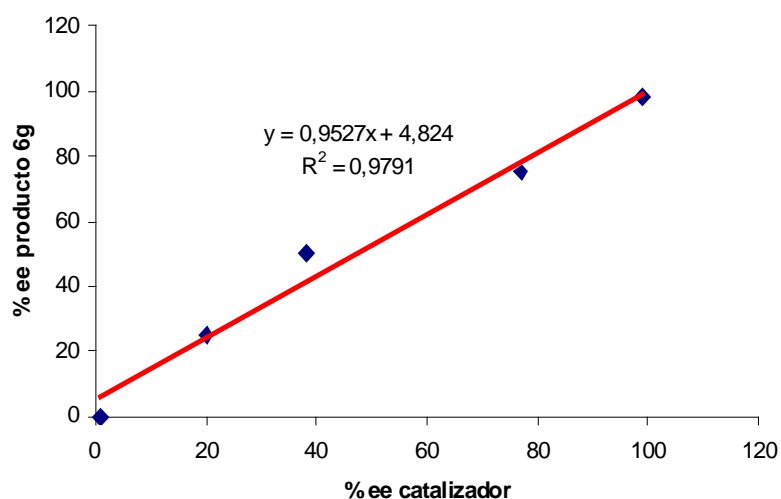
Entrada	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	% ee del complejo <b>IIc</b> <sup>-</sup>	% ee de la amina <b>6g</b> <sup>c</sup>
1	75	0	~1
2	76	25	20
3	75	50	38
4	77	75	77
5	77	98	99

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% de **IIc**<sup>-</sup>, 1.0 mmol de cetona, 1.5 mmol de derivado de anilina, 150 mg de TM 5A, 10 mL de  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{H}_2$  800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC.

La amina quiral **6g** se obtiene con rendimientos similares comparado con la reacción patrón (entradas 1-4 vs 5), por lo que la DARA no se ve afectada por el hecho de utilizar complejos **IIc**<sup>-</sup> parcialmente enantiopuros. En cambio, la enantioselectividad si se ve afectada, una disminución en

la enantio pureza del catalizador hay una ligera disminución en el exceso enantiomérico del producto quiral deseado.

Al hacer la gráfica de ee del complejo **IIc** vs ee de la amina quiral **6g**, se observó un comportamiento lineal con una  $R^2 = 0.9791$ , lo cual indica la *no existencia de efectos no lineales* en la DARA modelo (Figura 6.1). La linealidad vista en estos resultados sugiere el carácter monomérico de los complejos de paladio involucrados dentro del ciclo catalítico. Cabe recordar que para que haya un *efecto no lineal positivo* (amplificación asimétrica) o un *efecto no lineal negativo* deben estar implicadas especies diastereoméricas diferentes, los cuales estarán en competición dentro del seno de la reacción ya sea para aumentar o disminuir el ee del producto.



**Figura 6.1.** Gráfica de NLE de la DARA de 2-butanona con anilina catalizada por el complejo **IIc** de distinta pureza enantiomérica.

#### 6.4.2 DARA de arilcetonas.

La **DARA** de algunas arilcetonas con derivados de anilina empleando los distintos catalizadores de paladio (Tabla 6.7), condujo a la formación de las correspondientes arilaminas secundarias quirales **8a–8d** con rendimientos moderados (53-67%) y excesos enantioméricos modestos (34-43%) en comparación con las cetonas alifáticas. Todas las reacciones se realizaron en presencia de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del complejo de paladio y 800 psi de  $\text{H}_2$  a 70 °C. La arilcetona más sencilla fue transformada a la amina quiral **8a** con una enantioselectividad del 43% (entrada 1). Este resultado es superior a los valores de ee obtenidos con el resto de las arilcetonas sustituidas. Cuando el grupo alquilo de la arilcetona cambia de -Me a -Et, la enantioselectividad no sufre grandes cambios pero sí en el rendimiento químico que disminuyó un 8% (entradas 3 y 5).

Tabla 6.7. DARA de diversas arilcetonas.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee(%) <sup>c</sup>	Config. <sup>d</sup>
1	<b>I Ic</b>	H	Me	H	<b>8a</b>	64	43	( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
2	<b>I Id</b>	<i>p</i> -Me	Me	<i>p</i> -Me	<b>8b</b>	67	38	(+) <sup>e</sup>
3	<b>I Ie</b>	H	Me	<i>p</i> -OMe	<b>8c</b>	65	35	( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
4	<b>I Ic</b>	<i>p</i> -Me	Me	<i>p</i> -OMe	<b>8d</b>	53	38	(+) <sup>e</sup>
5	<b>I Ie</b>	H	Et	<i>p</i> -OMe	<b>8e</b>	57	34	(+) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% catalizador, 1.0 mmol de cetona aromática, 1.5 mmol de derivado de anilina, 150 mg de TM 5 Å, 10 mL de CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub> 800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC. <sup>d</sup> La configuración absoluta fue asignada por comparación del signo de la rotación específica reportada en la literatura. <sup>e</sup> Es el signo de la rotación específica.

La asignación de la configuración absoluta de las aminas quirales **8a** y **8c** (entradas 1 y 3) se realizó por comparación del signo de la rotación específica reportada en la literatura cuando estos mismos productos fueron aislados por *aminación reductiva asimétrica indirecta* (IARA) de las correspondientes arilaminas previamente aisladas.<sup>31</sup>

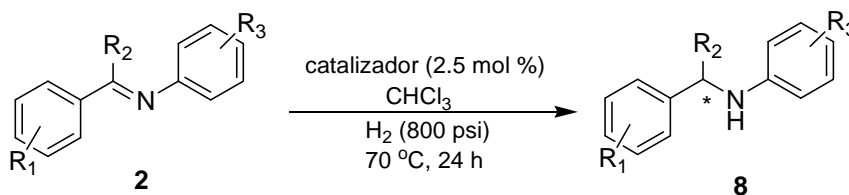
#### Caracterización de (*R*)-(-)-[1-(fenil)etil]anilina, **8a**.

Todas las arilaminas quirales reportadas en la Tabla 6.7 son aceites de color amarillo solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos como: hexano, AcOEt, acetona, diclorometano, cloroformo, THF, benceno, etc. Así mismo, todas presentaron una rotación específica diferente de cero,  $[\alpha] \neq 0$ . A continuación se describe la caracterización de la amina **8a**, cuyo espectro de masas de IE proporcionó el ion molecular,  $[M^+]$ , en  $m/z$  197, así como el pico base correspondiente al fragmento  $[M^+ - CH_3]$  en  $m/z$  182. En su espectro de IR se observó una banda ancha en  $3410\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a la vibración del enlace -NH. En cuanto al espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa una señal doble en 1.54 ppm ( $J = 7.0\text{ Hz}$ ), asignado al metilo que encuentra unido al fragmento -CH quiral mientras que en los intervalos 1.39-1.50 ppm y 1.55-1.64 ppm aparecen dos señales múltiples, donde cada una integra para un protón corresponden a los hidrógenos no equivalentes del grupo -CH<sub>2</sub>. Una señal ancha característica del grupo -NH se ubica en 4.04 ppm. En tanto, una señal cuádruple en 3.36 ppm ( $J = 6.6\text{ Hz}$ ) corresponde al hidrógeno del fragmento quiral -CHCH<sub>3</sub>. En la región aromática, aparecen señales doble, una triple, doble de doble y un múltiple en 6.53, 6.66, 7.11 y 7.21-7.40 ppm todos pertenecientes a 10 protones de los anillos aromáticos. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparecen todas las señales de los carbonos de la molécula siendo el más importante la señal en 53.4 ppm correspondiente al metino del fragmento quiral -CHCH<sub>3</sub>.

### 6.4.3 Comparación: DARA de arilcetonas vs IARA de cetiminas aromáticas preformadas.

Para facilitar la comprensión y el alcance de los resultados obtenidos en este capítulo y teniendo en cuenta que los rendimientos químicos y enantioselectividades mostradas en la DARA fueron relativamente modestos, se diseñó una segunda serie de experimentos para llevar a cabo la IARA de arilcetiminas previamente aisladas y caracterizadas (*Ver Capítulo III*) con la finalidad de correlacionar la actividad catalítica de los mismos complejos de paladio quirales utilizados en DARA. Así pues, la IARA se realizó en presencia de CHCl<sub>3</sub>, 2.5 mol % del complejo quiral de paladio y 800 psi de H<sub>2</sub> a 70 °C (Tabla 6.8).

**Tabla 6.8.** IARA de diversas cetiminas aromáticas.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee(%) <sup>c</sup>	Config. <sup>d</sup>
1	<b>IIc</b>	H	Me	H	<b>8a</b>	76	45	( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
2	<b>IIId</b>	<i>p</i> -Me	Me	<i>p</i> -Me	<b>8b</b>	77	35	(+) <sup>e</sup>
3	<b>IIe</b>	H	Me	<i>p</i> -OMe	<b>8c</b>	81	37	( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
4	<b>IIc</b>	<i>p</i> -Me	Me	<i>p</i> -OMe	<b>8d</b>	73	38	(+) <sup>e</sup>
5	<b>IIe</b>	H	Et	<i>p</i> -OMe	<b>8e</b>	63	34	(+) <sup>e</sup>
6	<b>IIIf</b>	H	Me	<i>p</i> -Me	<b>8f</b>	78	25	(-) <sup>e</sup>
7	<b>IIc</b>	H	Bu	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<b>8g</b>	NR	--	----

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% catalizador, 1.0 mmol de arilcetimina, 10 mL CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>, 800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC. <sup>d</sup> La configuración absoluta fue asignada por comparación del signo de la rotación específica reportada en la literatura. <sup>e</sup> Es el signo de la rotación específica.

Como puede verse en los resultados, las enantioselectividades producidas a través de esta ruta son igualmente moderados pero ligeramente mayores para el caso de las aminas **8a** y **8c** (entradas 1 y 3) con excepción del compuesto **8b**, cuya enantioselectividad fue menor al encontrado en la DARA (entrada 2). En cambio, las enantioselectividades observadas en las aminas quirales **8d** y **8e** fueron los mismos a los obtenidos en la DARA (entradas 4 y 5). La amina quiral **8f** fue sintetizada con una pobre enantioselectividad (entrada 6). Cuando en la arilcetimina el grupo alquilo cambió de -Me a -Bu, la IARA no se llevó a cabo, ya que se recupera la mayor parte de materia prima (arilimina). La explicación de este hecho solamente puede encontrarse en impedimentos estéricos ante el incremento en el número de carbonos de la cadena alquílica que impide que el complejo [Pd]\*-H ataque al doble enlace de la arilimina (entrada 7). En base a estos resultados y a los obtenidos por la DARA, se llegaron a los siguientes comentarios:

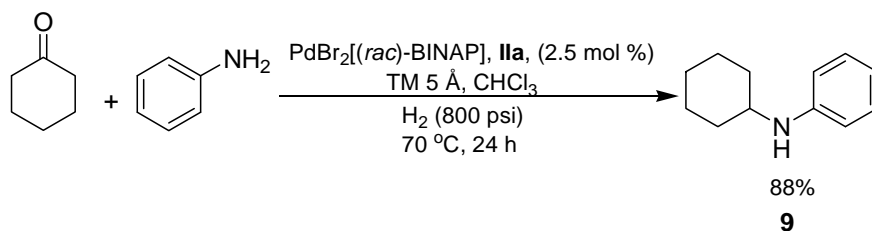
- ❑ No hay una correlación en los valores de inducción asimétrica entre la DARA e IARA, salvo algunas excepciones en donde los ee coinciden.
- ❑ La reacción a través de la IARA produce una mejora en el rendimiento de la reacción (~10%).
- ❑ Si bien está justificado aquellos casos en que se conoce o se prevé la dificultad de uno de los reactivos para reaccionar, o bien cuando es posible aislar los intermediarios ariliminas estables pareciera que la IARA es preferible sobre la DARA. Sin embargo, esta aproximación implica un paso adicional que es el aislamiento y purificación del sustrato íminico que desde el punto de vista de economía atómica sería menos eficiente, además de laboriosa.
- ❑ La DARA presenta la ventaja de poder acceder a aminas quirales sobre todo cuando los intermediarios imina no son estables, tal es el caso de iminas en cuyos esqueletos poseen fragmentos alifáticos-aromáticos, los cuales están documentados en la literatura.<sup>9</sup>

Finalmente, la DARA abre posibilidades de seguir modulando propiedades de centros metálicos y ligantes quirales (coordinación P/P, P/N y N/N) para hacer sistemas catalíticos más versátiles para transformar esta clase de sustratos carbonílicos con mejores rendimientos y sobre todo con altas enantioselectividades.

#### 6.4.4 DRA y DARA de cicloalquilcetonas.

##### 6.4.4.1 DRA de cicloalquilcetonas no proquirales.

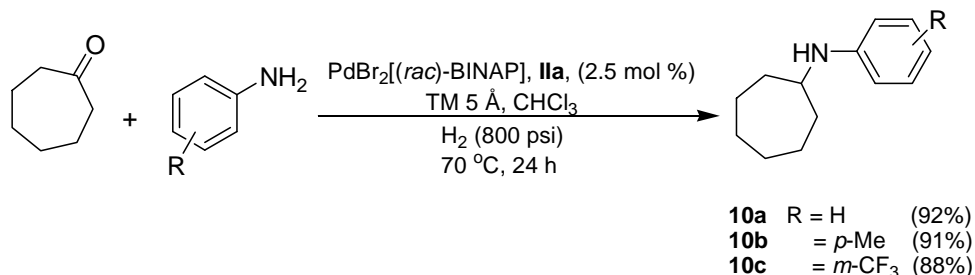
A la vista de los resultados obtenidos, se consideró oportuno emplear otra clase de sustratos como las cicloalquil cetonas con y sin sustitución para completar la viabilidad que el sistema catalítico de paladio pueda promover. El primer ejemplo realizado fue la DRA de ciclohexanona con anilina, en la cual se accedió sin ningún problema a la ciclohexilánilina aquiral, **9**, con un rendimiento del 88% cuya caracterización corresponde a lo reportado en la literatura (Esquema 6.11). Las condiciones empleadas para llevar a cabo la reacción fueron: ciclohexanona (1.0 mmol) y anilina (1.5 mmol) en presencia de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del complejo aquiral **IIa**, TM 5 Å y 800 psi de  $\text{H}_2$  a 70 °C.



Esquema 6.11. DRA de la ciclohexanona.

<sup>9</sup> La razón de esta inestabilidad se debe a que algunos compuestos imínicos son volátiles haciendo que su manejo sea difícil. Ver referencia 22(f).

Paralelamente, la DRA de la cicloheptanona con anilina, *p*-toluidina y *m*-trifluorometilanilina, condujo a la aminas secundarias aquirales **10a-c** con excelentes rendimientos (Esquema 6.12). El orden de actividad observada es el siguiente H > *p*-Me > *m*-CF<sub>3</sub>.



Esquema 6.12. DRA de la cicloheptanona con derivados de anilina.

#### Caracterización de *N*-(*p*-trifluorometilfenil)-cicloheptilamina, **10c**.

Las cicloalquilaminas aquirales **9** y **10a-c** descritas en los Esquemas 6.12 y 6.13 respectivamente, son aceites transparentes solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos como: hexano, AcOEt, acetona, diclorometano, cloroformo, THF, benceno, etc. A continuación se describe la caracterización de la amina aquiral **10c**, cuyo espectro de masas de IE proporcionó el ion molecular, [M<sup>+</sup>], en *m/z* 257, así como el pico base correspondiente al fragmento [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], en *m/z* 200. En el espectro de IR se observó una banda ancha en 3425 cm<sup>-1</sup> perteneciente a la vibración del enlace -NH mientras que en el intervalo de 2929-2867 cm<sup>-1</sup>, una serie de bandas corresponden a los enlaces C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>. En cuanto al espectro de RMN-<sup>1</sup>H, se observa en los intervalos de 1.50-1.74 ppm y 1.97-2.05 ppm dos señales múltiples, asignado a 12 protones de los metilenos (-CH<sub>2</sub>) del anillo cicloheptilo, mientras que en el intervalo de 3.46-3.53 ppm, una señal múltiple corresponde al hidrógeno del fragmento aquiral -CHNH. Una señal ancha característica del grupo -NH se ubica en 3.84 ppm. En la región aromática, aparecen señales doble de doble, simple, doble y triple en 6.68, 6.66, 6.91 y 7.25 ppm todos pertenecientes a 4 protones aromáticos. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparecen todas los carbonos de la molécula, siendo las más importantes los carbonos acoplados a flúor, los cuales se mostraron en forma de: una señal cuádruple en 131.6 ppm (*J* = 32.4 Hz), una señal doble en 124.5 ppm (*J* = 272.2 Hz), dos señales cuádruples con la misma constante de acoplamiento en 124.5 y 113.1 ppm (*J* = 3.4 Hz), además otra señal importante se ubica en 53.6 ppm correspondiente al metino del fragmento aquiral -CHNH.

#### 6.4.4.2 DARA de cicloalquilcetonas sustituidas.

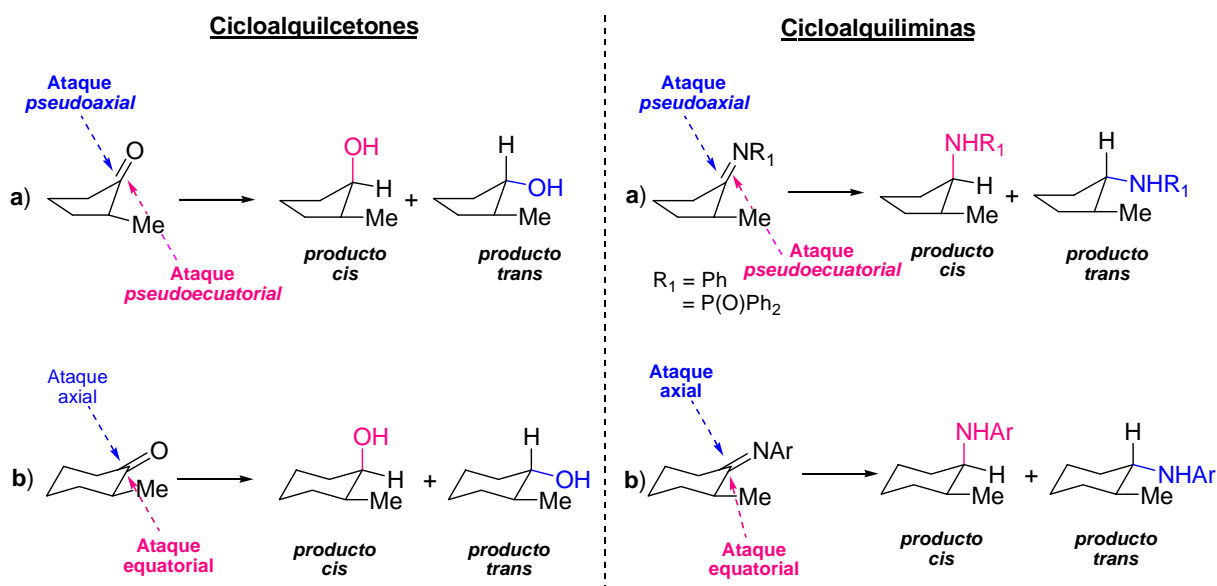
Como se ha visto en el punto 6.4.4.1, la DRA de cicloalquilcetonas "simples" generan sin ningún problema a las aminas aquirales **9** y **10**. Sin embargo, cuando la cicloalquilcetona está monosustituida ya sea en posición 2- o 3-, la probabilidad de que un reactivo reaccione por cada una de las dos caras del grupo carbonilo no es la misma. El impedimento estérico ejercido por el sustituyente aunado a la estructura del catalizador empleado hace que la reacción por una de estas



caras esté mayormente favorecida y el resultado sea una mezcla de diastereoisómeros en proporciones diferentes.

**Analogía en la estereoselectividad: IRA de 2-cicloalquilcetonas vs IRA de cicloalquiliminas sustituidas.**

En la literatura se puede encontrar pocos reportes relacionados con algunos aspectos concernientes a la estereoselectividad sobre la IRA de 2-metilcicloalquilcetonas y 2- metilcicloalquiliminas en donde ambos tipos de reacción han sido correlacionados con un comportamiento similar frente a un mismo agente reductor aquiral (generalmente hidruros). Los factores que condicionan la distinción entre las caras diastereofaciales en esta clase de sustratos para favorecer la formación mayoritaria de un diastereómero de otro (*cis/trans*) dependerán en gran medida de la voluminosidad del agente reductor empleado en la reacción (Figura 6.2).<sup>32</sup> Así, en la IRA 2-metilciclopentanona y 2-metilciclohexanona, agentes reductores voluminosos favorecen la aproximación al grupo carbonilo vía una trayectoria ecuatorial, resultando la formación del producto axial, mientras que agentes reductores “pequeños” prefieren un acercamiento vía una trayectoria axial conduciendo al producto ecuatorial.<sup>32</sup> Un comportamiento similar se ha observado en la IRA de enlaces C=N de cicloalquiliminas, agentes reductores “pequeños” (LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub> y NaBH<sub>3</sub>CN) preferentemente se aproximan del lado axial para dar las cicloalquilaminas ecuatoriales (*trans*) y agentes reductores voluminosos (como los trialquilborohidruros, éster de Hantzsch y dialquilcianoborohidruros) prefieren atacar ecuatorialmente para dar productos axiales (*cis*).<sup>33</sup>



**Figura 6.2.** Ataques diastereofaciales para originar alcoholes y aminas secundarias aquirales: **a)** 2-metilciclopentanona o 2-ciclopentilimina y **b)** 2-metilciclohexanona y 2-metilciclohexilimina.

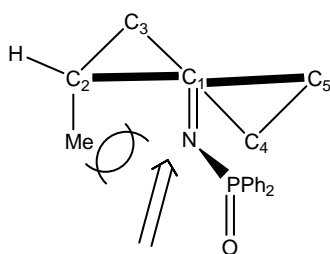
⇒ En la literatura son más los reportes sobre la IRA de ciclohexanonas sustituidas que de ciclopentanonas sustituidas o cicloalquiliminas.

Bajo las características de la voluminosidad del agente reductor, no significa que tenga que ser una regla general para predecir la formación de un diastereómero dado. Aunado a esta característica, en algunos casos se ha documentado que el disolvente juega también un papel importante para favorecer la formación mayoritaria de un diastereómero de otro que no necesariamente tenga que favorecerse el diastereómero esperado. Adicionalmente, en la reducción de 2-cicloalquiliminas con hidruros, además de los factores antes descritos, otro parámetro que interviene de manera importante es el factor estérico propia de la molécula (*tensión alílica*), al presentarse una interacción del sustituyente alquilo con el grupo unido al fragmento imino.

**Explicación sobre la diastereoselectividad en 2-cicloalquiliminas.**

**2-metilciclopentiliminas:**

En el anillo de cinco miembros existen dos conformaciones preferidas para evitar eclipsamientos C-H: *media silla* y *sobre*, con el grupo metilo en la posición ecuatorial. En la IRA de algunos derivados de *N*-difenilfosfinilciclopentiliminas,<sup>34</sup> se ha encontrado que la formación preferente del diastereómero *cis* es debida a la tensión alílica 1,3 en el ion iminio. Aquí, el grupo metilo que originalmente se encuentra ubicada en la posición ecuatorial adopta una orientación pseudoaxial bloqueando la aproximación del agente reductor y forzando el ataque por la cara opuesta al grupo metilo (Figura 6.3). Mientras que la formación del diastereómero *trans* se ve favorecida por el ataque del agente reductor “pequeño” (como el NaBH<sub>4</sub>) del mismo lado en que se encuentra el grupo metilo. La naturaleza de esta influencia no está bien definida, ya que se ha sugerido que el menor impedimento estérico ofrecido por el grupo metilo pseudoaxial, que la forma de los orbitales frontera y otras consideraciones electrónicas son las responsables para originar el diastereómero *trans*.

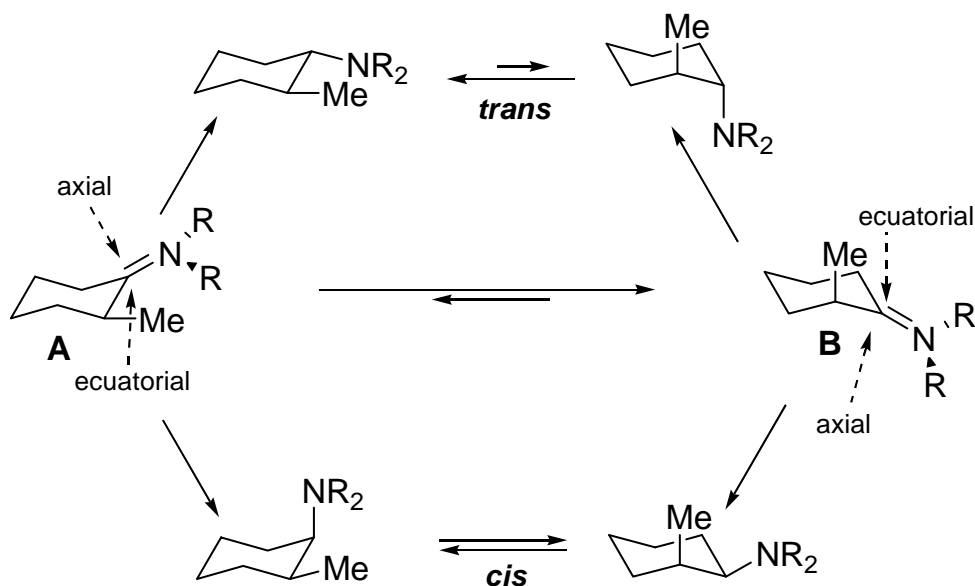


**Figura 6.3.** Conformación preferida en el ataque de un agente reductor voluminoso a un derivado de 2-metilciclopentilimina para originar el diastereómero *cis*.

**2-metilciclohexiliminas:**

En el anillo de seis miembros existe una conformación preferida para evitar eclipsamientos C-H: la *silla* (conformación de menor energía). Ha quedado establecido que el impedimento estérico provocado por los hidrógenos axiales en C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub> favorecen preferentemente el ataque de un agente reductor desde el lado ecuatorial. Sin embargo, otros factores pueden conducir a una preferencia

por el ataque axial (Figura 6.4) y uno de ellos es el incremento de las interacciones estéricas entre el grupo metilo con algún sustituyente del fragmento imino (*tensión alílica 1,3*). Considerando que el conformero **A** está en equilibrio con el conformero **B**, el agente reductor “voluminoso” podría favorecer la formación del diastereómero *cis* mediante una combinación del ataque ecuatorial en **A** y/o un acercamiento axial en **B**. Sobre esta aseveración, Hutchins<sup>34</sup> sugiere que el grupo metilo en posición 2-axial de la estructura B retarda el ataque ecuatorial forzando el ataque axial. Sin embargo, el acercamiento ecuatorial de **A** es considerablemente más rápido que el ataque axial B. El ataque con agentes reductores “pequeños” el proceso para favorecer el diastereómero *trans*, es contrario a lo descrito para el diastereómero *cis*.



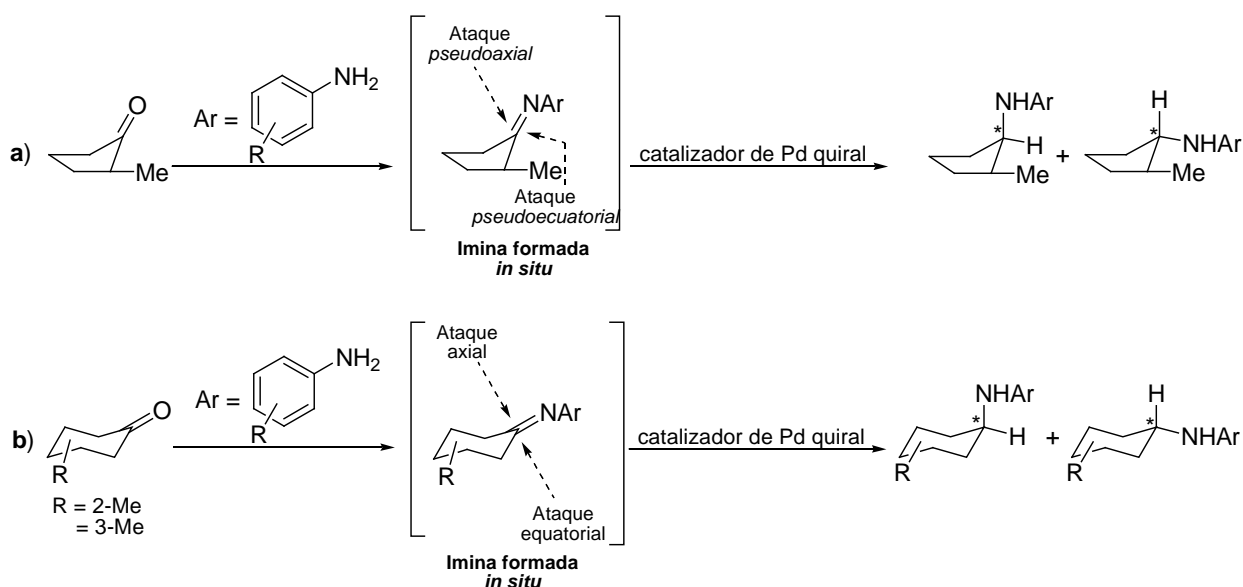
**Figura 6.3.** Conformaciones que indican los ataques de un agente reductor en un derivado ciclohexilimina.

A pesar de los buenos resultados alcanzados para favorecer el diastereómero *cis* o *trans* en la IRA de ciclopentiliminas y ciclohexilaminas, éste no ha sido objeto de un estudio sistemático que posibilite la obtención de estas aminas de manera enantioselectiva.

**Planteamiento para llevar a cabo la DARA de 2-metilcicloalquilcetonas y 3-metilcicloalquilcetonas.**

Con el fin de llevar a cabo un análisis sistemático que permitiese realizar la DARA de 2-metilciclopentanona, 2-metilciclohexanona y (*R*)-3-metilciclohexanona, parecería razonable estudiar en principio algunos factores que posibiliten o dificulten la formación de la cicloalquilamina secundaria quiral como: la selección del complejo de paladio quiral adecuado, presión de H<sub>2</sub> y temperatura. Aquí es de esperarse que el sistema catalítico de paladio muestre un comportamiento diastereo- y enantioselectivo dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros *cis/trans* de la amina

secundaria y con excesos enantioméricos importantes en el producto mayoritario dada la generación del nuevo centro quiral  $-C^*HNHAr$ . (Figura 6.3).<sup>9</sup> La dirección preferida en el ataque sobre la cicloalquilimina formada *in situ* (*cis/trans* o axial/equatorial) dependerá de la estructura molecular del complejo de Pd, además del ambiente estérico en torno al grupo carbonilo (sustituyentes).



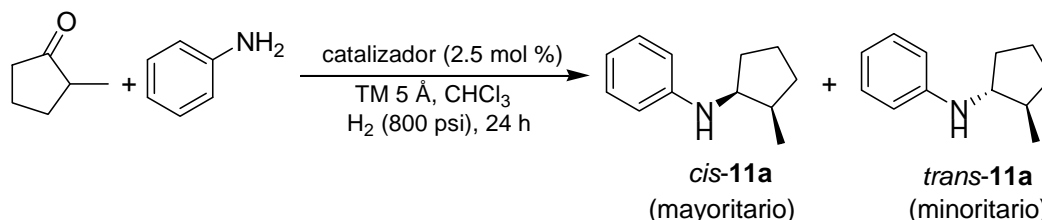
**Figura 6.3.** Ataque diastereofacial en cicloalquiliminas preformadas *in situ* para originar las aminas secundarias quirales: **a)** derivados de ciclopentanona y **b)** derivados de ciclohexanona.

#### 6.4.4.2.1 DARA de 2-metilciclopentanona.

##### *Efecto del catalizador y de la temperatura.*

En una primera fase se exploró la actividad catalítica de los complejos de paladio quirales a diferentes temperaturas de trabajo sobre la reacción modelo de 2-metil-ciclopentanona con anilina. Así mismo, se comparó la actividad con un catalizador heterogéneo Pd/C. Las condiciones empleadas para llevar a cabo la reacción fueron: 2-metilciclopentanona (1.0 mmol) y anilina (1.5 mmol) en presencia de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del complejo aquiral de paladio **IIa**, TM 5 Å y 800 psi de  $\text{H}_2$  a 70 °C. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.9. La transformación de este sustrato cíclico a través de la DARA no existe informes en la literatura, lo que es de destacar que esta es la primera vez que se analiza su reactividad por catálisis asimétrica.

<sup>9</sup> Con excepción de un reporte existente mediante la organocatálisis, en ningún caso se ha intentado utilizar un

**Tabla 6.9.** DARA de 2-metilciclopentanona con anilina.<sup>a</sup>


Entrada	Catalizador	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	Rel. Diast. <i>cis/trans</i> (%) <sup>c</sup>	ee(%) <sup>d</sup> (signo) <sup>e</sup>
1	Sin catalizador	80	0	0	0
2	Pd/C	80	77	62/38	0
3	PdCl <sub>2</sub> [( <i>R</i> )-BINAP] ( <b>IIb</b> )	80	87	92/8	92(+)
4	PdBr <sub>2</sub> [( <i>R</i> )-BINAP] ( <b>IIc</b> )	ta	70	85/15	78(+)
5		60	87	90/10	80(+)
6		80	90	96/4	96(+)
7		100	90	95/5	91(+)
8	PdBr <sub>2</sub> [( <i>R</i> )-Tol-BINAP] ( <b>IIf</b> )	80	81	95/5	89(+)
9	PdBr <sub>2</sub> [( <i>S,S</i> )-CHIRAPHOS] ( <b>IIh</b> )	80	82	95/5	96(+)
10	PdBr <sub>2</sub> [( <i>R</i> )-P <sup>^</sup> N] ( <b>IIi</b> )	80	63	97/3	87(-)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% catalizador, 1.0 mmol de 2-metilciclopentanona, 1.5 mmol de anilina, 150 mg de TM 5Å, 10 mL CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub> 800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado de **13a**. <sup>c</sup> La relación diastereoselectiva fue determinada por RMN-<sup>1</sup>H o CG-M del producto crudo de la reacción. <sup>d</sup> Los ee corresponden al producto mayoritario *cis-10a* y fueron determinados por CG-EM utilizando una columna quiral ciclodex-β. <sup>e</sup> Es el signo de la rotación óptica observada.

En ausencia de catalizador, la reacción no procede, únicamente se detectan por CG-EM los sustratos de partida y trazas de la respectiva imina formada *in situ* a las condiciones de reacción empleadas (entrada 1). En presencia de los catalizadores de paladio, se encontró un comportamiento diastereoselectivo  $\pi$ -facial elevado, proporcionando en todos los casos la amina mayoritaria *cis-11a* (entradas 2-10). Probablemente esta preferencia se debe a un ataque pseudoecuatorial del complejo [Pd]\*-H al intermediario imina, generado *in situ*. Con el catalizador heterogéneo Pd/C, la diastereoselectividad fue muy baja comparada con los catalizadores homogéneos, detectándose los dos diastereoisómeros *cis/trans* en una proporción 62/38 favoreciendo preferentemente el producto *cis* (entrada 2).<sup>38</sup> Así mismo, altos rendimientos y ee´s fueron obtenidos con los catalizadores quirales conteniendo ligantes bidentados quirales de coordinación P/P (entradas 3-9). Con el catalizador quiral **IIb**, la amina quiral *cis-11a* se obtiene con una excelente enantioselectividad (92% ee) y un buen rendimiento (entrada 3).

Cabe destacar que a temperatura ambiente, el complejo quiral **IIc**, completa la reacción en un tiempo de reacción de 24 h, proporcionando un rendimiento del 70% de la amina quiral y un valor moderado de ee (78%, entrada 4). Conforme se aumentó la temperatura en un intervalo de 60-

sistema catalizado con metales de transición para obtener esta clase de aminas de forma enantioselectiva.

<sup>38</sup> El producto *trans-10a* se detectó en la mezcla de reacción y no se pudo aislar en cantidad suficiente para su caracterización.

100 °C, permitió completar la reacción en 24 h con el consecuente aumento en el rendimiento y ee (entradas 5-7). La mejor temperatura de trabajo encontrada fue el de 80 °C (96% ee, entrada 6). Con el complejo **II f**, produce una menor enantioselectividad de la amina *cis*-**11 a** (89% ee, entrada 8) comparado con el complejo **II c**. Para estos sistemas catalíticos los valores de ee encontrados dependen de la naturaleza de los sustituyentes fenilo del fragmento fosfino. Así el complejo con el ligante BINAP produce una enantioselectividad relativamente más alta que el derivado del Tol-BINAP. El empleo del complejo **II h**, conteniendo al ligante CHIRAPHOS (ligante quiral de cadena hidrocarbonada) produce una enantioselectividad de 96%, misma que la obtenida con **II c**, aunque fue menos activo al aislarse la amina *cis*-**11 a** con un rendimiento del 82% (entrada 9). Con el complejo **II i** que posee en su esqueleto el ligante hetero-bidentado de coordinación P,N (fosfino-oxazolina), exhibe una enantioselectividad y una actividad relativamente baja comparada con el resto de los complejos (entrada 10). Aunque este resultado no es del todo malo, abre la posibilidad de mejorar la estructura del catalizador con otros derivados fosfino-oxazolina mediante el cambio de sustituyentes fenilo por otros grupos arilo sustituidos sobre el átomo de fósforo o bien, el cambio de sustituyentes quirales en torno al anillo oxazolina para que permita generar altas relaciones estereoselectivas y ee's. Por tanto, el catalizador **II c**, resultó una vez más ser el más eficaz para llevar a cabo esta transformación, por lo que para las siguientes reacciones, este complejo se utilizó a una temperatura de trabajo de 80°C y manteniendo los demás parámetros iguales.

Es interesante notar que las 5 familias de complejos quirales de paladio proveen de mejores diastereo- y enantioselectividades en la DARA de 2-metilciclopentanona, sin embargo, no se puede dar una tendencia general que siguen estos complejos en esta reacción específica. En cuanto a la actividad mostrada por los complejos de acuerdo a los resultados de la Tabla 6.9, la tendencia observada fue el siguiente: **II c**>**II b**>**II f**>**II h**>**II i**.

#### **Caracterización de *cis*-N-(fenil)-2-metilciclopentanamina, 11a.**

Este producto se obtuvo en forma de aceite ligeramente amarillo con un rendimiento de 90% y ee del 96% para cuando se empleó el catalizador **II c**. Es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos como: hexano, AcOEt, THF y alcoholes (MeOH, EtOH e <sup>t</sup>PrOH). Su espectro de masas por IE, proporcionó el ion molecular, [M<sup>+</sup>], en *m/z* 175, así como un pico base correspondiente al fragmento [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], en *m/z* 132. En su espectro de IR por película, se observó una banda ancha en 3412 cm<sup>-1</sup> perteneciente a la vibración del enlace -NH. En el intervalo de 2957-2872 cm<sup>-1</sup>, dos bandas de intensidad media corresponden a los enlaces C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, se observa una señal doble en 0.88 ppm (*J* = 7.0 Hz) es asignado al sustituyente metilo del anillo ciclopentilo. En el intervalo de 1.36-2.02 ppm aparecen una serie de señales múltiples correspondientes a 6 protones no equivalentes de los metilenos (-CH<sub>2</sub>) del anillo ciclopentilo, en tanto que en el intervalo de 2.22-2.31 ppm, una señal múltiple pertenece al protón del fragmento -

$\text{CHCH}_3$ . Una señal ancha característica del grupo  $-\text{NH}$  del fragmento  $-\text{CHNH}$  se ubica en 3.56 ppm. Otra señal múltiple que integra para un protón aparece en el intervalo de 3.70-3.74 ppm, la cual pertenece al fragmento quiral  $-\text{CHNH}$ . En la región aromática, aparecen señales doble de doble, triple y múltiple en 6.60, 6.64 y 7.12-7.16 ppm, todos pertenecientes a 5 protones del anillo fenilo. En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen todos los carbonos de la molécula, siendo las más importantes los carbonos CH de los fragmentos  $-\text{CHNH}$  y  $-\text{CHCH}_3$ , los cuales muestran una diferencia importante en sus desplazamientos ubicándose en 57.2 y 35.8 ppm respectivamente. Esta misma diferencia de desplazamiento fue observada en sus respectivas señales de protón. El sustituyente metilo del anillo ciclopentilo se observó en 14.3 ppm. Es importante mencionar que para asignar las señales más importantes en RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se recurrió a experimentos bidimensionales de DEPT, HSQC y NOESY. El DEPT sirvió para asignar los carbonos de los fragmentos  $-\text{CHNH}$  y  $-\text{CHCH}_3$ . Los experimentos heteronucleares HSQC a un enlace sirvió para determinar y confirmar que carbono está enlazado a cada protón. De esta forma se pudo asignar la zona un poco compleja del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  como eran los carbonos del ciclopentilo donde los diferentes protones no equivalentes del  $-\text{CH}_2$  se solapan. Toda la serie de espectros de RMN de la amina **11a** se encuentran en el anexo experimental **D**.

#### Asignación de la configuración relativa *cis*-11a.

La asignación de la configuración relativa se estableció por correlaciones NOESY (Figura 6.2). Así se encontró que en disolución de  $\text{CDCl}_3$ , la amina quiral **11a** tiene la configuración *cis* con el fragmento  $-\text{NHPh}$  en la posición pseudoaxial y el grupo metilo en la posición pseudoecuatorial. Los protones del grupo metilo tienen interacción con el protón  $\text{H}_B$ . A su vez presenta este protón un efecto NOE con  $\text{H}_A$  del fragmento  $-\text{CHNH}$  definiendo la configuración *cis*. Otras interacciones observadas fueron las de  $\text{H}_B$  con los protones  $\text{H}_C$  y  $\text{H}_E$  de los grupos metileno. Aunque no está representado en la Figura 6.4, en el espectro también se puede apreciar dos NOE débiles entre el protón del  $-\text{NH}$  con el sustituyente metilo del anillo alifático y  $\text{H}_A$  (Ver espectro en el anexo experimental **D**).

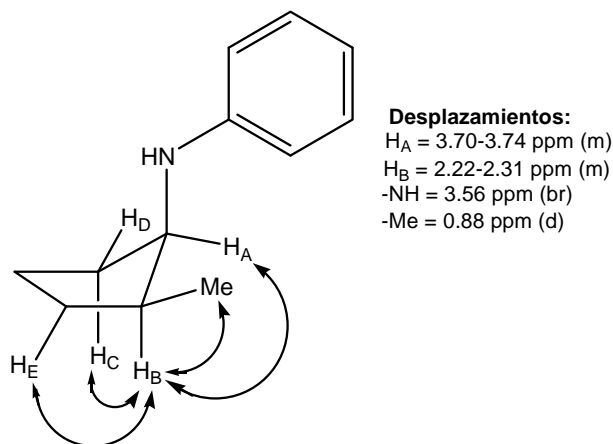
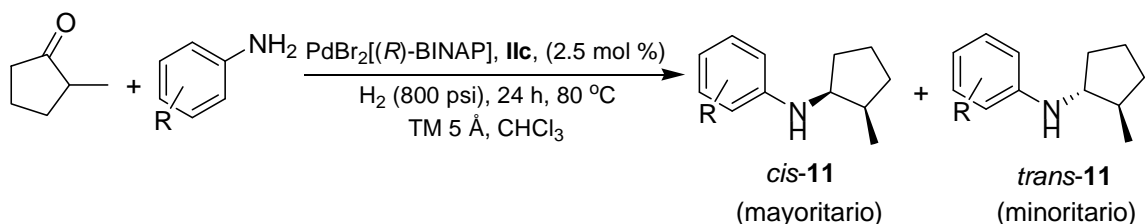


Figura 6.4. Principales correlaciones NOESY de la amina quiral **11a**.

**Reactividad frente a otras arilaminas primarias sustituidas.**

La eficacia mostrada por el complejo **11c**, llevó nuevamente a evaluar su actividad catalítica en la DARA de 2-metilciclopentanona con diferentes arilaminas primarias sustituidas en *o*-, *m*- y *p*- con grupos donadores y electroattractores empleando las mismas condiciones de reacción manejadas en el punto anterior (Tabla 6.10).

**Tabla 6.10.** DARA de 2-metilciclopentanona con arilaminas primarias.<sup>a</sup>


Entrada	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	Rel. Diast. <i>cis/trans</i> (%) <sup>c</sup>	ee(%) <sup>d</sup> (signo) <sup>e</sup> <i>cis</i> -producto
1	<i>m</i> -Me	<b>11b</b>	90	95/5	88(+)
2	<i>p</i> -Me	<b>11c</b>	91	91/9	91(+)
3	<i>p</i> -OMe	<b>11d</b>	78	97/3	96(+)
4	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	<b>11e</b>	80	96/4	98(+)
5	<i>m</i> -Cl	<b>11f</b>	86	96/4	91(+)
6	<i>p</i> -Cl	<b>11g</b>	88	90/10	84(+)
7	<i>o</i> -Br	<b>11h</b>	75	98/2	11(+)
8	2,4,6-Me	<b>11i</b>	NR <sup>f</sup>	-----	--
9	2,3,4,5,6-F	<b>11j</b>	NR <sup>f</sup>	-----	--

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% catalizador, 1.0 mmol de 2-metilciclopentanona, 1.5 mmol de derivado anilina, 150 mg de TM 5Å, 10 mL CHCl<sub>3</sub> e H<sub>2</sub> 800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> corresponde a producto aislado. <sup>c</sup> La relación diastereomérica fue determinada por CG-EM o por RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo de la reacción. <sup>d</sup> Los ee fueron determinados por CG-EM utilizando una columna quiral ciclodex-β. <sup>e</sup> Es el signo de la rotación óptica observada. <sup>f</sup> NR = No hay reacción.

En todos los casos es notable la elevada diastereoselectividad obtenido en todos los productos, ya que en todas ellas se observa en el crudo de la reacción por RMN-<sup>1</sup>H y en algunos casos por CG-M (con una columna aquiral) la formación de manera mayoritaria de las aminas *cis*-**11**. Todas presentan una rotación específica diferente de cero,  $[\alpha] \neq 0$  y de signo positivo. En general se obtienen *cis-N*-(2-metilciclopentil)aminas **11b-g** (entradas 1-6) con buenos rendimientos (75-91%) y con ee's de 83-98%. El ee más alto se dio cuando la *m*-trifluorometilanilina fue utilizada en la reacción (98%, entrada 4). Sin embargo, también pudo obtenerse altos ee's utilizando una arilamina sustituida con un grupo electrodonador, como fue la *p*-anisidina, que conduce a la formación de la amina **11d** con un ee del 96% (entrada 3). La presencia de una arilamina *orto*-sustituida con un átomo de -Br causó un importante descenso en la enantioselectividad del producto *cis*-**11h** (11% ee, entrada 7), lo que indica la importancia del impedimento estérico en las proximidades del centro reactivo. Por otro lado, cuando se realizó la DARA con anilinas con grupos donadores y electroattractores en posición *orto*, como por ejemplo la 2,4,6-trimetilanilina y la 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina, en ningún caso se obtuvieron las aminas deseadas (entradas 8 y



9). Por CG-EM se detectaron sus correspondientes iminas con una conversión muy baja de 25 y 28% respectivamente. Este resultado sugiere que el impedimento estérico ejercido por los grupos en las posiciones *orto* del anillo aromático es un aspecto importante, necesitándose que al menos uno de estas posiciones quede libre para que la DARA tenga éxito.

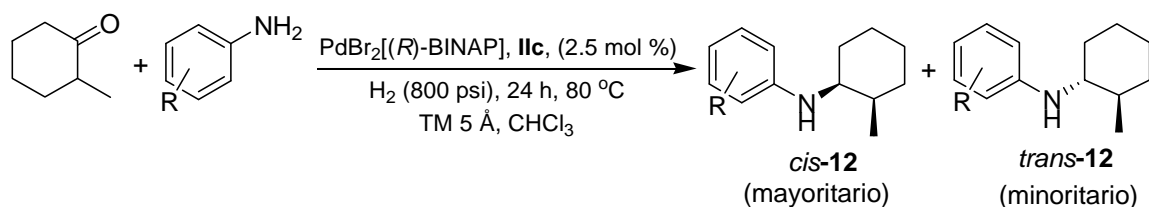
#### **Caracterización de *cis-N*-(4-metoxifenil)-2-metilciclopentanamina, 11d.**

Todas las ciclopentilaminas *cis*-**11** son aceites y no fue posible realizar un análisis por rayos X para confirmar su configuración relativa propuesta en disolución y a su vez proponer la configuración absoluta. Sus estructuras fueron determinadas por espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas, análisis elemental y/o espectrometría de masas de alta resolución, así como resonancia magnética multinuclear y bidimensional. Los compuestos son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos como: éter dietílico, diclorometano, cloroformo, hexano, AcOEt, THF y alcoholes (MeOH, EtOH e *i*PrOH). La caracterización se describe en la sección experimental. A continuación se analiza los resultados de los espectros obtenidos para la *cis*-**11d**, la cual fue obtenida en forma de aceite amarillo con un rendimiento de 78% y un ee de 96%. Su espectro de masas por IE, proporcionó el ion molecular,  $[M^+]$ , en  $m/z$  205, así como un pico base correspondiente al fragmento  $[M^+-C_3H_7]$ , en  $m/z$  162. El análisis por alta resolución en el modo de IE calculado para  $C_{13}H_{19}NO$ ,  $[M^+]$  205.1473, se encontró un valor de 205.1467. En su espectro de IR por película, se observó una banda ancha en  $3398\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a la vibración del enlace -NH. En el intervalo de  $2954\text{-}2869\text{ cm}^{-1}$ , dos bandas de intensidad media corresponden a los enlaces C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, se observa una señal doble en 0.88 ppm ( $J = 6.9\text{ Hz}$ ) es asignado al sustituyente metilo del anillo ciclopentilo. En el intervalo de 1.34-1.99 ppm aparecen una serie de señales múltiples correspondientes a 6 protones no equivalentes de los metilenos (-CH<sub>2</sub>) del anillo ciclopentilo, mientras que en el intervalo de 2.21-2.30 ppm otra señal múltiple pertenece al protón del fragmento -CHCH<sub>3</sub>. Una señal ancha característica del grupo -NH del fragmento -CHNH se ubica en 3.21 ppm. Otra señal múltiple aparece en el intervalo de 3.63-3.70 ppm, la cual pertenece al protón del fragmento quiral -CHNH. Una señal simple en 3.74 ppm indica la presencia de los protones del sustituyente -OMe. En la región aromática, dos señales dobles en 6.60, 6.76 ppm ( $J = 8.8\text{ Hz}$ ), pertenecen a 4 protones del anillo fenilo. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparecen todas los carbonos de la molécula, siendo las más importantes los carbonos CH de los fragmentos -CHNH y -CHCH<sub>3</sub>, los cuales también muestran una diferencia importante en sus desplazamientos químicos ubicándose en 58.3 y 35.7 ppm respectivamente. El carbono del sustituyente -OMe se observa en 55.9 ppm mientras que el del sustituyente metilo se encuentra ubicada en 14.3 ppm. Toda la serie de espectros de RMN, así como el cromatograma de CG-EM quiral se encuentran en el anexo experimental **D**.

### 6.4.4.2.2 DARA de 2-metilciclohexanona.

La 2-metilciclohexanona resultó ser otro sustrato de interés para llevar a cabo la DARA, cuya reactividad con una serie de arilaminas sustituidas fue estudiada. Las reacciones se realizaron en presencia de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del catalizador  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc** y 800 psi de  $\text{H}_2$  a 80 °C. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 6.11.

**Tabla 6.11.** DARA de 2-metilciclohexanona con arilaminas primarias.<sup>a</sup>



Entrada	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	Rel. Diast. <i>cis/trans</i> (%) <sup>c</sup>	ee(%) <sup>d</sup> (signo) <sup>e</sup> <i>cis</i> -producto
1	H	<b>12a</b>	91	82/18	79(-)
2	<i>p</i> -Me	<b>12b</b>	82	92/8	75(-)
3	<i>p</i> -Et	<b>12c</b>	74	73/27	62(-)
4	<i>p</i> -OMe	<b>12d</b>	85	94/6	99(-)
5	<i>m</i> -Cl	<b>12e</b>	90	92/8	93(-)
6	<i>p</i> -Cl	<b>12f</b>	82	93/7	89(-)
7	<i>p</i> -Br	<b>12g</b>	71	91/9	83(-)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% catalizador, 1.0 mmol de 2-metilciclohexanona, 1.5 mmol de derivado de anilina, 150 mg de TM 5Å, 10 mL  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{H}_2$  800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> corresponde a producto aislado. <sup>c</sup> La relación diastereomérica fue determinada por CG-EM o por RMN- $^1\text{H}$  del producto crudo de la reacción. <sup>d</sup> Los ee fueron determinados por CG-EM utilizando una columna quiral ciclodex- $\beta$ . <sup>e</sup> Es el signo de la rotación óptica observada.

Las reacciones con el complejo **IIc**, se encontró un comportamiento diastereoselectivo  $\pi$ -facial elevado, proporcionando mayoritariamente las *cis-N*-(2-metilciclohexil)aminas **12a-g**. Este resultado puede explicarse de la misma forma que en el caso de la DARA de 2-metilciclohexanona vía un ataque ecuatorial del complejo  $[\text{Pd}]^*\text{-H}$  al intermediario imina formado *in situ*. Toda esta serie de aminas quirales fueron obtenidas en buenos rendimientos (71-91%, entradas 1-7) y con buenos a excelentes enantioselectividades comprendidos entre 62-99%, destacando la elevada tolerancia del precursor de paladio a la presencia de grupos funcionales sensibles como: Cl y Br. El valor más alto de ee se consiguió cuando llevó a cabo la DARA con *p*-anidisisina (93% ee, entrada 4). Este producto es de particular interés debido a que la amina **12d** puede desprotegerse en condiciones suaves para generar la correspondiente cicloalquilamina primaria. La DARA de esta cetona cíclica con anilinas sustituidas con grupos electroattractores en posiciones *m*- y *p*- participan eficazmente en la reacción, sin que se observen cambios muy significativos en la enantioselectividad sobre todo cuando el sustituyente es -Cl (entradas 5 y 6). En cambio, cuando el sustituyente sobre el anillo aromático es -Br, la enantioselectividad de la amina **12g** desciende ligeramente (83% ee, entrada 7).

**Caracterización de *cis*-*N*-(fenil)-2-metilciclohexanamina, **12b**.**

Todas las aminas *cis*-**12** son líquidos aceitosos de color transparente a amarillo. Al igual que las aminas *cis*-**11**, estos compuestos son solubles en disolventes orgánicos como: éter dietílico, hexano, AcOEt, THF, diclorometano, cloroformo y alcoholes (MeOH, EtOH e <sup>i</sup>PrOH). La caracterización de la amina *cis*-**12a** se encuentra reportada en la literatura en forma aquiral y concuerda con lo obtenido por nuestra metodología (Ver sección experimental). A manera de ejemplo se analiza la caracterización de **12b**, la cual se obtuvo en forma de aceite ligeramente amarillo con un rendimiento de 82% y un ee del 75%. Su espectro de masas por IE, muestra el ion molecular, [M<sup>+</sup>], en *m/z* 203, así como un pico base correspondiente al fragmento [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], en *m/z* 146. El análisis de alta resolución (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N, [M<sup>+</sup>] 203.1670, se encontró un valor de 203.1674, lo cual indica que obtuvimos la amina quiral deseada. En su espectro de IR, se observó una banda ancha en 3412 cm<sup>-1</sup> perteneciente a la vibración del enlace -NH. En el intervalo de 2924-2855 cm<sup>-1</sup>, dos bandas de intensidad media corresponden a los enlaces C-H<sub>alifáticos-aromáticos</sub>. En cuanto al espectro de RMN-<sup>1</sup>H, una señal doble se encuentra en 0.92 ppm (*J* = 7.1 Hz) asignado al sustituyente metilo del anillo ciclohexilo. En el intervalo de 1.35-1.80 ppm aparecen una serie de señales múltiples correspondientes a 8 protones no equivalentes de los metilenos (-CH<sub>2</sub>) del anillo alifático, mientras que en el intervalo de 2.00-2.06 ppm otra señal múltiple pertenece al protón del fragmento -CHCH<sub>3</sub>. Una señal simple en 2.24 ppm es asignado al sustituyente metilo. Otra señal múltiple aparece en el intervalo de 3.38-3.49 ppm perteneciente a dos protones de los fragmentos -CHNH y -NH. En la región aromática, dos señales dobles en 6.55 ppm (*J* = 8.5 Hz) y 6.98 ppm (*J* = 8.2 Hz) corresponden a los 4 protones del anillo fenilo. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C, los carbonos de los fragmentos -CHNH y -CHCH<sub>3</sub> muestran una diferencia importante en sus desplazamientos ubicándose en 53.5 y 33.1 ppm respectivamente. El sustituyente metilo del ciclohexilo aparece en 15.5 ppm. Los espectros de RMN, así como el cromatograma de CG-EM quiral se encuentran en el anexo experimental **D**.

**Asignación de la configuración relativa de **12b**.**

Independientemente de que en la literatura se encuentra reportada la caracterización de la amina **12a** con configuración *cis*, se decidió realizar un estudio por RMN mediante el experimento NOESY de la amina **12b** para confirmar dicha configuración relativa. Efectivamente se encontró que en disolución de CDCl<sub>3</sub>, la estructura **12b** tiene una configuración *cis* con el fragmento -NHAr en la posición axial y el grupo metilo en la posición ecuatorial (Figura 6.5). Las correlaciones observadas son las siguientes: Existe un NOE fuerte entre los protones **H<sub>A</sub>** con **H<sub>B</sub>** pertenecientes a los fragmentos -CHNH y -CHMe respectivamente. Hay una interacción fuerte entre los protones **H<sub>B</sub>** y **H<sub>C</sub>** que de alguna manera determina la posición del grupo -NHAr. También se observa otra interacción entre los protones del sustituyente metilo del ciclohexano con el protón axial **H<sub>B</sub>**. Otros efectos NOE que no se muestran en la Figura 6.5 son las interacciones entre los protones del metileno axiales y ecuatoriales y la interacción débil del -NH con **H<sub>A</sub>**.

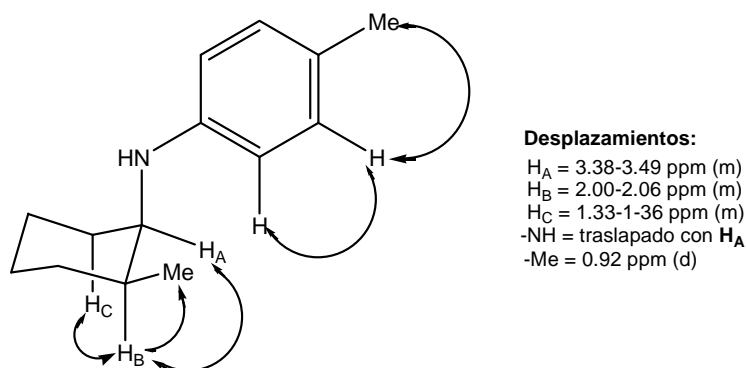
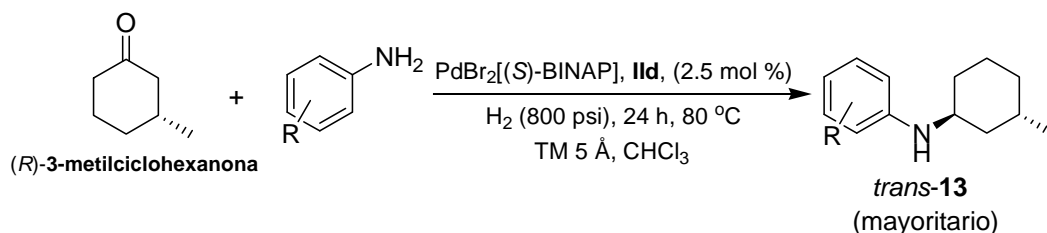


Figura 6.5. Principales correlaciones NOESY observados en la amina quiral **12b**.

#### 6.4.4.2.3 DARA de (*R*)-3-metilciclohexanona.

Una exhaustiva revisión en el SciFinder reveló que existen estructuras patentadas conteniendo en su esqueleto derivados de 3-ciclohexilaminas sustituidas, los cuales son ampliamente utilizados para la síntesis de compuestos farmacéuticos activos.<sup>35</sup> Por tanto, se examinó la compatibilidad del sistema catalítico de paladio en la DARA de (*R*)-3-metilciclohexanona enantioméricamente pura, cuya reactividad se valoró con 5 derivados de anilina empleando ahora el catalizador **IId** (Tabla 6.12). Las reacciones se realizaron en presencia de  $\text{CHCl}_3$ , 2.5 mol % del catalizador  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **IId** y 800 psi de  $\text{H}_2$  a 80 °C. Así se observa que la DARA se completa con buenos rendimientos y una diastereoselectividad *trans*-total. Probablemente el ataque diastereofacial del complejo de paladio a la (*R*)-3-metilciclohexilimina fue vía una trayectoria axial. La asignación de la configuración se realizó por comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **13c** reportado en la literatura.<sup>36</sup> Los espectros de **13a-b** y **13d-e** fueron similares al obtenido en **13c**.

Tabla 6.12. DARA de (*R*)-3-metilciclohexanona con arilaminas primarias.<sup>a</sup>

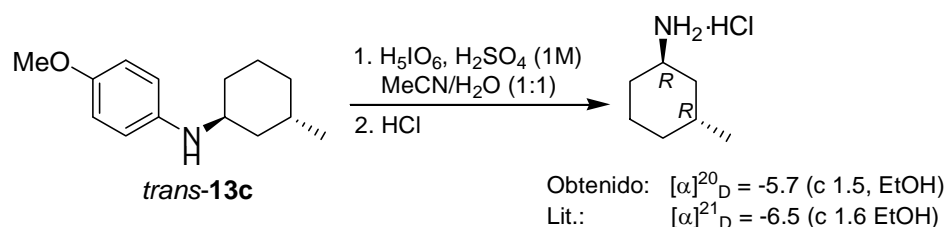


Entrada	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	Rel. Diast. <i>cis/trans</i> (%) <sup>c</sup>	ee(%) <sup>d</sup> <i>trans</i> -producto	Config. <sup>e</sup> (signo) <sup>f</sup>
1	H	<b>13a</b>	87	3/97	91	(-)
2	<i>p</i> -Et	<b>13b</b>	90	0/100	95	(-)
3	<i>p</i> -OMe	<b>13c</b>	83	0/100	93	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
4	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	<b>13d</b>	84	0/100	>99	(-)
5	<i>m</i> -Cl	<b>13e</b>	89	0/100	>99	(-)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2.5 mol% catalizador, 1.0 mmol de (*R*)-3-metilciclohexanona, 1.5 mmol de derivado de anilina, 150 mg de TM 5Å, 10 mL  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{H}_2$  800 psi a 70 °C por 24 h. <sup>b</sup> corresponde a producto aislado. <sup>c</sup> La relación diastereomérica fue determinada por RMN- $^1\text{H}$  del producto crudo de la reacción. <sup>d</sup> Los ee fueron determinados por CG-EM utilizando una columna quiral ciclodex- $\beta$ . <sup>e</sup> Configuración determinada por comparación del signo de la Rotación específica del correspondiente clorhidrato. <sup>f</sup> Es el signo de la rotación óptica observada.

Estas aminas quirales fueron sintetizadas con excelentes ee (arriba de 91%, entradas 1-5). La DARA con arilaminas sustituidas con grupos electroattractores en *meta* dieron las mejores enantioselectividades (entradas 3 y 4). El orden de enantioselectividad observada es el siguiente: *m*-CF<sub>3</sub>, *m*-Cl > *p*-Et > *p*-OMe > H. Mediante la organocatálisis, List y colaboradores<sup>36</sup> han reportado que las *cis* o *trans*-3-metilciclohexilaminas pueden obtenerse con buenas diastereo- y enantioselectividades vía la reacción de derivados de 2,6-heptanodionas con NH<sub>2</sub>-PMP (PMP = *p*-metoxifenil) y NH<sub>2</sub>-PEP (PEP = *p*-etoxifenil) en presencia de un ácido de Brønsted quiral y del éster de Hantzsch.<sup>9</sup>

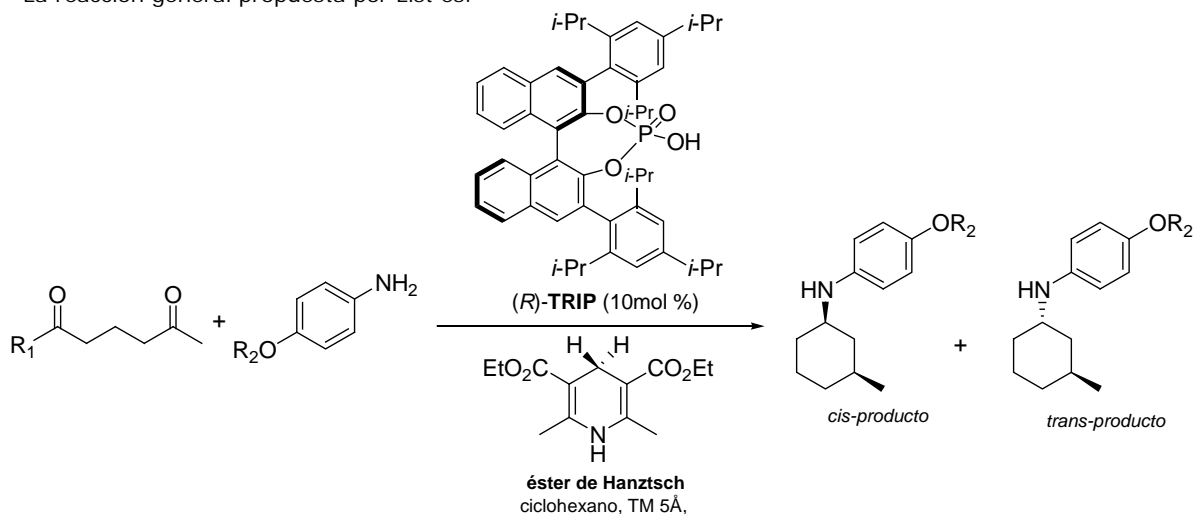
La configuración absoluta de *trans*-**13c** es (1*R*,3*R*) y se determinó por comparación del signo de la rotación específica del respectivo clorhidrato reportado en la literatura.<sup>37</sup> Para ello, se transformó la amina quiral a la forma de clorhidrato de la 3-metilciclohexilamina (Esquema 6.13).<sup>38</sup>



**Esquema 6.13.** Reacción de oxidación para determinar la configuración absoluta de la amina quiral *trans*-**12c**.

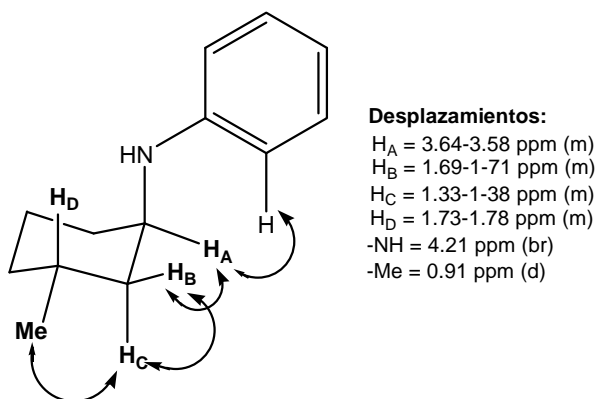
La configuración absoluta de las demás *trans*-*N*-[(*R*)-3-metilciclohexil]aminas **13a-b** y **13c-d** no pudieron establecerse mediante correlación química o por comparación del signo de la rotación específica de algún producto conocido.

<sup>9</sup> La reacción general propuesta por List es:



**Confirmación de la asignación de la configuración relativa con la amina quiral **13a**.**

Como se ha mencionado anteriormente, la asignación de la configuración relativa se hizo por comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la ciclohexilamina **13c**. Sin embargo, se decidió confirmar esta configuración mediante un experimento bidimensional NOESY de la amina quiral **13a**. Las principales correlaciones de los distintos protones se muestran en la Figura 6.6. Para una mayor claridad se omiten el resto de las interacciones observadas en el anillo ciclohexilo.



**Figura 6.6.** Principales correlaciones NOESY observadas para la amina quiral **13a**.

Efectivamente, el compuesto **13a** tiene una configuración relativa *trans* con el fragmento  $\text{-NHAr}$  en la posición axial y el grupo metilo en la posición ecuatorial. La señal múltiple de  $1.33\text{-}1.38$  ppm correspondiente a  $H_A$  tiene un efecto NOE con uno de los protones *ortho* del anillo aromático. A su vez presenta correlación con  $H_B$ . La señal múltiple  $H_C$  interacciona con el sustituyente metilo y con  $H_B$ . El protón del fragmento  $\text{-NH}$  no muestra ninguna interacción con los protones vecinos.

Estas correlaciones son consistentes con los observados por el grupo List en donde hacen la diferenciación entre los diastereómeros *trans* y *cis*, cuyos desplazamientos químicos de  $H_A$  del diastereómero *trans* aparece en aproximadamente  $3.58\text{-}3.62$  ppm, mientras que en el diastereómero *cis* en  $3.15\text{-}3.18$  ppm.

**Caracterización de *trans*-*N*-(fenil)-(*R*)-3-metilciclohexanamina, **13a**.**

Todos las aminas quirales derivadas de la reacción de (*R*)-3-metilciclohexanona con anilina sustituidas son aceites de color transparentes. Al igual que las aminas **11** y **12**, estos compuestos son estables a temperatura ambiente y soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. A manera de ejemplo se describe la caracterización de la amina quiral **13a**, la cual se obtuvo en forma de aceite transparente con un rendimiento de 87% y un ee del 91%. Su espectro de masas por IE, muestra el ion molecular,  $[M^+]$ , en  $m/z$  189, así como los fragmentos en los que se muestra la pérdida de entidades orgánicas del anillo alifático. El pico base corresponde al fragmento  $[M^+ - C_3H_7]$ , en  $m/z$  146. El análisis de alta resolución (IE) calculado para  $C_{13}H_{19}N$ ,  $[M^+]$  189.1517, se encontró un valor de 189.1514, lo cual es un claro indicio de que obtuvimos la amina quiral

deseada. En su espectro de IR, se observó una banda ancha en  $3415\text{ cm}^{-1}$  característico del modo de vibración del enlace -NH. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , una señal doble en 0.91 ppm ( $J = 6.5\text{ Hz}$ ), corresponde al sustituyente metilo del anillo ciclohexilo. En los intervalos de 1.01-1.09 ppm y 1.33-1.38 ppm aparecen dos señales múltiples, la cual fueron asignados a dos protones no equivalentes del -CH<sub>2</sub>. Otra serie de señales múltiples muy complejas se observaron en el intervalo de 1.50-1.78 ppm pertenecientes a 7 protones de los fragmentos -CHCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub> (no equivalentes) del anillo alifático. Otra señal múltiple en el intervalo de 3.64-3.68 ppm fue asignado al protón del fragmento quiral -CHNH. Una señal ancha en 4.21 ppm indica la presencia del grupo -NH. En la región aromática, dos señales múltiples comprendidos en los intervalos de 6.63-6.68 y 7.14-7.17 ppm corresponden a los 5 protones del anillo aromático. En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , los carbonos CH de los fragmentos -CHNH y -CHCH<sub>3</sub>, muestran una diferencia importante en sus desplazamientos ubicándose en 48.1 y 27.1 ppm respectivamente. El metilo que forma parte del anillo ciclohexilo aparece en 21.5 ppm. Los espectros de RMN homonuclear y bidimensional que corroboran la obtención de esta amina, así como el cromatograma de CG-EM se encuentran en el anexo experimental **D**.

En resumen, los complejos de paladio preformados quirales proporcionan una ruta directa y eficiente para la síntesis enantio- y diastereoselectiva de *N*-cicloalquilaminas con buenos rendimientos. La voluminosidad estérica presente en algunos derivados de anilina tiene un efecto importante sobre el estereocontrol en el proceso de DARA. La preparación estereoselectiva de cualquiera de los dos diastereoisómeros posibles representa un desafío significativo para la síntesis orgánica.

## 6.5 Ciclo catalítico propuesto.

Aunque las bases de la activación de H<sub>2</sub> con metales de transición están bien establecidas, la comprensión del mecanismo de hidrogenación de dobles enlaces de tipo -C=X (X = heteroátomo) en fase homogénea no ha sido determinado con certeza.

En particular, el conocimiento sobre la activación de iminas (formado *in situ*) y las etapas requeridas de transferencia de átomos de hidrógeno es deficiente. Los motivos de esta escasez pueden encontrarse en algunas de las características de estos sustratos: a) Desde el punto de vista termodinámico, la hidrogenación de iminas es ligeramente exotérmica (-60 kJ/mol equivalente a -14 kcal/mol), la de alquenos lo es más, del orden de -130 kJ/mol (equivalente a 31 kcal/mol), lo que explica en parte, la mayor dificultad de reducir iminas en comparación con alquenos;<sup>33</sup> b) La IARA o DARA requiere una coordinación  $\eta^2$  del sustrato, pero el modo de coordinación habitual de las iminas es  $\eta^1$ -N y c) Las aminas resultantes de la IARA o DARA son buenos ligantes que pueden llegar a envenenar el catalizador.<sup>39</sup>

Algunos estudios realizados muestran que la actividad catalítica aumenta de forma considerable en presencia de halogenuros o de disolventes tipo alcohol en donde se ha sugerido que la presencia de esta clase de ligantes en la esfera de coordinación del metal puede facilitar el cambio de coordinación de la imina  $\eta^1\text{-N}$  a  $\eta^2\text{-C}$ . Sin embargo, algunos grupos de investigación han encontrado que la IARA de arilaminas puede llevarse a cabo con altos grados de enantioselectividad con complejos catiónicos usando contraiones de  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{TfO}^-$  o  $\text{PF}_6^-$  con o en ausencia de alcoholes.<sup>40</sup> Otros grupos de investigación han obtenido resultados satisfactorios con complejos neutros y con la necesidad de adicionar aditivos como  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$  e  $\text{I}_2$ . Por estas razones, no hay una generalización sobre las etapas requeridas en el mecanismo de reacción tanto en IARA como en DARA. Lo cierto, es que la reducción de la imina puede realizarse directamente con hidrógeno o bien mediante un agente de transferencia de hidrógeno o dador de hidrógeno en presencia de un catalizador quiral, por lo que la clave para explicar la enantioselectividad está en el estado de transición donde se da la inserción de la imina en el enlace M-H.

A pesar de que no existe un estudio exhaustivo sobre el mecanismo de reacción de DARA es evidente que los complejos de paladio propuestos en este trabajo inducen en el producto final moderadas a buenas enantio- y diastereoselectividades. Ante las evidencias experimentales obtenidas en este capítulo, se ha observado que: a) el factor estérico influye notablemente en la generación *in situ* del **intermediario imina**. Así, la reacción de sustratos carbonílicos con arilaminas primarias impedidas en las posiciones *orto* (2 y 6) del anillo aromático conducen a una nula o baja conversión hacia la imina. Por ello, esta etapa es el **paso limitante** de la DARA; b) al no haber un *efecto no lineal* sobre una reacción modelo, automáticamente se descarta la existencia de complejos de paladio diastereoméricas, lo que implica que en el mecanismo de reacción sólo participan especies catalíticas monoméricas. Por estas razones, nos llevó a proponer un probable ciclo catalítico (Figura 6.7), cuyo mecanismo empieza por la generación del complejo hidruro de paladio (**I**) mediante la adición oxidativa de  $\text{H}_2$  al complejo quiral de paladio, la cual fungirá como la especie catalíticamente activa. Posteriormente se da el desplazamiento del cloruro para que pueda darse la coordinación del intermediario imina previamente formada *in situ* por la condensación entre el sustrato carbonílico y la arilamina primaria, enlazándose de modo  $\eta^1\text{-N}$  (**II**) a enlace  $\pi$  (**III**). La inserción de la imina en el enlace Pd-H origina el complejo alquil paladio (**IV**). Finalmente, se produce la liberación de la amina quiral y la regeneración de la especie activa (**I**) con la adición de  $\text{H}_2$ .



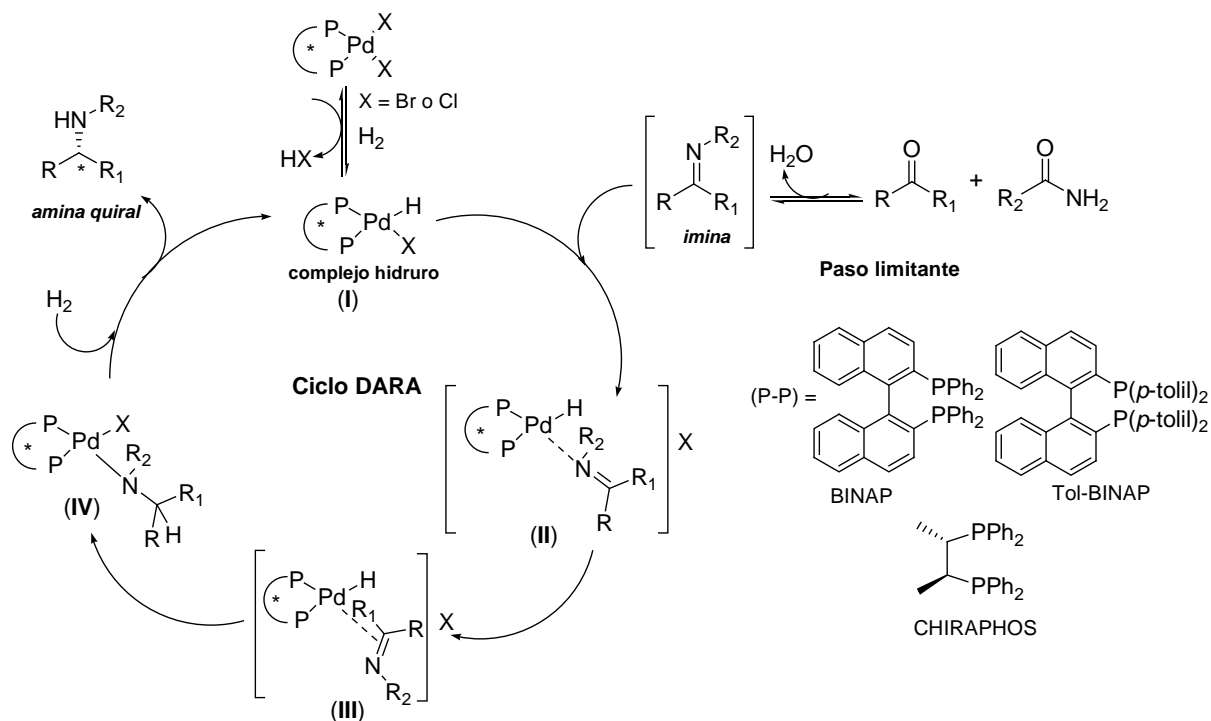


Figura 6.7. Ciclo catalítico propuesto para la DARA de compuestos carbonílicos con los complejos de paladio quirales.

Comúnmente se acepta que la enantioselectividad se determina durante la inserción de la imina al enlace Pd-H del intermediario **III**, dando lugar al respectivo complejo alquil paladio. La imina coordinada preferirá el arreglo con menor impedimento estérico tanto en el complejo **III** como en el estado de transición **III<sup>‡</sup>**, permitiendo así la formación del enantiómero preferencial **IV** (Figura 6.8).

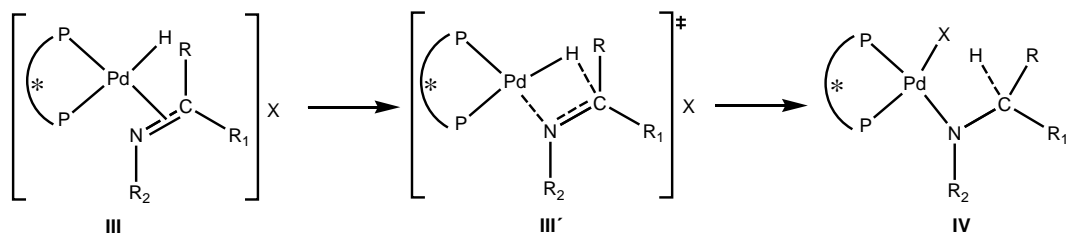


Figura 6.8. Paso determinante en la enantioselectividad de la imina formada *in situ* en DARA.

Aunque el modelo propuesto en este apartado es meramente cualitativo, se asume que la reacción procede a través de un estado de transición de cuatro miembros donde el grupo  $-C=N$  interacciona con el enlace Pd-H *trans* al enlace Pd-P evitando la repulsión con uno de los fenilos enlazado a uno de los átomos de fósforo (Figura 6.9).

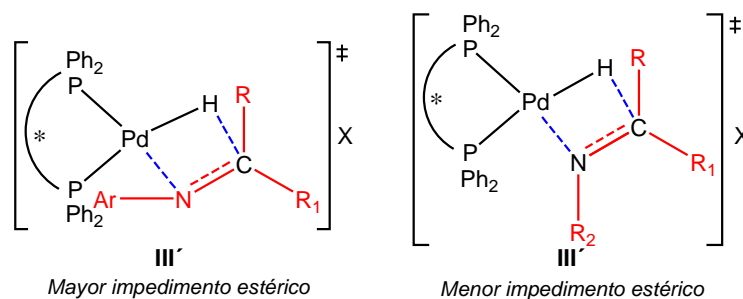


Figura 6.8. Estados de transición mostrando los efectos estéricos.

## 6.6 Comentarios finales.

Se ha desarrollado un esquema de preparación de diferentes clases de aminas secundarias tanto aquirales como quirales con alto valor sintético a partir de una diversidad de cetonas (alifáticas, aromáticas y cicloalifáticas) y arilaminas primarias. Así mismo, la síntesis de las aminas quirales secundarias con fragmentos alifáticos resultó ser novedosa, ya que la obtención de estos por métodos catalíticos no se tenía referencia en la literatura, hasta la publicación de la primera parte de los resultados obtenidos en este trabajo.<sup>41</sup>

Los catalizadores preformados de paladio quirales promovieron la DARA de compuestos carbonílicos con diversas características estructurales en buenos rendimientos y con moderados a altos ee (hasta 99%). La reacción se ve favorecida sin la adición de ninguna clase de aditivos (a excepción del tamiz molecular que sirvió para absorber moléculas de agua generadas en el seno de la reacción). Los resultados vertidos en las distintas tablas de este capítulo, muestran que el sistema catalítico es tolerante a diversos funcionales como: -Me, -Et, -OMe, -Cl, -Br y -CF<sub>3</sub>, que forman parte del esqueleto de los sustratos empleados en la DARA. En contraste, no fue tolerante a sustratos conteniendo dobles enlaces C=C, como fue el caso de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, cuya transformación fue acompañada por la reducción de dicho doble enlace.

El desarrollo de nuevas metodologías para promover la DARA de compuestos carbonílicos sigue siendo uno de los retos por resolver debido a su fuerte tendencia a sufrir reacciones competitivas como la reducción del grupo carbonílico. Por todo ello, se espera que en la exploración de nuevos catalizadores con otros metales de transición diferentes a lo descrito en este capítulo ya sea formados *in situ* o preformados reúnan las siguientes propiedades: a) sean capaces de formar la amina quiral con una alta selectividad y que se logren obtener altos ee's tanto en sustratos alifáticos acíclicos y cíclicos, así como en sustratos aromáticos, b) generen altas diastereoselectividades en caso de usar cicloalquilcetonas sustituidas con uno o más sustituyentes, c) Procedan en condiciones relativamente suaves de reacción (baja temperatura y presión de H<sub>2</sub>) y d) Que sean tolerantes a grupos como -C=CR, -NO<sub>2</sub>, -CN presentes en los sustratos.

## Referencias.

1. (a) Main, B. G.; Tucker, H. *Medicinal Chemistry*. 2a. ed., Academic Press, New York, **1993**. (b) Gröger, H.; May, O.; Werner, H.; Menzel, A.; Altenbucher, J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 666. (c) Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 715. (d) Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, *10*, 2441.
2. (a) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis*. **2002**, 1365. (b) Henkel, T.; Brunni, R. M.; Mueller, H.; Reichert, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *38*, 643. (c) Bhanushali, M.; Nandurkar, N. S.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1273.
3. Sharp, D. B. *Herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of Action*. Marcel Dekker, New York, **1988**, Cap. 7.
4. Para una revisión general sobre reducción de iminas catalizadas por metales de transición, ver: (a) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (c) Cho, B. T.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621.
5. Para reacciones específicas sobre la reducción de ariliminias catalizadas por Ti, Ru, Rh, Ir y Pd, ver: (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703. (b) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703. (c) Hanson, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713. (d) Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089. (e) Moessner, C.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7564. (f) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Río, D. D.; Alvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (g) Guiu, E.; Aghmiz, M.; Diaz, Y.; Claver, C.; Meseguer, B.; Militzer, C.; Castillo, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 627. (h) Iwadate, N.; Yoshida, K.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289. (i) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. (j) Samec, J. S. M.; Bačckvall, J. E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2955. (k) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195. (l) Abe, H.; Ammii, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313.
6. Tarasevich, V. A.; Kozlov, N. G. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 55.
7. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
8. Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4265.
9. Saxena, I.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 503.
10. Chandrasekhar, S.; Reddy, C. R.; Ahmed, M. *Synlett.* **2000**, 1655.
11. Bhattacharyya, S.; Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S. *Synlett.* **1999**, 1781.
12. Suwa, T.; Sugiyama, E.; Shibata, I.; Baba, A. *Synlett.* **2000**, 556.
13. (a) Suwa, T.; Sugiyama, E.; Shibata, I.; Baba, A. *Synthesis.* **2000**, 789. (b) Suwa, T.; Shibata, I.; Nishino, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1579. (c) Shibata, I.; Moriuchi-

- Kawakami, T.; Tanizawa, D.; Suwa, T.; Sugiyama, E.; Matsuda, H.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 383.
14. Bae, J. W.; Lee, S. H.; Cho, Y. J.; Ion, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 145.
  15. Ranu, B. C.; Majee, A.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 370.
  16. Chen, B. C.; Sundeen, J. E.; Guo, P.; Bednarz, M. S.; Zhao, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1245.
  17. Bomann, M. D.; Guch, I. C.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5995.
  18. Berdini, V.; Cesta, M. C.; Curti, R.; D'Anniballe, G. D.; Bello, N. D.; Nano, G.; Nicolini, L.; Topai, A.; Allegretti, M. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 5669.
  19. Bailey, H. V.; Heaton, W.; Vicker, N.; Potter, B. V. L. *Synlett.* **2006**, 2444.
  20. Para una revisión general sobre DRA ver: Hutchins, R. O.; Hutchins, M. K. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds. Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 8.
  21. Para una revisión general sobre DARA, ver: Tararov, V. I.; Börner, A. *Synlett.* **2005**, 203.
  22. Ejemplos sobre la DARA catalizada con metales de transición, ver: (a) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1867. (b) Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120. (c) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Tararov, V.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067. (d) Salmi, Ch.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Lett. in Org. Chem.* **2006**, *3*, 384. (e) Nugent, T. C.; Wakchaure, V. N.; Ghosh, A. K.; Mohanty, R. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4967. (f) Zhang, X. U. S. Patent WO 2004058982, 2004. (g) Aldea, R.; Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *454*, 593.
  23. Ejemplos sobre la DARA por métodos organocatalíticos, ver: (a) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84. (b) Hoffmann, S.; Seayad, A.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.
  24. Koszelewski, D.; Lavandera, I.; Clay, D.; Guebitz, G. M.; Rozzell, D.; Kroutil, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472.
  25. Ejemplos sobre la transferencia de hidrógeno, ver: (a) Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Will, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227. (b) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472. Para la DARA vía una resolución cinética dinámica, ver: (c) Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.
  26. Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett.* **1999**, 867.
  27. (a) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Börner, A. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, *36*, 99. (b) Ver referencia 2(c).
  28. Li, Ch.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967.
  29. Klussmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124.
  30. Pallavicini, M.; Bolchi, C.; Fumagalli, L.; Valoti, E.; Villa, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2277.
  31. Tagashira, J.; Imao, D.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Furukawa, I.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2307.

32. (a) Bahia, P. S.; Jones, M. A.; Snaith, J. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9289. (b) Luibrand, R. T.; Taigounov, I. R.; Taigounov, A. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7254. (c) Dannenberg, J. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1225.
33. Ranu, B. C.; Sarkar, A.; Majee, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1841. (b) Hutchins, R. O.; Su, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 695. (c) Willoughby, C. A.; Butchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562. (d) Bolton, R.; Danks, T. N.; Paul, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3411.
34. Hutchins, R. O.; Hutchins, M. K. *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B., Ed. Pergamon, New-York, 1991, Vol. 8 Cap. 1.2-1.8.
35. Para una revisión de compuestos farmacéuticos conteniendo fragmentos de 3-metilciclohexilaminas, ver: (a) Normann, B. H.; Lander, P. A.; Gruber, J. M.; Kroin, J. S.; Cohen, J. D.; Jungheim, L. N.; Starling, J. J.; Law, K. L.; Self, T. D.; Tabas, L. B.; Williams, D. C.; Paul, D. C.; Dantzig, A. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5526. (b) Palomba, M.; Pau, A.; Boatto, G.; Asproni, B.; Auzzas, L.; Cerri, R.; Arenare, L.; Filippelli, W.; Falcone, G.; Motola, G. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 17.
36. Sobre la síntesis de derivados *trans*-3-metilciclohexilaminas vía una reacción en cascada con organocatalizadores aquirales y quirales, ver: (a) Zhou, J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498. (b) Zhou, J.; List, B. *Synlett.* **2007**, 2037.
37. Para la asignación de la configuración absoluta del clorhidrato de 3-metilciclohexilamina, ver: Knupp, G.; Frahm, A. W. *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 535.
38. Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Alsters, P. L.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8109.
39. Bayón, J. C. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Oro, L. A.; Sola, E. Eds.: CYTED. **1999**, Cap. 8.
40. (a) James, B. R. *Catal. Today.* **1997**, *37*, 209. (b) Becalski, A. G.; Culle, W. R.; Fryzuk, M. D.; James, B. R.; Kang, G.-J.; Rettig, S. J. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5002.
41. Rubio-Pérez, L.; Pérez-Flores, F. J.; Sharma, P.; Velasco, L.; Cabrera, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 265.

---

## CAPITULO VII

### MISCELÁNEA: BASES PARA LA AMINACION REDUCTIVA DIRECTA DE ARILALDEHIDOS Y ARILCETONAS PROQUIRALES CON EL SISTEMA $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$

---

#### 7.1 Introducción.

La IRA e IARA de alquenos y cetonas es demasiado conocida pero la de iminas todavía representa un reto por resolver, ya que desarrollar un sistema catalítico que proporcione altos rendimientos o bien altas enantioselectividades en el producto final resulta más difícil sobre todo de compatibilidad entre catalizador-sustrato. Como se ha mencionado en el capítulo IV, ante los infructuosos resultados por amidocarbonilar arilaldehídos y carbonilar ariliminas preformadas con el sistema de cobalto para tratar obtener *N*-alquil- $\alpha$ -aminoácidos, no del todo fue malo, ya que sin planearlo originó una exploración general de los sistemas  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\textit{rac})\text{-BINAP}$  y  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\textit{R})\text{-BINAP}$  en la DRA de arilaldehídos o IRA de ariliminas y DARA de arilcetonas proquirales. Las aminas obtenidas y descritas en este capítulo, si bien no era el producto que se pretendía conseguir en principio, resultó interesante, ya que es una reacción que cumple con los requisitos para llevar a cabo la DRA y DARA por medios catalíticos: un arilaldehído o arilcetona y una amina primaria o acetamida primaria. Al igual que el sistema catalítico de Pd, este sería el primer reporte sobre la aplicación del sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en este tipo de reacciones. Este acercamiento abre un mundo de posibilidades por explorar más la química del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con otra clase de mono- y difosfinas quirales o bien con otra clase de ligantes heterobidentados que mejore la enantioselectividad obtenida en este trabajo (*observación: los primeros cimientos están colocados en este estudio, falta el reforzamiento y la edificación que posiblemente nuestro grupo de investigación lo realizará en un futuro*). En este capítulo únicamente se describe los resultados preliminares obtenidos durante la realización de este proyecto de investigación. Los pocos antecedentes existentes sobre la DRA y DARA por medio de la catálisis ya se han descrito de manera general en el capítulo anterior.

## 7.2 Discusión de Resultados.

### 7.2.1 DRA de dos derivados de benzaldehído.

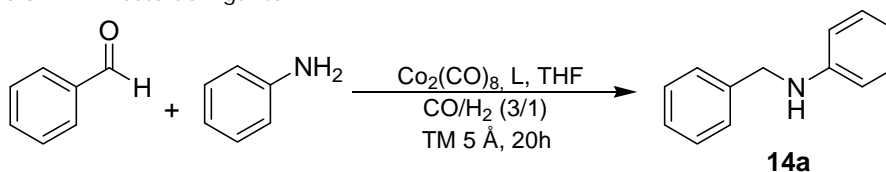
#### Condiciones iniciales.

Tomando como base las condiciones de reacción manejadas en la reacción de amidocarbonilación, se empezó a modificar algunos parámetros para llevar a cabo la DRA, involucrando un arilaldehído, una arilamina primaria,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ) proponiendo la generación *in situ* de la imina, para finalmente obtener la amina aquiral deseada. Para el estudio de este proceso se eligió como reacción estándar la DRA de benzaldehído y anilina para evaluar los efectos de los diferentes ligantes y de la presión de gas de síntesis

#### Efecto de los ligantes aquirales.

Aquí se analizó la capacidad de los distintos ligantes de tipo estibínico, monofosfinas y difosfinas aquirales. Las condiciones de reacción manejadas fueron: benzaldehído (3.46 mmol) y anilina (5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (0.12 mmol), ligante (0.12 mmol), TM 5 Å<sup>†</sup> en THF seco a una temperatura de 120 °C con una relación de gas de síntesis de  $\text{CO}/\text{H}_2$  de 3:1 a una temperatura de 120 °C . Los resultados se presentan en la Tabla 9.1. También se incluye el resultado cuando la DRA se llevó a cabo en ausencia de ligante.

Tabla 9.1. Efecto del ligante<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Conversión (%) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
1	Sin ligante	65	48
2	( <i>rac</i> )-BINAP	83	76
3	( <i>rac</i> )-Tol-BINAP	73	60
4	<i>o</i> -TTS	87	76
5	$\text{PPh}_3$	88	51

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de ligante, 3.46 mmol imina, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$  3/1) a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Conversión determinada por CG del producto crudo. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado.

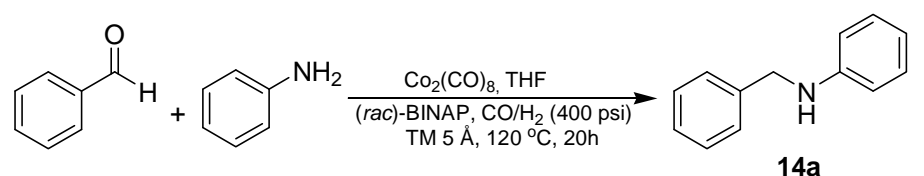
De los resultados obtenidos, se observa que el sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en ausencia de ligante condujo a una conversión y rendimiento moderados de la amina aquiral **14a** (entrada 1). Los sistemas catalíticos basados en el BINAP, Tol-BINAP y *o*-TTS presentaron buenas actividades proporcionando rendimientos variados en la amina **14a**.<sup>1</sup> Los sistemas catalizados con *o*-TTS y (*rac*)-BINAP fueron los mejores proporcionando un rendimiento del 76% (entradas 2 y 4), mientras que con el ligante trifenilfosfina resultó ser menos eficiente al aislarse dicha amina con un 51% de rendimiento

(entrada 5). Para reacciones posteriores se eligió a la difosfina (*rac*)-BINAP como el más apropiado para encontrar las condiciones óptimas de DRA y aplicarlas a la posterior evaluación de la enantioselectividad de arilcetonas proquirales.

**Efecto de la relación CO/H<sub>2</sub>.**

Se llevó a cabo la DRA de la misma reacción modelo manteniendo la presión de trabajo manejada en la reacción de amidocarbonilación que fue 400 psi únicamente se decidió variar la relación de gas de síntesis (Tabla 9.2). No hay que olvidar que para este sistema de cobalto es necesaria la presencia tanto del CO como del H<sub>2</sub> debido a que con la presión parcial de CO se asegura la estabilidad del catalizador y que por otro lado, la presión de H<sub>2</sub> favorece la reducción del doble enlace -C=N formado *in situ* y además es importante para generación de la especie catalíticamente activa HCo(CO)<sub>4</sub>.

**Tabla 9.2.** DRA de derivados de benzaldehído con el sistema Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>-(*rac*)-BINAP.<sup>a</sup>



Entrada	Presión	Relación CO/H <sub>2</sub>	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	400	1/1	80
2	400	2/1	81
3	400	3/1	83
4	400	4/1	77
5	400	0/4	71
6	<b>400</b>	<b>1/3</b>	<b>95</b>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, 0.12 mmol de (*rac*)-BINAP, 3.46 mmol de benzaldehído, 5.20 mmol de anilina, 10 mL THF seco, 400 psi de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>) a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Conversión determinada por CG del producto crudo.

Utilizando la misma relación de gas de síntesis manejada en amidocarbonilación se encontró una buena conversión de **14a**, (83%, entrada 3). Variando la relación de CO/H<sub>2</sub>, que no es más que el aumento de la presión parcial de hidrógeno, se observó un aumento en la actividad, teniendo una conversión máxima del 95% (entrada 6). Con el aumento de la presión parcial de H<sub>2</sub> se favorece la adición oxidativa de dihidrógeno al complejo de cobalto, lo cual es necesario para formar la especie catalíticamente activa para posteriormente llevar a cabo la inserción de la imina formada *in situ*, generando así a la amina como producto principal (entradas 1-2 y 6). Sin embargo, este aumento y la consecuente disminución de la presión parcial de CO, repercute fuertemente en el catalizador, pues cuando se utiliza una relación de CO/H<sub>2</sub> de 0/4 afecta la actividad del sistema de cobalto, detectándose la amina acquiral con una conversión del 71% (entrada 5). Por ello, la mejor relación

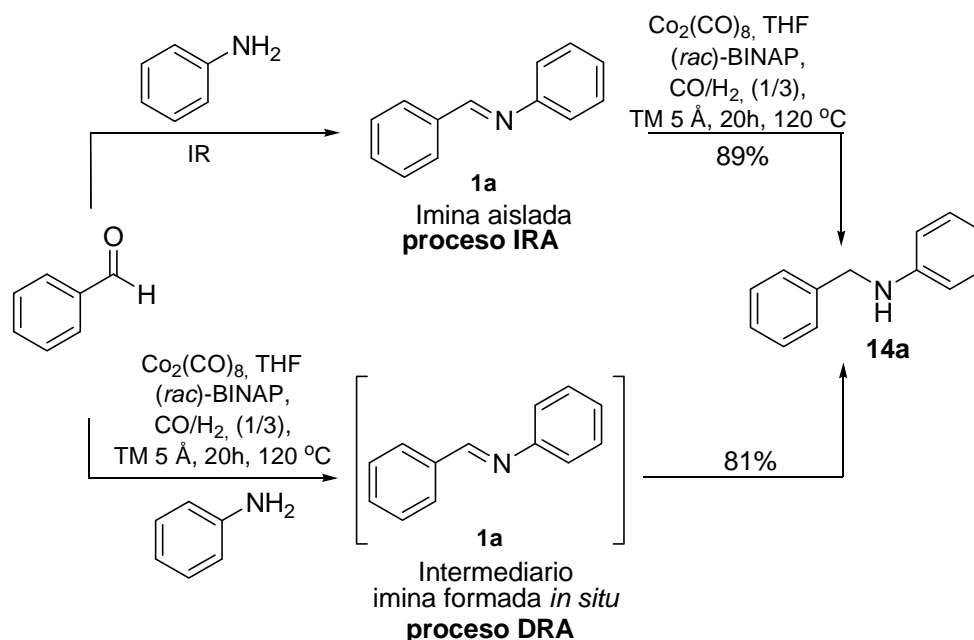
‡ Hay que recordar que el tamiz molecular sirvió para absorber moléculas de agua generada por la condensación del aldehído con la arilamina cuando se forma la imina *in situ*.



CO/H<sub>2</sub> que se encontró en esta serie de experimentos fue de 1/3 (entrada 6) y fue tomada como base para las siguientes reacciones de DRA y DARA.

### Comparación DRA vs IRA.

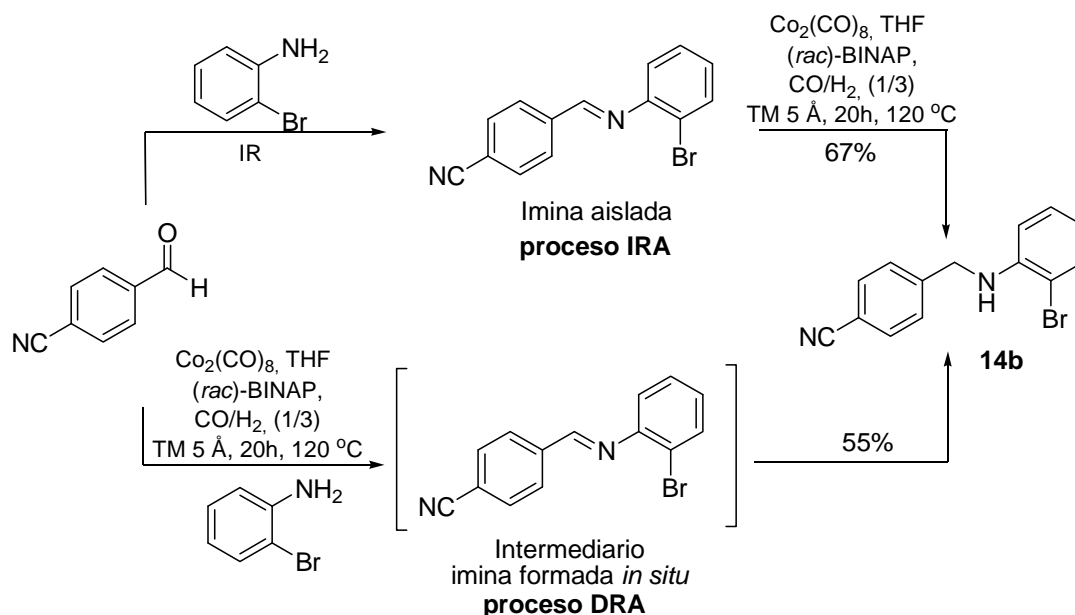
Para facilitar la comprensión y el alcance de los resultados obtenidos por DRA, se llevó a cabo la IRA de la correspondiente imina **1a** (previamente aislada y caracterizada, ver capítulo III) sometiéndola a las mismas condiciones de reacción que la realizada para la DRA. En este caso, se logra aislar la amina **14a** como único producto con un rendimiento de 89% (Esquema 9.1). Al igual como se observó con el sistema catalítico de paladio, el rendimiento de la amina **14a** es ligeramente mayor al obtenido por DRA, habiendo una diferencia 8% pero el éxito de ésta es sin lugar a dudas una de las grandes aplicaciones del complejo Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> para la síntesis de aminas en un solo paso.



Esquema 9.1. Comparación DRA vs IRA con el sistema Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/*(rac)*-BINAP de benzaldehído.

### DRA de 2-Bromobenzaldehído.

Al llevar a cabo la DRA de 2-bromobenzaldehído con *p*-cianoanilina con el sistema Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/*(rac)*-BINAP se observa que la reacción procede a pesar de emplear sustratos con grupos electroattractores (Esquema 9.2). Aquí se podría pensar que la reacción probablemente no se podría dar debido a que en la imina ya sea formada *in situ* o preformada posee un grupo electroattractor *orto* al grupo amino, sin embargo, se logra aislar la amina **14b** con un 55% de rendimiento por DRA (Esquema 9.2). Así mismo, en la IRA, se encontró que el rendimiento del producto deseado es de un 67%, corroborando una vez que la IRA es mejor que la DRA para esta transformación específica aunque implique una etapa más para acceder a la amina acquiral **14b**.



Esquema 9.2. Comparación DRA vs IRA con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(rac)\text{-BINAP}$  de 2-bromobenzaldehído.

#### Caracterización de *N*-(Fenil)benzilamina, **14a**.

Las aminas **14a** y **14b** fueron aisladas en forma de aceite y de cristales transparentes respectivamente, estables a temperatura ambiente. Son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos. La caracterización corresponde a las estructuras dadas a conocer en los Esquemas 9.1 y 9.2, cuyos datos espectrocópicos se describen en el Capítulo IX. A manera de ejemplo se describe la caracterización de **14a**: El espectro de masas mostró el ion molecular  $[\text{M}^+]$  en  $m/z$  183 que a su vez es el pico base. Su espectro de IR presenta una banda ancha en  $3418\text{ cm}^{-1}$ , característica del -NH. En el intervalo de  $3053\text{-}2855\text{ cm}^{-1}$  aparecen una serie de bandas asignados a los modos de vibración de los  $\text{C-H}_{\text{aromático}}$ . En su espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ , en 4.04 ppm se observa una señal ancha perteneciente al protón del -NH. La señal simple del  $-\text{CH}_2$  aparece en 4.37 ppm. En la zona aromática una serie de señales múltiples son ubicadas en los intervalos de 6.83-6.68 ppm y 7.28-7.21 ppm, los cuales corresponden a 10 protones de los anillos aromáticos. Así mismo en el espectro de  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  aparecen todas las señales de la molécula siendo la señal más importante la que se encuentra en 48.4 ppm perteneciente al  $-\text{CH}_2$ . (Ver espectros de RMN en el apéndice E).

#### 7.2.2 DRA de arilaldehídos con acetamida.

Con las condiciones de reacción fijadas de los anteriores experimentos, se propuso realizar la DRA de una serie de arilaldehídos sustituidos con grupos donadores y electroattractores pero ahora en lugar de utilizar una anilina como nucleófilo, se decidió utilizar acetamida esperando que la reacción transcurra con la formación *in situ* del intermediario *N*-acilimina. La DRA se llevó a cabo

en presencia de THF seco como disolvente empleando el sistema catalítico  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{rac})\text{-BINAP}$  (Tabla 9.3).

**Tabla 9.3.** DRA de derivados de benzaldehído con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{rac})\text{-BINAP}$ .<sup>a</sup>

**15**

Entrada	Ar =	Producto	Rendimiento (%)
1	R = H	<b>15a</b>	77
2	R = <i>p</i> - <i>t</i> -Bu	<b>15b</b>	72
3	R = 2,3,4-OMe	<b>15c</b>	50
4	R = 3,4,5-OMe	<b>15d</b>	55
5	R = <i>p</i> -CN	<b>15e</b>	68
6		 <b>15f</b>	68
7		 <b>15g</b>	67

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de  $(\text{rac})\text{-BINAP}$ , 3.46 mmol de derivado de aldehído, 5.20 mmol acetamida, 10 mL THF, 150 mg TM 5 Å, 400 psi de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 1/3) a 120 °C por 20 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado.

Como se puede observar en los resultados, el sistema de cobalto proporcionó exclusivamente las *N*-acilaminas **15** con rendimientos superiores al 50% (entradas 1-7). La mejor actividad se presentó cuando la DRA se llevó a cabo con benzaldehído, proporcionando la *N*-acilamina, **15a**, con un rendimiento de 77% (entrada 1). Así mismo, el sistema mostró tolerancia a grupos como -CN, S y -OH (entradas 5-7), transformándolos a los productos deseados con rendimientos moderados. En los casos de **15c** y **15g** en los que se podría esperar una nula reactividad o un menor rendimiento debido al efecto estérico ejercido por los sustituyentes en las posiciones *orto* del anillo aromático, no fue así y se obtuvieron dichos productos con rendimientos satisfactorios (entradas 3 y 7).

#### Caracterización de *N*-(2-Hidroxinaftilmetil)acetamida, **15g**.

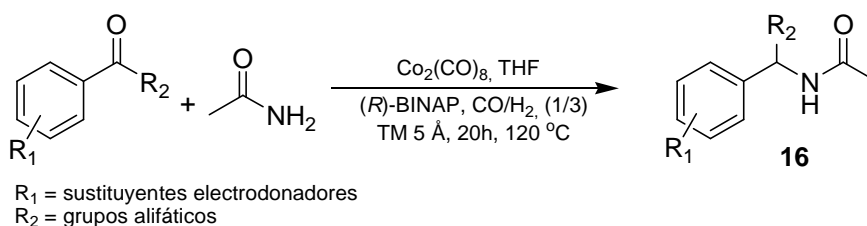
Todas las *N*-acilaminas secundarias, **14**, se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco y beige, con excepción de **14f** que es un aceite de color amarillo. Todos son estables a temperatura

ambiente, solubles en la mayoría en disolventes orgánicos como acetona, diclorometano, cloroformo, metanol y AcOEt. La amina **15g** es insoluble en disolventes clorados. La caracterización corresponde a las estructuras dadas a conocer en Tabla 9.3. La caracterización completa se describe en el Capítulo IX. A manera de ejemplo se describe la caracterización de **15g** en cuyo espectro de masas por IE se observó su ion molecular  $[M^+]$  en  $m/z$  215 con una abundancia relativa del 66%, además del fragmento  $m/z$  173 y un pico base en  $m/z$  156 correspondientes a la pérdida de los fragmentos  $[M^+ - OH]$  y  $[M^+ - OH - COCH_3]$  respectivamente. Su espectro de IR presentó una banda ancha en  $3259\text{ cm}^{-1}$ , característica de los grupos -OH y -NH. En el intervalo de  $3098\text{-}2853\text{ cm}^{-1}$ , una serie de bandas son asignados a los modos de vibración de los  $C-H_{\text{alifático-aromático}}$ . La banda de tensión del -CO de la amida se ubica en  $1620\text{ cm}^{-1}$ . En su espectro de RMN- $^1H$  en disolución con acetona- $d_6$ , en 1.95 ppm se observa una señal simple del metilo unido al grupo carbonilo. Una señal doble en 4.72 ppm ( $J = 6.0\text{ Hz}$ ) pertenece al -CH $_2$ . En la zona aromática una serie de señales doble, dos triples, una doble de doble y doble son ubicadas en el intervalo de 7.12-8.02 ppm, son asignados a 6 protones del anillo naftilo. Una señal ancha en 8.52 indica la presencia del -NH. A campos más bajos, una señal simple se observa en 10.44 ppm perteneciente al sustituyente -OH. En el espectro de RMN- $^{13}C$  aparecen todas las señales de la molécula siendo las más importantes en 34.7 y 21.4 ppm confirmando la presencia del -CH $_2$  y -CH $_3$  (fragmento acetamida) respectivamente. (Ver espectros en el apéndice E).

### 7.2.3 DARA de arilcetonas proquirales con acetamida.

Finalmente, se evaluó la capacidad del sistema quiral  $Co_2(CO)_8/(R)$ -BINAP en la DARA de cuatro arilcetonas proquirales con acetamida con el objeto de observar su actividad y enantioselectividad en la síntesis de *N*-acilaminas quirales (Tabla 9.4).<sup>2-3</sup>

**Tabla 9.4.** DARA de algunos derivados de acetofenona con el sistema  $Co_2(CO)_8$ - $(R)$ -BINAP.<sup>a</sup>



Entrada	$R_1 =$	$R_2 =$	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>	Config. <sup>e</sup>
1	H	Me	<b>16a</b>	78	59 <sup>d</sup>	(S)
2	<i>p</i> -Me	Me	<b>16b</b>	81	32	(-)
3	<i>p</i> -OMe	Me	<b>16c</b>	85	30	(-)
4	H	Et	<b>16d</b>	80	37	(+)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.12 mmol de  $Co_2(CO)_8$ , 0.12 mmol de  $(R)$ -BINAP, 3.46 mmol derivado acetofenona, 5.20 mmol acetamida, 10 mL THF, 400 psi de gas de síntesis ( $CO/H_2$  1/3) a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  por 20 h. <sup>b</sup> Rendimiento de Producto aislado. <sup>c</sup> Los ee fueron determinados por HPLC empleando una columna quiral (Chiracel O-H). <sup>d</sup> Se utilizó el ligante (S)-BINAP. <sup>e</sup> La configuración se estableció de acuerdo al signo de la rotación específica reportada en la literatura.

Como se puede observar en los resultados, las *N*-acilaminas, **16**, secundarias fueron aisladas con rendimientos máximos del 85% pero con excesos enantioméricos modestos (entradas 1-4). La mejor enantioselectividad, se obtuvo cuando se realizó la DARA de acetofenona con acetamida para dar la *N*-acilamina, **16a**, en un sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{S})\text{-BINAP}$  (entrada 1). Su configuración absoluta se determinó por comparación del signo de la rotación óptica reportado en la literatura.<sup>4</sup> En contraste, la menor enantioselectividad se obtuvo cuando se realizó la DARA de *p*-metoxi acetofenona (entrada 3). Por otro lado, se ha observado que al aumentar la sustitución del derivado de acetofenona de un grupo -Me a -Et en  $\text{R}_2$ , proporciona las aminas deseadas con rendimientos similares pero afectando la enantioselectividad, habiendo una diferencia de aproximadamente 22% de ee (entradas 1 y 4), lo que probablemente es debido a la congestión estérica causada por la cadena alifática en las proximidades de los grupos coordinantes del ligante BINAP.

#### **Caracterización de *N*-[(Fenil)propil]acetamida, **16d**.**

Las *N*-acilaminas secundarias **16a** y **16c**, se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco mientras que las aminas **16b** y **16d** fueron aisladas en forma de aceites transparentes. Todo son estables a temperatura ambiente, solubles en acetona, diclorometano, cloroformo, metanol y AcOEt. Así mismo, presentaron datos espectroscópicos similares considerando el esqueleto de la *N*-acilamina **16a**, variando únicamente las señales correspondientes al anillo aromático procedente del derivado de acetofenona de partida. La caracterización completa se describe en la sección experimental. Por ello, en este apartado se comenta los datos correspondientes a la *N*-acilamina, **16d**. Este compuesto se obtuvo con un 37% de ee. En su espectro de masas por IE se observó su ion molecular  $[\text{M}^+]$  en  $m/z$  177 con una abundancia relativa del 12%, además en  $m/z$  148 mostró el fragmento  $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5]$ . Un pico base en  $m/z$  106 correspondió a la pérdida del fragmento  $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 - \text{COCH}_3]$ . En el espectro de IR presentó una banda ancha característica del -NH en  $3277 \text{ cm}^{-1}$ . En el intervalo de  $3063\text{-}2875 \text{ cm}^{-1}$ , una serie de bandas fueron asignadas a los modos de vibración de los enlaces  $\text{C-H}_{\text{alifático-aromático}}$ . La banda de tensión del -CO del fragmento amida se ubicó en  $1646 \text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ , en 0.87 ppm una señal triple 0.87 ( $J = 6.0 \text{ Hz}$ ) ppm fue asignado al - $\text{CH}_3$  acoplado al - $\text{CH}_2$ . Esta última presentó una señal múltiple en el intervalo de 1.75-1.87 ppm. El metilo del grupo - $\text{COCH}_3$  se encontró en 1.91 ppm. Una señal cuádruple en 4.88 ppm ( $J = 7.7 \text{ Hz}$ ) corresponde al -CH quiral unido al grupo -Et. La señal del -NH aparece en forma de señal doble en 5.77 ppm ( $J = 7.7 \text{ Hz}$ ). En la zona aromática, los 5 protones del anillo aromático se ubican en el intervalo 7.22-7.34 ppm. En su espectro de  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  aparecen todas las señales de la molécula siendo las más importantes en 55.0 y 23.5 ppm confirmando la presencia de los grupos -CH quiral y - $\text{CH}_3$  (fragmento acetamida) respectivamente. (*Ver espectros en el apéndice E*).

### 7.3 Comentarios finales.

Ante estos resultados parcialmente satisfactorios que fueron mostrados en este capítulo, son datos preliminares que indudablemente faltan por mejorar, como el hecho de explorar diversas variables de reacción como el de temperatura, cantidad adecuada de los sustratos involucrados y la extensión sobre la reactividad de cetonas alifáticas con arilaminas primarias para poder comparar los excesos enantioméricos con los obtenidos con el sistema de paladio, así como establecer el mecanismo de reacción ahora que el gas de síntesis está enriquecido con la presión parcial de H<sub>2</sub>. Sin embargo, con los pocos resultados mostrados en este capítulo, se puede decir que ha desarrollado el primer método catalítico de DRA y DARA de diversos compuestos carbonílicos ya sea en presencia de anilina o acetamida en condiciones relativamente suaves de operación con el sistema catalítico de cobalto, el cual demuestra que la reacción transcurre en general con rendimientos variados pero con ee modestos, lo que abre la posibilidad de probar otra clase de ligantes fosforados monodentados (fosforamidito de Feringa) y bidentados quirales (BINAP, CHIRAPHOS, NORPHOS, JOSIPHOS, PHANEPHOS, etc.) o bien con coordinación N,N (bisoxazolines) para poder aumentar esta enantioselectividad.

### Referencias.

1. La síntesis de esta amina por métodos catalíticos ha sido caracterizada por otros grupos de investigación mediante la IRA de la imina, ver: (a) Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis*. **2003**, 443. (b) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 1921. (d) Lakshmi-Kantam, M.; Roy, M.; Roy, S.; Sreedhar, B.; Lal-De, R. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2226. (e) Sakamoto, M.; Ohki, Y.; Kehr, G.; Erker, G.; Tatsumi, K. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2820. (f) Iglesias, A. L.; García, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *298*, 51.
2. Para la síntesis general de *N*-acilaminas con otros métodos no catalíticos, ver: (a) Latorre, A.; Rodríguez, S.; Izquierdo, J.; González, F. V.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2653. (b) Fujita, K.-I.; Komatsubara, A.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 3624. (c) Phukan, K.; Ganguly, M.; Devi, N.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2694. (d) Caiazzo, A.; García, P. M. L.; Wever, R.; van Hest, J. C. M.; Rowan, A. E.; Reek, J. N. H.; *Org. & Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2926.
3. Ejemplo sobre la obtención de una *N*-acilamina, por hidrogenación empleando un catalizador de Rh, ver: Zhao, B.; Wang, Z.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1049.
4. (a) Hirose, T.; Begum, M.; Sedequl, I. Md.; Taniguchi, K.; Yasutake, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 1641. (b) Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, H.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560.

---

# CAPITULO VIII

## CONCLUSIONES

---

Después de haber evaluado la actividad catalítica de los sistemas de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$ ,  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/2\text{PPh}_3$  y los catalizadores preformados de tipo  $\text{PdX}_2(\text{P-P})^*$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) y  $\text{PdBr}_2(\text{P-N})^*$  en las reacciones de amidocarbonilación y DARA se puede concluir lo siguiente:

**Amidocarbonilación:**

1. En el proceso de amidocarbonilación de cicloocteno con el sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$  se logró aislar como subproducto un compuesto imínico sugiriendo la participación de éste como intermediario importante en la obtención del *N*-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina.
2. El sistema catalítico de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con y sin la adición de ligantes quirales promueve únicamente la amidocarbonilación de sustratos alifáticos (alquenos, aldehídos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados) y no de sustratos aromáticos (derivados de benzaldehído y ariliminas). Sin embargo, se encontró que este sistema puede promover la DRA, DARA e IARA de dichos sustratos aromáticos con moderados a buenos rendimientos y en algunos casos con ee moderados.
3. Se determinó por IR que los ligantes de Sb y los ligantes derivados del BINAP permanecen en la esfera de coordinación del cobalto, lo que influye en la regioselectividad del proceso. Notando que el complejo dinuclear  $\text{Co}_2[(\text{R})\text{-BINAP}](\text{CO})_6$  con puentes CO no es el responsable de la actividad catalítica en esta reacción sino que actúa como precursor para formar la especie mononuclear  $\text{HCo}[(\text{R})\text{-BINAP}](\text{CO})_2$ , la verdadera responsable de dicha actividad, la cual evoluciona conforme transcurre el tiempo de reacción.
4. Aunque hubo de bajas a moderadas inducciones asimétricas en los *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos con el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$ , se puede proponer la introducción de ligantes con sustituyentes de mayor volumen dentro del ligante BINAP que mejoren las propiedades  $\sigma$  donadores/ $\pi$ -aceptores en los átomos de P para generar complejos capaces de tener una mejor interacción metal-ligante y así probablemente elevar la enantioselectividad, o bien la posibilidad de probar otra clase de ligantes como las estibinas quirales o monofosfinas quirales.

5. El sistema catalítico de paladio  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/2\text{PPh}_3$  es activo en la reacción de amidocarbonilación de arilaldehídos permitiendo obtener una diversidad de *N*-acil- $\alpha$ -aminoácidos con rendimientos variados. También, el sistema mostró compatibilidad al cambio de nucleófilo.

6. Con una reacción modelo se probó que el sistema  $\text{PdBr}_2/\text{LiBr}/\text{difosfina}$  quiral, que a pesar de mostrarse activo no induce asimetría en el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido, lo que originó la preparación de catalizadores quirales de paladio conteniendo en su esqueleto ligantes de quiralidad axial (BINAP y Tol-BINAP), esqueleto hidrocarbonado (CHIRAPHOS) y heterobidentando (P/N, fosfino-oxazolina) cuya aplicación en dicha reacción generó el aminoácido deseado con un máximo de ee de 92%.

**DARA:**

1. La aplicación de los catalizadores de paladio quirales en la DARA constituye una novedosa estrategia explorada en esta investigación, ya que se desarrolló un nuevo esquema de síntesis común para la preparación de diferentes clases de aminas secundarias quirales partiendo de una amplia variedad de compuestos carbonílicos de tipo alifático, aromático y cicloalifático, cuya reactividad con derivados de anilina originaron aminas quirales con buenos rendimientos y con ee de moderados a excelentes (hasta 99% ee).

2. Al hacer un estudio sobre los *efectos no lineales* en la DARA modelo de 2-butanona con anilina, se encontró una **linealidad** entre el ee del catalizador  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, parcialmente puro y el ee de la amina quiral comprobando que el precursor catalítico tiene carácter monomérico y no diastereomérico.

3. La DARA de 2- y 3-metilcicloalquilcetonas favoreció la formación mayoritaria de los diastereoisómeros *cis* y *trans* respectivamente con buenos a excelentes enantioselectividades.

4. Comparando los resultados obtenidos de toda la serie de reacciones, se encontró que los complejos de paladio que poseen el fragmento BINAP mostraron ser más activos y enantioselectivos a diferencia de los que provienen del CHIRAPHOS y fosfino-oxazolina.

5. El sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  presentó una buena actividad permitiendo transformar benzaldehídos en presencia de arilaminas primarias o acetamida en *N*-arilaminas y *N*-acilaminas aquirales respectivamente con rendimientos variados. Adicionalmente, el sistema mostró ser tolerante a grupos funcionales como -CN, -OH y -S. La DARA de arilcetonas proquirales con acetamida se aislaron las correspondientes *N*-acilaminas quirales con moderados ee (máximo 59%).



6. De los dos sistemas estudiados, la DARA con paladio resultó ser mucho mejor que el del cobalto.
  
7. Creemos que nuestra contribución más importante en todo este trabajo fue el encontrar que los dos promotores catalíticos pueden catalizar tanto la reacción la amidocarbonilación asimétrica y no simétrica como la DRA o DARA *en un solo paso*, dando lugar a procesos que transcurren con *economía atómica*. Así mismo, se contribuyó de manera importante a la química del cobalto y del paladio en la cual aún no todo ha sido escrito.
  
8. Finalmente, todo este conjunto de resultados indican claramente que existe un gran campo por desarrollar como el de explorar nuevos sistemas catalíticos con otros metales de transición acompañado de la modulación de otro tipo de ligantes.

# CAPITULO IX

## SECCION EXPERIMENTAL

---

### 9.1. Material.

#### 9.1.1 Reactivos y Disolventes.

Las reacciones catalíticas se hicieron en atmósfera de N<sub>2</sub> mediante el uso de una línea mixta de vacío-N<sub>2</sub> utilizando técnicas Schlenk y reactores PARR 4712AD. Las derivatizaciones de los *N*-acetil- o *N*-alquil- $\alpha$ -aminoácidos se hicieron a temperatura ambiente sin necesidad de emplear técnicas Schlenk y justo antes de inyectarlo en el CG-EM o HPLC. Los disolventes utilizados fueron destilados y secados previamente bajo atmósfera de nitrógeno: el THF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secaron con sodio/benzofenona y pentóxido de fósforo respectivamente. Disolventes como el hexano, acetona, <sup>1</sup>PrOH, AcOEt, CHCl<sub>3</sub> y benceno fueron grado HPLC y se utilizaron tal como se recibieron de Sigma-Aldrich. El octacarbonilo de dicobalto, [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>] y los ligantes de quiralidad axial fueron adquiridos de Stream Chemical Company. El Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> es transferido a un tubo de Schlenk bajo atmósfera de argón para su mejor manejo en las reacciones, ya que es sensible al aire. El bromuro de paladio (II), (PdBr<sub>2</sub>), bromuro de litio, (LiBr), aldehídos (alifáticos y aromáticos), cetonas (alifáticas, cicloalifáticas y aromáticas) y derivados de anilina fueron obtenidos comercialmente de Sigma-Aldrich y usados sin purificación previa. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) y los productos de las reacciones fueron purificados por cromatografía en columna con gel de sílice Merck malla 70-230 utilizando un sistema de hexano/AcOEt a diferentes proporciones. El tamiz molecular empleado en la DARA fue activado y almacenado dentro de una estufa a 200 °C, 24 h antes de su utilización.

#### 9.1.2 Equipo.

Los puntos de fusión se obtuvieron mediante la técnica capilar en un Mel-Temp II conectado a un termómetro Fluke 51 II con termopar y no están corregidos. Los espectros de masas se realizaron en los espectrómetros JEOL JMS-AX505 HA a 70 eV por el método de impacto electrónico (IE) y JEOL JMS-SX102A por el método de bombardeo de átomos rápidos (FAB<sup>+</sup>). En ésta última, se empleó alcohol *m*-nitrobencílico como matriz. Las distribuciones isotópicas fueron simuladas en el

mismo equipo. Para la síntesis de las ariliminas se utilizó una lámpara de IR modelo Osram de 250 W y 125 V. La medición de los ee y de los ed de algunos productos de amidocarbonilación y DARA se realizó mediante la técnica combinada de CG-EM empleando una columna quiral Ciclodex- $\beta$  (50 m, 0.32 mm de diámetro interno y 0.32  $\mu\text{m}$  de grosor de película) y un cromatógrafo Hewlett Packard modelo 5890 (inyector splits/splitless, detector FID), helio como gas acarreador, una mezcla de aire-hidrógeno para alimentar al detector y nitrógeno como gas de maquillaje (*makeup*). Para productos no volátiles o que no fue posible separar mezclas racémicas por CG-EM se utilizó un equipo HPLC Hewlett Packard 1100 con detector de UV-DAD equipado con una columna quiral Daicel Chiracel OD-H (25 x 4.6 mm) o una columna quiral Nucleodex  $\beta$  PM (25 x 4.6 mm) empleando una mezcla de  $^1\text{PrOH}$ /Hexano a diferentes proporciones o MeOH/TEAA. Las condiciones de separación tanto en CG-EM como en el HPLC son dadas en la caracterización de cada producto quiral. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se adquirieron en pastilla de KBr y en disolución de  $\text{CHCl}_3$  en un espectrofotómetro marca Nicolet FTIR modelo MAGNA 750 y las posiciones de las bandas están dadas en  $\text{cm}^{-1}$ . Las rotaciones ópticas fueron determinadas en un polarímetro Perkin-Elmer 343 con una  $\lambda = 589 \text{ nm}$  (Na), los valores de  $[\alpha]_D$  se informan en unidades de  $10^{-1} \cdot \text{grados} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{g}^{-1}$ . Los espectros de RMN se determinaron en un espectrómetro JEOL GX 300, Varian Unity Inova (300 MHz para  $^1\text{H}$ , 121 MHz para  $^{31}\text{P}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y en un espectrómetro Varian Unity Plus 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$ , 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) empleando  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$  como disolventes y TMS como referencia interna ( $\delta = 0$ ). Los desplazamientos químicos están expresados en ppm. Las estructuras de rayos X de monocristal fueron determinadas mediante los difractómetros Siemens P4/PC y Bruker Smart Apex CCD a una temperatura de  $20^\circ\text{C}$ , las intensidades fueron colectadas con una radiación monocromática de Mo  $\text{K}\alpha$  ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ). Las estructuras fueron resueltas por métodos directos empleando el programa SHELXS-97 y refinado por mínimos cuadrados en  $F^2$  empleando SHELXL-97.

Para llevar a cabo los experimentos catalíticos se utilizaron reactores PARR de alta presión modelo 4712AD que soportan una presión máxima de 3000 psi y un panel de alimentación de gases para poder introducir CO y  $\text{H}_2$  a la proporción deseada capaz de proveer hasta 2000 psi de presión. El procedimiento general para llevar a cabo los experimentos catalíticos es el siguiente. Dentro del reactor se coloca un vaso de cristal diseñado para soportar altas presiones con capacidad de 25 mL junto con una barra magnética, se cierra perfectamente y se purga tres veces con vacío- $\text{N}_2$ /(CO/ $\text{H}_2$ ) o  $\text{H}_2$  a una presión de 50 psi. Se deja en vacío mientras la solución de catálisis en cuestión se realiza en un tubo de Schlenk. Posteriormente, la mezcla de reacción es transferida mediante una jeringa al reactor por succión del vacío contenido dentro del reactor. Después, el reactor se carga con la presión deseada de gas: (CO/ $\text{H}_2$ ), CO o  $\text{H}_2$ , dejándose reposar por 10 minutos para ver que no varíe la presión de gas. Finalmente, el reactor fue agitado y calentado en un baño de aceite a la temperatura y tiempo de trabajo. Una vez finalizado el tiempo de reacción, se saca el reactor del baño de aceite dejándose enfriar a temperatura ambiente. Después se

liberan los gases en un lugar con ventilación (**OJO**: sobre todo cuando implica la liberación de CO) abriéndose el reactor para procesar la reacción. Para determinar la conversión, regio, quimio-, enantio- y diastereoselectividad se toma una muestra y se inyecta en el CG-M o bien se analiza por RMN.

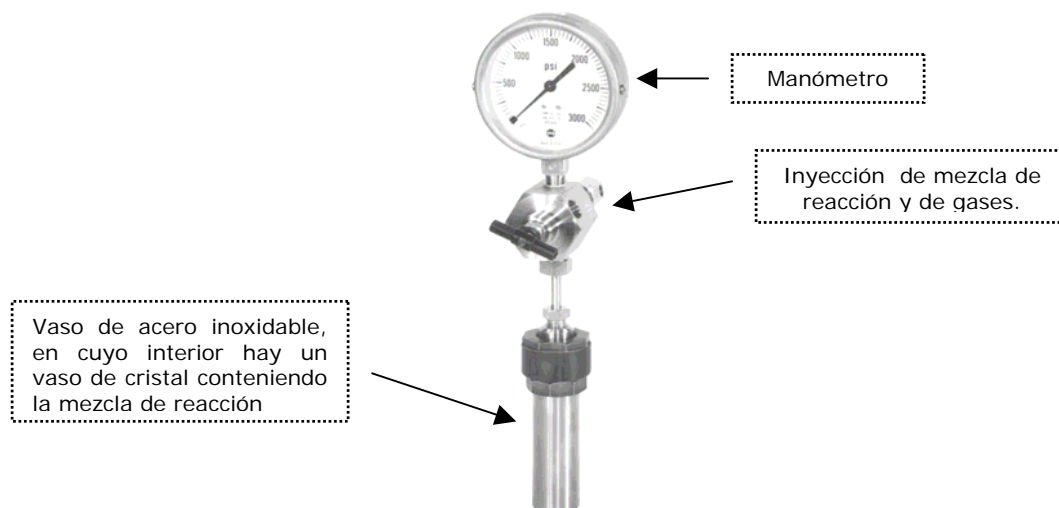
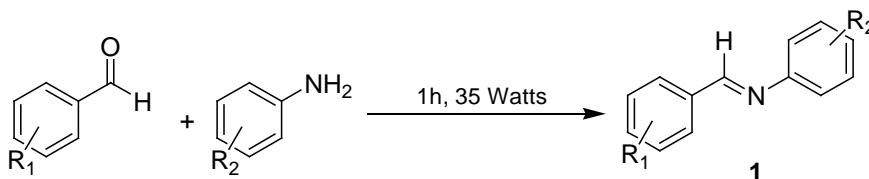


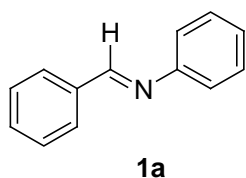
Figura 9.1. Reactor PARR 4712AD utilizado en las reacciones catalíticas.

## 9.2 Síntesis de ariliminas.

### 9.2.1 Síntesis de arilaldiminas.

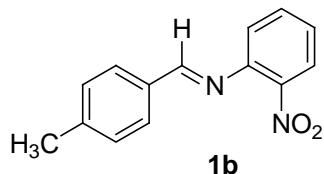


Para la síntesis de estos compuestos, se modificó la técnica reportada por Delgado y colaboradores<sup>1</sup> que se describe a continuación: En un tubo de Schlenk acoplado a un condensador con agitación magnética y en atmósfera de N<sub>2</sub> se mezclaron 5 mmol del derivado de benzaldehído y 5 mmol de la arilamina primaria. La mezcla de reacción se irradió con una lámpara de IR (Osram, 250 W y 125 V) por un periodo aproximado de 1 h. La reacción se siguió por CCF para asegurar la completa transformación. Pasado el tiempo, se dejó enfriar obteniéndose así el producto sin necesidad de realizar alguna purificación, es decir se obtuvo con un 100% de pureza.

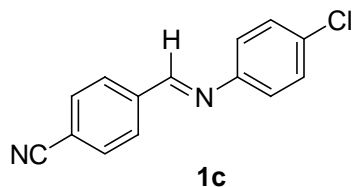


**N-(Benciliden)-anilina, (1a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de benzaldehído (550  $\mu$ L, 5 mmol) y anilina (430  $\mu$ L, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar un sólido blanco (90%). La caracterización está acorde a lo reportado en la literatura.<sup>2</sup> RMN <sup>1</sup>H (300

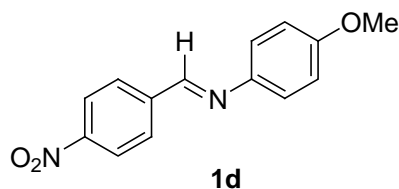
MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (s, 1H, -CHN), 7.93-7.90 (m, 2H, ArH), 7.49-7.47 (m, 3H, ArH), 7.42-7.37 (m, 2H, ArH), 7.24-7.21 (m, 3H, ArH); EM-IE (70 eV) *m/z*: 180 (61, M<sup>+</sup>).



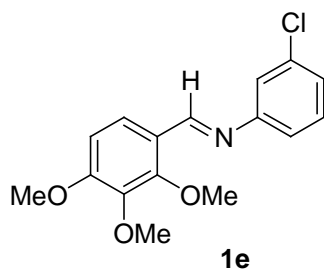
***N*-(*p*-Metil-benciliden)-3-nitroanilina, (1b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-tolualdehído (588 μL, 2.5 mmol), y *m*-nitroanilina (690 mg, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar un sólido amarillo (77%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (s, 1H, -CHN), 8.07-8.00 (m, 2H, ArH), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.55-7.45 (m, 2H, ArH), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 3.41 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.6 (-CHN), 148.9, 129.9, 129.7, 129.2, 127.7, 120.3, 115.4, 113.2, 109.0, 21.7 (-CH<sub>3</sub>); IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3034, 2988, 2873, 1619; EM-IE (70 eV) *m/z*: 240 (100, M<sup>+</sup>), 193 (20).



***N*-(*p*-Ciano-benciliden)-4-clorobenzamina, (1c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-cianobenzaldehído (655 mg, 2.5 mmol), y *p*-cloroanilina (635 mg, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar un sólido blanco (75%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (s, 1H, -CHN), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.2 (-CHN), 149.4, 139.7, 132.6, 129.4, 129.2, 122.3, 118.4 (-CN), 114.6; IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3058, 2995, 2893, 1621; EM-IE (70 eV) *m/z*: 240 (100, M<sup>+</sup>), 205 (5).

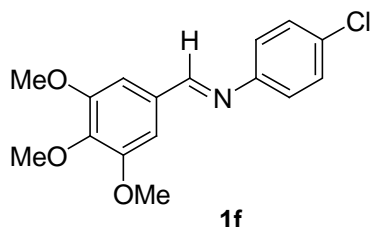


***N*-(*p*-nitro-benciliden)-4-metoxibenzamina, (1d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-nitrobenzaldehído (755 mg, 5 mmol) y *p*-anisidina (615 mg, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar un sólido amarillo (88%). La caracterización está acorde a lo reportado en la literatura.<sup>3</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56 (s, 1H, -CHN), 8.29 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); EM-IE (70 eV) *m/z*: 256 (61, M<sup>+</sup>), 233 (100).



***N*-(2,3,4-Trimetoxibenciliden)-3-clorobenzamina, (1e).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (980 mg, 5 mmol) y *m*-cloroanilina (520 μL, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar un semisólido beige (74%); P. F.: 47-49 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 (s, 1H, -CHN), 7.92 (d, 1H, *J* = 87.7 Hz, ArH), 7.30-7.23 (m, 2H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 3.97 (s,

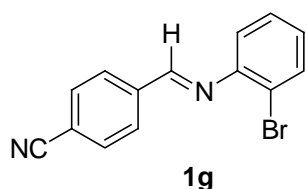
3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.3 (-CHN), 157.1, 143.1, 134.8, 134.6, 130.3, 130.2, 124.3, 121.0, 119.7, 108.1, 108.0, 107.4. 62.1 (-OCH<sub>3</sub>), 61.0 (-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (-OCH<sub>3</sub>); IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3048, 2893, 1620; EM-IE (70 eV) *m/z*: 305 (9, M<sup>+</sup>), 290 (5), 179 (100).



**N-(3,4,5-Trimetoxibenciliden)-4-clorobenzamina, (1f).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (980 mg, 5 mmol) y *p*-cloroanilina (635 mg, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar unos cristales blancos (92%); P. F.: 127.0-131.0 °C. La caracterización está acorde a lo reportado en la literatura.<sup>4</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ 8.28 (s, 1H, -CHN), 7.32 (s, 2H, ArH), 7.21-7.12 (m, 4H, ArH), 3.89 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); EM-IE (70 eV) *m/z*: 305 (100, M<sup>+</sup>), 290 (33).

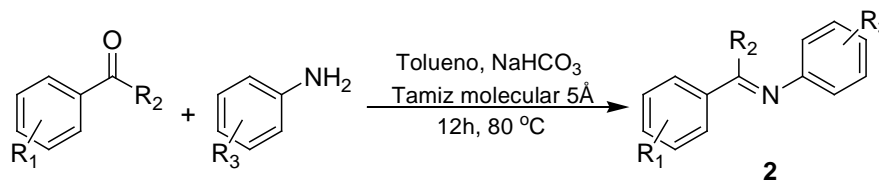


**N-(*p*-Cianobenciliden)-2-bromobenzamina, (1g).**

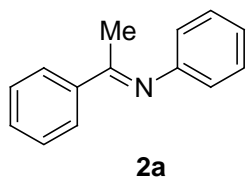
Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-cianobenzaldehído (655 mg, 5 mmol) y *o*-bromoanilina (565 μL, 5 mmol) a 250 W y 125 V por 1 h para dar unos cristales blancos (70%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

8.27 (s, 1H, -CHN), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.21-7.12 (m, 4H, ArH); IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3066, 2999, 2934, 2834, 1619; EM-IE (70 eV) *m/z*: 285 (100, M<sup>+</sup>).

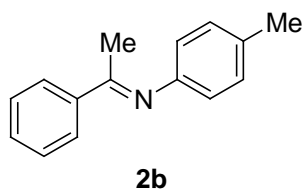
### 9.2.2 Síntesis de arilcetimas.



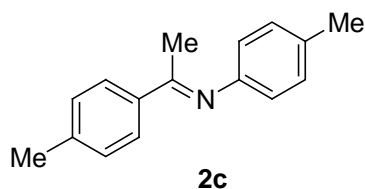
En un matraz de bola de dos bocas con agitación magnética y en atmósfera de N<sub>2</sub> se colocaron 25 mmol de NaHCO<sub>3</sub>, 5mmol del derivado de anilina, 5 mmol del derivado de acetofenona y 4 g de tamiz molecular activado 5Å en 15 mL de tolueno seco durante 12 h. Transcurrido el tiempo, la suspensión resultante se filtró por una pequeña columna empacada de celita utilizando 10 mL de tolueno como eluyente con la finalidad de separar el tamiz molecular. La disolución resultante se concentró a presión reducida y el producto resultante fue lavado varias veces con hexano frío para obtener completamente pura a las iminas sólidas. En el caso de iminas aceitosas en donde quedaban trazas de derivados de anilina sin reaccionar, se purificó por una pequeña columna flash empacada de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra y activada eluyendo con sólo con éter (20 mL).



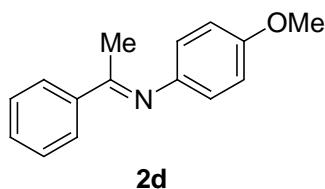
***N*-(1-Fenil-etilen)-benzamina, (2a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de acetofenona (550  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y anilina (430  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) a 80  $^{\circ}\text{C}$  por 12 h para dar un aceite transparente (85%). La caracterización corresponde al reportado en la literatura.<sup>5</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03-7.97 (m, 3H, ArH), 7.51-7.36 (m, 3H, ArH), 7.15-7.09 (m, 1H, ArH), 6.85-6.82 (m, 2H, ArH), 2.25 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 195 (62,  $\text{M}^+$ ), 180 (100).



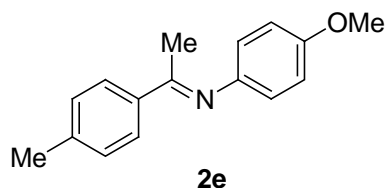
***N*-(1-*p*-Tolil-etilen)-benzamina, (2b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metilacetofenona (650  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-toluidina (535 mg, 5 mmol) a 80  $^{\circ}\text{C}$  por 12 h para dar el producto en forma de aceite incoloro (89%). La caracterización corresponde al reportado en la literatura.<sup>6</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98-7.95 (m, 2H, ArH), 7.57-7.44 (m, 3H, ArH), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.61 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 2.35 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 209 (59,  $\text{M}^+$ ), 194 (100).



**4-Metil-*N*-(*p*-tolil-etilen)-benzamina, (2c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metilacetofenona (650  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-toluidina (535 mg, 5 mmol) a 80  $^{\circ}\text{C}$  por 12 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (90%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.27 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.71 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 2.41 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.22 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8 ( $-\text{CN}$ ), 149.3, 140.6, 137.0, 132.5, 129.5, 129.1, 127.2, 119.5, 21.4 ( $-\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $-\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $-\text{CH}_3$ ); IR (película,  $\text{v cm}^{-1}$ ): 3024, 2920, 2864, 1631; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 223 (72,  $\text{M}^+$ ), 208 (100).

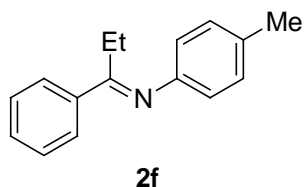


***N*-(*p*-Metoxifenil-etilen)-benzamina, (2d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de acetofenona (550  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-anisidina (615 mg, 5 mmol) a 80  $^{\circ}\text{C}$  por 12 h para dar un sólido de color amarillo (97%). La caracterización corresponde al reportado en la literatura.<sup>5</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98-7.95 (m, 2H, ArH), 7.46-7.43 (m, 3H, ArH), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.76 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.25 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 225 (72,  $\text{M}^+$ ), 210 (100).

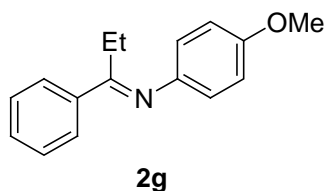


**4-Metil-*N*-(1-*p*-metoxi-etilen)-benzamina, (2e).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metilacetofenona (650  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-anisidina (615 mg, 5 mmol) a 80  $^{\circ}\text{C}$  por 12 h para dar un sólido de color amarillo

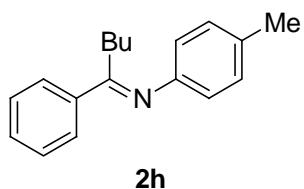
(95%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 7.07 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.58 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.18 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.5 ( $-\text{CN}$ ), 145.1, 130.6, 129.1, 128.9, 123.1, 121.2, 116.2, 113.7, 55.5 ( $-\text{OCH}_3$ ), 26.4 ( $-\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $-\text{CH}_3$ ); IR (disolución/ $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3012, 2958, 2841, 1626; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 239 (64,  $\text{M}^+$ ), 224 (100).



**N-(1-*p*-Tolil-propilen)-benzammina, (2f).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de propiofenona (650  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-toluidina (535 mg, 5 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 12 h para dar un aceite transparente (90%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99-7.96 (m, 2H, ArH), 7.56-7.43 (m, 3H, ArH), 6.97 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 6.61 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.00 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.8 ( $-\text{CN}$ ), 155.8, 143.9, 136.9, 129.8, 128.6, 127.6, 119.1, 115.3, 31.9 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $-\text{CH}_3$ ), 8.3 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2935, 2871, 1623; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 223 (42,  $\text{M}^+$ ), 194(100).



**N-(1-*p*-Metoxifenil-propilen)-benzammina, (2g).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de propiofenona (650  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-anisidina (615 mg, 5 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 12 h para dar un aceite ligeramente amarillo (91%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98-7.91 (m, 2H, ArH), 7.54-7.42 (m, 3H, ArH), 6.74 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.63 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 3.72 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.99 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.8 ( $-\text{CN}$ ), 155.8, 144.9, 136.9, 133.0, 128.6, 128.0, 120.3, 114.3, 55.7 ( $-\text{OCH}_3$ ), 31.8 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.3 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2937, 2833, 1627; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 239 (59,  $\text{M}^+$ ), 224(7), 210 (100).

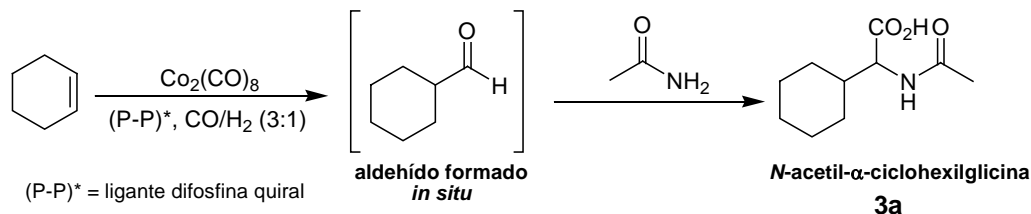


**N-(1-*p*-Metoxifenil-propilen)-benzammina (2h).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de valerofenona (830  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) y *p*-toluidina (535 mg, 5 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 12 h para dar un aceite ligeramente amarillo (71%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98-7.95 (m, 2H, ArH), 7.55-7.43 (m, 3H, ArH), 6.96 (d, 2H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.61 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 2.97 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CCH}_2$ ), 2.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.78-1.68 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.48-1.35 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.96 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.0 ( $-\text{CN}$ ), 143.9, 137.1, 132.9, 129.8, 128.6, 128.1, 127.8, 119.2, 115.3, 38.4 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $-\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $-\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3027, 2958, 2932, 2869, 1627; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 251 (12,  $\text{M}^+$ ), 222 (10), 209 (37), 194 (36), 105 (100).



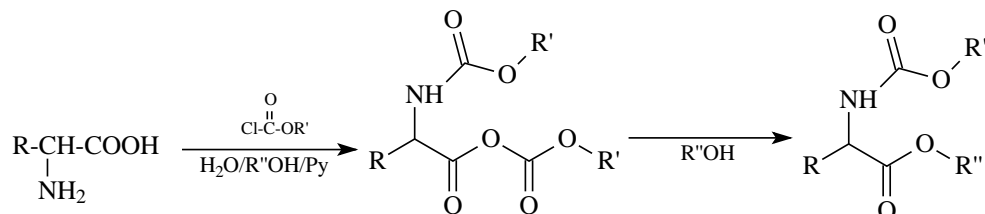
### 9.3 Amidocarbonilación con el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P})^*$ .

#### 9.3.1 Amidocarbonilación del ciclohexeno.

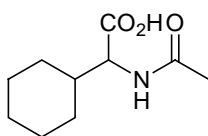


En un tubo de Schlenk con agitación magnética y en atmósfera de  $\text{N}_2$  se adicionaron 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.12 mmol de ligante aquiral o de quiralidad axial y 10 mL de THF. Se dejó agitar la disolución por 5 minutos, después se añadieron 3.46 mmol de ciclohexeno y 5.20 mmol de acetamida, dejándose agitar por 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , el reactor se presurizó a 400 psi con gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 3/1). Se calentó en un baño de aceite a  $120^\circ\text{C}$  con agitación por 20 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró evaporando el disolvente a presión reducida. El compuesto se obtiene precipitándolo con acetona.

#### Proceso de derivatización:



Para la medición de los excesos enantioméricos por CG-EM o HPLC fue necesario derivatizar el *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácido a la forma de *N*-acetil- $\alpha$ -aminoéster. El procedimiento utilizado fue el que reportó Wang,<sup>7</sup> el cual consiste en: Adicionar  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{Py}$  (60/30/10  $\mu\text{L}$ ) en 3 mg del aminoácido correspondiente contenido en un vial de 5 mL. Se mezcla homogéneamente durante 10 s. Posteriormente, se añaden 10  $\mu\text{L}$  de EtCF, cuya mezcla de reacción se agita manualmente por otros 10 s. Después se hace una extracción con 100-200  $\mu\text{L}$  de cloroformo anhidro. Una alícuota de la fase orgánica es la que se toma para inyectarla en CG-EM o HPLC.



**3a**

***N*-Acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina, (3a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de ciclohexeno (350  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) a  $120^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (64%);

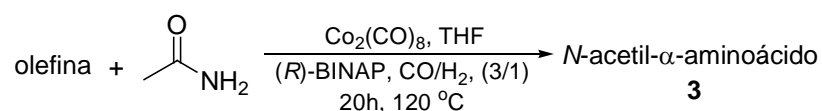
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.50 (s, 1H,  $-\text{COOH}$ ), 7.99 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $-\text{NHCO}$ ), 4.10 (t 1H,  $J = 6.0$  Hz,  $-\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 1.85 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 1.69-0.98 (m, 11H,  $-\text{CHCH} + -\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.6 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 169.9 ( $-\text{CO}$ ), 57.3 ( $-\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 39.7 ( $-\text{CHCH}$ ), 29.7, 28.6, 26.2, 26.1 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $-\text{COCH}_3$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 2928, 2854, 1729, 1605, 1546; EM-IE

(70 eV)  $m/z$ : 200 (100,  $M^+ + 1$ ), 154 (80), 136 (60), 112 (29);  $[\alpha]_D^{20}$  -6.0 (c 0.4, MeOH); 15% ee obtenido por CG-M (IE) (columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1.5 grado/min,  $t_R$  = 21.5 min (pico mayor),  $t_R$  = 22.3 min (pico menor).

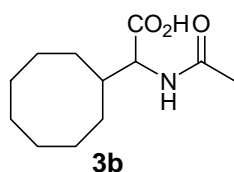
**Con (S)-BINAP:** 12% ee obtenido por CG-M (IE) (columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1.5 grado/min,  $t_R$  = 21.1 min (pico menor),  $t_R$  = 22.8 min (pico mayor).

**Con (R)-Tol-BINAP:** 10% ee obtenido por CG-M (IE) (columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1.5 grado/min,  $t_R$  = 21.2 min (pico mayor),  $t_R$  = 22.0 min (pico menor).

### 9.3.2 Amidocarbonilación de olefinas funcionalizadas.

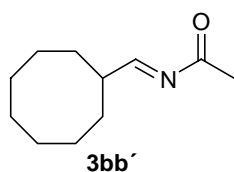


El procedimiento utilizado para la transformación de esta clase de sustratos fue el mismo que el utilizado en la amidocarbonilación de ciclohexeno. La única diferencia radica en que después de haber evaporado el disolvente a presión reducida, el producto crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna sobre sílica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo a diferentes proporciones.



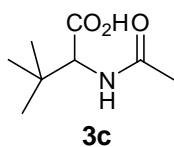
**3b**

**N-Acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina, (3b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de cicloocteno (450  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (R)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (47%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12.44 (s, 1H, -COOH), 7.97 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, -NHCO), 4.15 (dd, 1H,  $J$  = 6.0 Hz, -CHCO $_2$ H), 2.03-1.90 (m, 1H, -CHCH), 1.84 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.55 -1.11 (m, 8H, -CH $_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 (-CO $_2$ H), 170.0 (-CO), 58.1 (-CHCH), 39.2 (-CHCH), 30.2, 28.2, 26.4, 26.0, 25.4 (-CH $_2$ ), 22.7 (-COCH $_3$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 2929, 2859, 1701, 1625, 1549; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 228 (5,  $M^+$ ), 210 (2), 183 (10), 117 (100);  $[\alpha]_D^{20}$  -4.4 (c 0.4, MeOH); 11% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $i$ PrOH = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_R$  = 3.0 min (pico menor),  $t_R$  = 4.4 min (pico mayor).

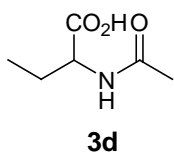


**3bb'**

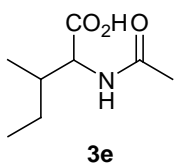
**N-Acetil-ciclooctilimina, (3bb').** Es el subproducto del compuesto anterior, la cual fue aislada en forma de aceite transparente (52%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  3.83 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz, -CHN), 2.10-1.26 (m, 15H, -CH $_2$ ), 1.23 (s, 3H, -COCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.0 (-COOH), 62.8 (-CHN), 35.5, 30.8, 27.2, 26.5, 25.6 (-CH $_2$ ), 21.3 (-COCH $_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 181 (63,  $M^+$ ), 166 (2), 138 (37), 43 (100).



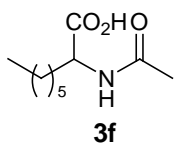
**N-Acetil- $\alpha$ -(1,1-dimetil)etilglicina, (3c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de trimetilacetaldehído (375  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales transparentes (42%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.48 (s, 1H, -COOH), 7.93 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, -NHCO), 4.08 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz, -CHCO<sub>2</sub>H), 1.88 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 9H, -CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.1 (-CO<sub>2</sub>H), 169.9 (-CO), 60.7 (-CHCH), 33.8 (-*tert*-Bu), 27.2 (-*tert*-Bu), 22.8 (-COCH<sub>3</sub>); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3361, 2965, 2900, 1706, 1623, 1548; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 174 (4,  $\text{M}^+ + 1$ ), 158 (2), 128 (7), 117 (78), 99 (100);  $[\alpha]_D^{20}$  -4.0 (c 0.3, MeOH); 53% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 90/10, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R = 8.6$  min (pico menor),  $t_R = 9.6$  min (pico mayor).



**N-Acetil- $\alpha$ -etilglicina, (3d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de acroleína (230  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de sólido blanco (40%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.49 (s, 1H, -COOH), 8.08 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, -NHCO), 4.17-4.10 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>H), 1.84 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 1.68-1.58 (m 1H, -CH<sub>2</sub>CH), 0.86 (t, 3H,  $J = 6.0$  Hz, -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.3 (-CO<sub>2</sub>H), 169.9 (-CO), 54.0 (-CHCO<sub>2</sub>H), 25.1 (-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 22.9 (-COCH<sub>3</sub>), 10.9 (-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3337, 2964, 2875, 1722, 1656, 1550; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 145 (8,  $\text{M}^+$ ), 117 (15), 100 (53), 74 (34), 58 (100);  $[\alpha]_D^{20}$  -1.8 (c 0.5, MeOH). 21% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 90/10, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R = 7.7$  min (pico menor),  $t_R = 8.6$  min (pico mayor).



**N-Acetil- $\alpha$ -1-(metil)propilglicina, (3e).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metil-2-butenal (340  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales transparentes (42%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.40 (s, 1H, -COOH), 8.00 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, -NHCO), 4.34 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, -CHCO<sub>2</sub>H), 1.87 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 1.85 (m, 1H, -CHCH), 1.32-1.10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH), 0.85-0.81 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>CH + -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7 (-CO<sub>2</sub>H), 169.9 (-CO), 55.2 (-CHCO<sub>2</sub>H), 36.7 (-CH<sub>3</sub>CH), 26.3 (-CH<sub>2</sub>), 22.8 (-COCH<sub>3</sub>), 15.4 (-CH<sub>3</sub>CH), 11.8 (-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 2929, 2856, 1700, 1620, 1545; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 174 (29,  $\text{M}^+$ ), 156 (4), 128 (63), 117 (48), 99 (100);  $[\alpha]_D^{20}$  -1.6 (c 0.5, MeOH). 87% de obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 13.0$  min (pico menor),  $t_R = 13.9$  min (pico mayor).



**N-Acetil- $\alpha$ -isoleucina, (3f).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *trans*-2-heptenal (450  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de sólido blanco (50%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.47 (s, 1H, -COOH), 8.09 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, -NHCO), 4.34 (q, 1H,  $J = 8.0$  Hz, -CHCO $_2$ H), 1.83 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.63-1.23 (m, 10H, -CH $_2$ CH), 0.85 (t, 3H,  $J = 6.2$  Hz, -CH $_3$ CH $_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  174.4 (-CO $_2$ H), 169.8 (-CO), 52.3 (-CHCO $_2$ H), 31.6, 29.7, 28.8, 25.8 (-CH $_2$ ), 22.8 (-COCH $_3$ ), 22.5 (-CH $_2$ ), 14.4 (-CH $_3$ CH $_2$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3343, 2925, 2858, 1716, 1654, 1543; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 202 (2,  $\text{M}^+ + 1$ ), 183 (2), 156 (34), 141 (5), 114 (100);  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  -2.04 (c 0.5, MeOH). 36% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $i$ PrOH = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 3.0 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 3.9 min (pico mayor).

### 9.3.3 Interacción del precursor catalítico con *o*-TTS y (*R*)-BINAP.

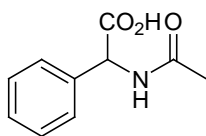
La coordinación del ligante estibínico *o*-TTS o bien del ligante (*R*)-BINAP con el precursor catalítico,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , se llevó a cabo en un tubo de Schlenk provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Se colocaron 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y 0.12 mmol del ligante en estudio en 10 mL de THF seco, se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor PARR con una presión de gas de síntesis de 400 psi en una relación 3:1 (CO/ $\text{H}_2$ ) por 30 min, 5, 10 y 20 horas a 120  $^\circ\text{C}$ . Pasado el tiempo, se enfrió el reactor se enfrió, liberando posteriormente la presión. La disolución catalítica se filtró en atmósfera de nitrógeno y después se evaporó el disolvente a presión reducida (utilizando líneas de vacío- $\text{N}_2$ ) obteniéndose de esta manera los respectivos sólidos de color rojo para cuando se utiliza *o*-TTS<sup>B</sup> y de color café brillante para el caso del (*R*)-BINAP, los cuales fueron estudiados inmediatamente por IR. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 9.1.

**Tabla 9.1.** Bandas de IR observadas en el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*o*-TTS y  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*R*-BINAP.

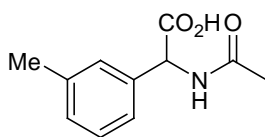
Entrada	Especie	Tiempo (h)	Bandas de IR <sup>c</sup>	$[\alpha]$
1	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	----	2112, 2071, 2043, 1847	-----
2	HCo(CO) $_3$ - <i>o</i> -TTS	20	2022, 1984	-----
3	$\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -( <i>R</i> )-BINAP	30 min. <sup>b</sup>	2074, 2053, 1985, 1888, 1795	+103.6
4	$\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -( <i>R</i> )-BINAP + HCo(CO) $_2$ -( <i>R</i> )-BINAP	5	2086, 2054, 2038, 1986, 1891, 1774	ND
5	HCo(CO) $_2$ -( <i>R</i> )-BINAP	10	2038, 1985	+68.7
6	HCo(CO) $_2$ -( <i>R</i> )-BINAP	20	2038, 1983	+70.2

En la amidocarbonilación de ciclohexeno se encontró por espectrometría de masas en el modo de FAB<sup>+</sup> una  $m/z = 746$  correspondiente al complejo  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})(\text{CO})((\text{R})\text{-BINAP})]^+$ , lo cual evidenció que la formación del aminoácido final transcurre por un paso hidrolítico dentro del ciclo catalítico (Figura 9.2).

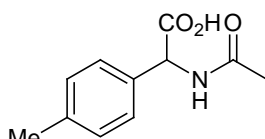



**4a**

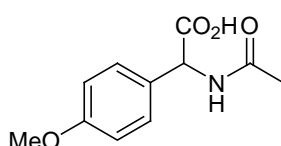
**N-Acetil- $\alpha$ -fenilglicina, (4a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de benzaldehído (346  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (91%); P. F.: 197.0-198.0 $^{\circ}$ C La caracterización corresponde al reportado en la literatura.<sup>9</sup> RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.83 (s, 1H, -COOH), 8.62 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -NHCO), 7.42-7.33 (m, 5H, ArH), 5.31 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -CHCO $_2$ H), 1.89 (s, 3H, -COCH $_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 193 ( $M^+$ ), 175 (21), 148 (21), 106 (100).


**4b**

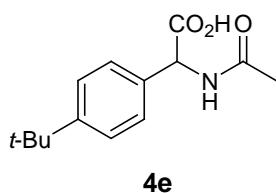
**N-Acetil- $\alpha$ -(3-metilfenil)glicina, (4b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *m*-tolualdehído (406  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (87%); RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.74 (s, 1H, -COOH), 8.57 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -NHCO), 7.28-7.12 (m, 4H, ArH), 5.26 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -CHCO $_2$ H), 2.30 (s, 3H, -Me), 1.88 (s, 3H, -COCH $_3$ ); RMN  $^{13}$ C (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  172.6, 169.6, 138.2, 137.6, 129.1, 128.9, 128.7, 125.3, 56.8, 22.7, 21.5; IR (pastilla/KBr,  $\nu$  cm $^{-1}$ ): 3364, 1741, 1605, 1545; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 207 ( $M^+$ ), 189 (28), 164 (20), 120 (100).


**4c**

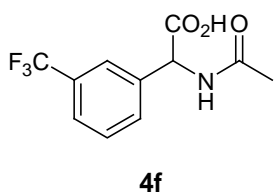
**N-acetil- $\alpha$ -(4-metilfenil)glicina, (4c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-tolualdehído (405  $\mu$ L, 2.5 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (88%). La caracterización corresponde al reportado en la literatura.<sup>9</sup> RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.60 (s, 1H, -COOH), 8.55 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz, -NHCO), 7.26 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz, ArH), 7.17 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz, ArH), 5.25 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz, -CHCO $_2$ H), 2.28 (s, 3H, -Me) 1.88 (s, 3H, -COCH $_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 207 ( $M^+$ ), 189 (17), 164 (15), 120 (100).


**4d**

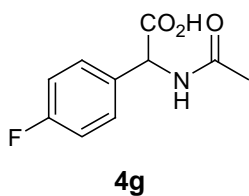
**N-Acetil- $\alpha$ -(4-metoxifenil)glicina, (4d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metoxibenzaldehído (415  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (91%); RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.60 (s, 1H, -COOH), 8.53 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -NHCO), 7.30 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, ArH), 6.92 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, ArH), 5.23 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -CHCO $_2$ H), 3.74 (s, 3H, -OMe), 1.88 (s, 3H, -COCH $_3$ ); RMN  $^{13}$ C (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  172.8, 169.5, 159.5, 129.6, 129.4, 114.4, 56.2, 55.7, 22.7; IR (pastilla/KBr,  $\nu$  cm $^{-1}$ ): 3341, 1717, 1603, 1542; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 223 ( $M^+$ ), 205 (26), 179 (29), 136 (100).



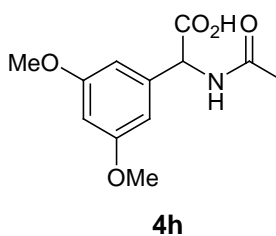
***N*-Acetil- $\alpha$ -(4-*t*-butilfenil)glicina, (4e).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-*tert*-butilbenzaldehído (581  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (88%); P. F.: 215.3-217.8°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.75 (s, 1H, -COOH), 8.56 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -NHCO), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.29 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 5.25 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -CHCO $_2$ H), 1.88 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.27 (s, 3H, *t*-Bu); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  172.6, 169.6, 150.9, 134.7, 127.9, 125.8, 56.5, 34.8, 31.6, 22.7; IR (pastilla/KBr,  $\nu$  cm $^{-1}$ ): 3346, 1712, 1621, 1538; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 249 ( $M^+$ ).



***N*-Acetil- $\alpha$ -(3-trifluorometilfenil)glicina, (4f).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *m*-trifluorometilbenzaldehído (602 mg, 3.46 mmol), acetamida (307mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (85%); P. F.: 174.7-177.8°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.08 (s, 1H, -COOH), 8.78 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -NHCO), 7.75-7.59 (m, 4H, ArH), 5.49 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, -CHCO $_2$ H), 1.91 (s, 3H, -COCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  172.0, 169.7, 139.4, 132.4, 130.1, 127.9 (Cd,  $J = 272.3$  Hz), 125.2, 124.1 (Cq,  $J = 4.0$ Hz), 122.8 (Cq,  $J = 4.0$ Hz), 56.2, 22.8; IR (pastilla/KBr,  $\nu$  cm $^{-1}$ ): 3401, 1720, 1623, 1535; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 261 ( $M^+$ ), 243 (12), 216 (29), 201 (21%), 174 (100).

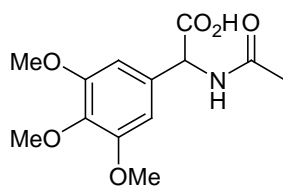


***N*-Acetil- $\alpha$ -(4-fluorofenil)glicina, (4g).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-fluorobenzaldehído (360  $\mu$ L, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (73%). La caracterización corresponde al reportado en la literatura.<sup>9</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.08 (s, 1H, -COOH), 8.64 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, -NHCO), 7.42 (dd, 2H,  $J = 8.4, 5.4$  Hz, ArH), 7.23-7.17 (m, 2H, ArH), 5.33 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, -CHCO $_2$ H), 1.88 (s, 3H, -COCH $_3$ ); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 211 ( $M^+$ ), 193 (28), 166 (24), 124 (100).



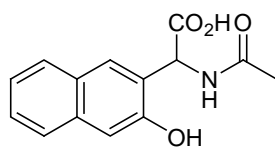
***N*-Acetil- $\alpha$ -(3,5-dimetoxifenil)glicina, (4h).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3,5-dimetoxibenzaldehído (574 mg, 2.5 mmol), acetamida (307 mg, 2.5 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color café claro (53%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.74 (s, 1H, -COOH), 8.55 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, -NHCO), 6.55 (s, 2H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 5.23 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, -

CHCO<sub>2</sub>H), 3.73 (s, 6H, -OMe), 1.89 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.4, 169.6, 161.0, 139.7, 106.4, 100.0, 56.8, 55.8 (-2OMe), 22.8; IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3341, 1726, 1616, 1541; EM-IE (70 eV) m/z: 253 (M<sup>+</sup>), 235 (18), 209 (24), 183 (21), 166 (100).



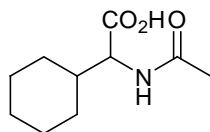
4i

**N-Acetil-α-(3,4,5-trimetoxifenil)glicina (4i).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (678 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (55%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.72 (s, 1H, -COOH), 8.15 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, -NHCO), 6.65 (s, 2H, ArH), 4.97 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, -CHCO<sub>2</sub>H), 3.74 (s, 6H, -OMe), 3.33 (s, 3H, -OMe), 1.61 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4, 168.3, 157.7, 147.8, 105.9, 105.7, 56.5, 56.4 (-2OMe), 53.2 (-OMe), 23.1; IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3329, 1734, 1644, 1595; EM-IE (70 eV) m/z: 283 (M<sup>+</sup>), 262 (8), 238 (100), 224 (74), 196 (93).



4j

**N-acetil-α-(2-hidroxi-naftil)glicina, (4j).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3-hidroxi-2-naftaldehído (595 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (77%); P. F.: 159.0-160.3°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H, -COOH), 10.11 (bs, 1H, -OH), 8.29 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, -NHCO), 7.93-7.17 (m, 6H, ArH), 6.27 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, -CHCO<sub>2</sub>H), 1.88 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.4, 169.8, 153.8, 133.3, 130.0, 129.0, 128.6, 127.2, 123.1, 123.0, 118.6, 116.1, 48.1, 22.8; IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3392, 1707, 1629, 1519; EM-IE (70 eV) m/z: 259 (M<sup>+</sup>), 241(25%), 223 (31), 215(38), 199(42), 172(100).

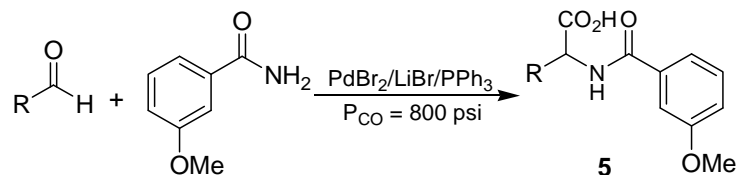


4k

**N-acetil-α-ciclohexilglicina, (4k).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de ciclohexancarboxialdehído (350 μL, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (90%). *La caracterización es la misma cuando este producto se obtuvo con el sistema de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>.*

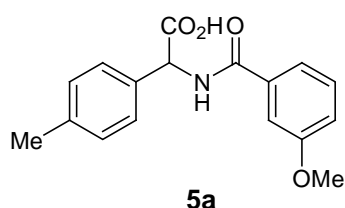


### 9.4.1.2 Reacción de aldehídos estructuralmente diferentes con 3-metoxi benzamida.



R = Aldehído cicloalifático o aromático

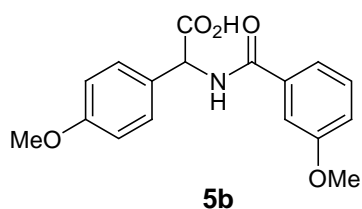
El procedimiento utilizado fue el mismo que se describió en el punto 9.4.1.1, lo único que cambió fue el nucleófilo con 5.20 mmol de 3-metoxibenzamida.



5a

#### ***N*-(3-Metoxibenzamida)- $\alpha$ -(4-metilfenil)glicina, (5a).**

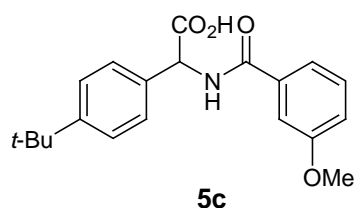
Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-tolualdehído (406  $\mu$ L, 3.46 mmol), *m*-metoxibenzamida (785 mg, 5.20 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (80%). RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.70 (s, 1H, -COOH), 8.87 (d, 1H,  $J$  = 6.6 Hz, -NHCO), 7.43-7.14 (m, 8H, ArH), 5.45 (d, 1H,  $J$  = 6.6 Hz, -CHCO $_2$ H), 3.78 (s, 3H, -OMe), 2.28 (s, 3H, -Me); RMN  $^{13}$ C (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  172.5, 166.2, 159.6, 137.3, 135.9, 135.3, 129.9, 129.3, 128.4, 120.3, 117.8, 113.1, 57.4, 55.8 (-OMe), 21.2 (-Me); IR (pastilla/KBr,  $\nu$  cm $^{-1}$ ): 3242, 1718, 1633, 1583; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 299 (M $^+$ ), 281 (13), 255 (18), 164 (27), 135 (100).



5b

#### ***N*-(3-Metoxibenzamida)- $\alpha$ -(4-metoxifenil)glicina, (5b).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metoxibenzaldehído (415  $\mu$ L, 3.46 mmol), *m*-metoxi benzamida (785 mg, 5.20 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (85%). RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.82 (s, 1H, -COOH), 8.97 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -NHCO), 7.51-6.92 (m, 8H, ArH), 5.51 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, -CHCO $_2$ H), 3.79 (s, 3H, -OMe), 3.75 (s, 3H, -OMe); RMN  $^{13}$ C (75 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  172.7, 166.5, 159.6, 159.5, 135.7, 130.0, 120.8, 129.5, 120.5, 117.9, 114.3, 113.2, 56.8, 55.8 (-OMe), 55.8 (-OMe); IR (pastilla/KBr,  $\nu$  cm $^{-1}$ ): 3254, 2968, 2940, 2840, 2636, 2559, 1720, 1633, 1583; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 315 (M $^+$ ), 297 (17), 271 (31), 180 (48), 135 (100).

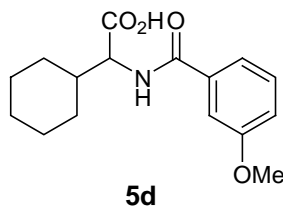


5c

#### ***N*-(3-Metoxibenzamida)- $\alpha$ -(4-butilfenil)glicina (5c).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-*tert*-butilbenzaldehído (581  $\mu$ L, 3.46 mmol), *m*-metoxibenzamida (785 mg, 2.5 mmol) a 120  $^{\circ}$ C por 20 h para dar el producto en forma de

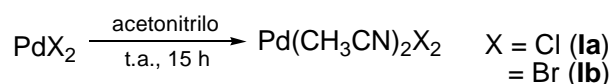
cristales de color blanco (79%); P. F.: 182.3-186.3°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.79 (s, 1H, -COOH), 9.01 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, -NHCO), 7.52-7.08 (m, 8H, ArH), 5.54 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, -CHCO<sub>2</sub>H), 3.79 (s, 3H, -OMe), 1.27 (s, 9H, -*t*-Bu); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.5, 166.5, 159.6, 150.8, 135.6, 134.5, 130.0, 128.6, 125.9, 120.7, 118.1, 113.3, 57.2, 55.8 (-OMe), 34.8 (-*t*-Bu), 31.6 (-*t*-Bu); IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3376, 1719, 1623, 1543; EM-IE (70 eV) *m/z*: 341 (M<sup>+</sup>), 323 (13), 297 (43), 161 (28), 135 (100).



***N*-(3-Metoxibenzamida)-α-ciclohexilglicina, (5d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de ciclohexancarboxialdehído (415 μL, 3.46 mmol), *m*-metoxibenzamida (785 mg, 5.20 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de cristales de color blanco (81%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.57 (s, 1H, -COOH), 8.43 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, -NHCO), 7.48-7.08 (m, 8H, ArH), 4.27 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, -CHCO<sub>2</sub>H), 3.80 (s, 3H, -OMe), 1.86-1.05 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.6, 167.0, 159.6, 136.0, 129.8, 120.4, 117.6, 113.3, 58.3, 55.8 (-OMe), 39.7, 29.9, 29.3, 26.2, 26.0; IR (pastilla/KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3308, 1722, 1625, 1544; EM-IE (70 eV) *m/z*: 291 (M<sup>+</sup>), 273 (1), 246 (14), 209 (42), 135 (100).

## 9.4.2 Amidocarbonilación con catalizadores preformados de Pd quirales.

### 9.4.2.1 Síntesis de complejos del tipo Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, (X = Cl o Br).

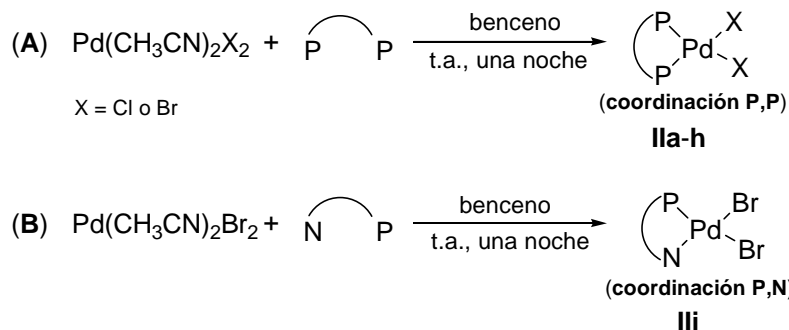


La síntesis de los complejos de partida se realizó de acuerdo al procedimiento reportado en la literatura,<sup>10</sup> cuyo procedimiento es el siguiente: En un tubo de Schlenk provisto de agitación magnética y en atmósfera inerte se deja reaccionar 2.0 mmol de PdX<sub>2</sub> (X= Cl, Br) en 10 mL de acetonitrilo durante 15 horas. El precipitado formado se filtra y se lava con dietil éter para posteriormente dejarlo secar a vacío para su caracterización.

**Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (Ia):** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir PdBr<sub>2</sub> (133 mg, 0.5 mmol) y 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente durante 15 h para dar el complejo en forma de sólido café oscuro (80%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.10 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).

**Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, (Ib):** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir PdBr<sub>2</sub> (133 mg, 0.5 mmol) y 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente durante 15 h para dar el complejo en forma de sólido café oscuro (80%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.12 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).

### 9.4.2.2 Síntesis de complejos del tipo Pd(L-L)\*X<sub>2</sub>, (X = Cl o Br).



En un tubo de Schlenk provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocaron 0.5 mmol del ligante de difosfina quiral y 0.5 mmol de complejo Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, (X = Cl o Br) en 10 mL de benceno durante una noche. El precipitado formado se filtra por decantación y se lava 3 veces con 15 mL de benceno o bien con dietiléter para después dejarlo secar a vacío. La recristalización en la mayoría de los casos se hizo disolviendo el producto crudo en una disolución de acetona/hexano (8:2) a temperatura ambiente.

**PdBr<sub>2</sub>[(*rac*)-BINAP], (IIa):** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdBr<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>], (174 mg, 0.5 mmol) y [(*rac*)-BINAP] (311 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido amarillo (85%): La recristalización en acetona/hexano da unos cristales de color rojo. RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.95 (s, 2P, BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87-6.66 (m, 32H, ArH); FAB<sup>+</sup> *m/z*: 809 [M<sup>+</sup> - Br], 728(3%)[M<sup>+</sup> - 2Br], 622(2%), 437(47%), 154(100%)[Matriz]; FAB-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>44</sub>H<sub>32</sub>BrP<sub>2</sub>Pd [M - Br]<sup>+</sup> 809.0177, encontrado: 809.0184.

**PdCl<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], (IIb):** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdCl<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>], (29 mg, 0.5 mmol) y [(*R*)-BINAP] (311 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido amarillo (85%). La caracterización corresponde de acuerdo a lo reportado en la literatura.<sup>11</sup> RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.88 (s, 2P, BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79-6.61 (m, 32H, ArH); FAB<sup>+</sup> *m/z*: 763 [M<sup>+</sup> - Cl]; FAB-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>44</sub>H<sub>32</sub>ClP<sub>2</sub>Pd [M<sup>+</sup> - Cl] 763.0703, encontrado: 763.0713; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +441 (c 0.4, acetona).

**PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], (IIc):** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdBr<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>], (174 mg, 0.5 mmol) y [(*R*)-BINAP] (311 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido amarillo (85%). La recristalización en acetona/hexano da unos cristales de color rojo. RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.57 (s, 2P, BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80-6.59 (m, 32H, ArH); FAB<sup>+</sup> *m/z*: 809 [M<sup>+</sup> - Br], 728(4%)[M<sup>+</sup> -

2Br], 622(2%), 437(47%), 154(100%)[Matriz]; FAB-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{44}H_{32}Br_2Pd$   $[M - Br]^+$  809.0177, encontrado: 809.01850;  $[\alpha]^{20}_D$  +630 (c 0.18, acetona).

**PdBr<sub>2</sub>[(S)-BINAP], (II d)**: Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdBr<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>], (174 mg, 0.5 mmol) y [(S)-BINAP] (311 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido amarillo (84%). La recristalización en acetona/hexano da unos cristales de color rojo. RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.93 (s, 2P, BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84-6.65 (m, 32H, ArH); FAB<sup>+</sup>  $m/z$ : 809  $[M^+ - Br]$ , 728(2%)  $[M^+ - 2Br]$ , 622(2%), 437(47%), 154(100%)[Matriz]; FAB-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{44}H_{32}Br_2Pd$   $[M - Br]^+$  809.0177, encontrado: 809.0179;  $[\alpha]^{20}_D$  -635 (c 0.18, acetona).

**PdCl<sub>2</sub>[(R)-Tol-BINAP], (II e)**: Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdCl<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>], (129 mg, 0.5 mmol) y [(R)-BINAP] (311 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido amarillo (86%). La recristalización en acetona/hexano da unos cristales de color rojo. Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P corresponden a lo ya reportado en la literatura.

**PdBr<sub>2</sub>[(R)-Tol-BINAP], (II f)**: Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdBr<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>] (174 mg, 0.5 mmol) y [(R)-Tol-BINAP] (472 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido anaranjado (88%); RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.35 (s, 2P, Tol-BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75-7.68 (m, 4H, ArH), 7.56 – 7.11 (m, 18H, ArH), 6.75 (d, 2H,  $J = 7.15$  Hz, ArH), 6.44 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 2.36 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>); FAB<sup>+</sup>  $m/z$ : 865  $[M^+ - Br]$ ;  $[\alpha]^{20}_D$  +641.1 (c 0.18, acetona).

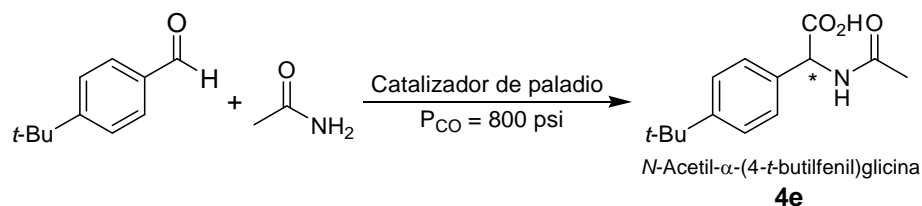
**PdBr<sub>2</sub>[(S)-Tol-BINAP], (II g)**: Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdBr<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>] (174 mg, 0.5 mmol) y [(S)-Tol-BINAP] (472 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido anaranjado (85%); RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.2 (s, 2P, Tol-BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83-7.68 (m, 4H, ArH), 7.54 – 7.12 (m, 18H, ArH), 6.72 (d, 2H,  $J = 7.15$  Hz, ArH), 6.45 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 2.37 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>); FAB<sup>+</sup>  $m/z$ : 865  $[M^+ - Br]$ ;  $[\alpha]^{20}_D$  -635 (c 0.18, acetona).

**PdBr<sub>2</sub>[(S,S)-CHIRAPHOS], (II h)**: Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo PdBr<sub>2</sub>[(MeCN)<sub>2</sub>], (174 mg, 0.5 mmol) y [(S,S)-CHIRAPHOS] (213 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido rosa pálido (78%); RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 64.3 (s, 2P, BINAP); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 – 7.23 (m, 20H, ArH), 2.41 (m, 2H, -CHCH<sub>3</sub>), 1.06 (dd, 6H,  $J = 4.9, 7.9$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>); FAB<sup>+</sup>  $m/z$ : 613  $[M^+$

- Br]; Anal. Elemental: Calcd. para  $C_{28}H_{28}Br_2P_2Pd$ : C, 48.55; H, 4.07, encontrado: C, 48.29; H 4.05;  $[\alpha]^{20}_D +113.75$  (c 0.2,  $CH_3CN/CH_2Cl_2$ ).

**$PdBr_2[(P^{\wedge}M)]$ , (IIIi):** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del complejo  $PdBr_2[(MeCN)_2]$ , (174 mg, 0.5 mmol) y 2-[2-difenilfosfino)fenil]-4-(1-metiletil)-4,5-dihidrooxazol (mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente durante una noche para dar el complejo en forma de sólido anaranjado (88%). La recrystalización en  $CH_2Cl_2$ /acetona da unos cristales de color anaranjado claro. RMN  $^{31}P$  (121 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  26.7 (s, 1P, {(R)-P $\wedge$ N}); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.16-8.12 (m, 1H, ArH), 7.75-7.29 (m, 12H, ArH), 6.98-6.92 (m, 1H, ArH), 5.71-5.68 (m, 1H, -CHN), 4.51 (t, 1H,  $J = 9.3$  Hz, -CH $_2$ O), 4.36 (q, 1H,  $J = 4.4$  Hz, -CH $_2$ O), 2.60-2.54 (m, 1H, CH(CH $_3$ ) $_2$ ), 0.78 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, -CH(CH $_3$ ) $_2$ ), -0.03 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, -CH(CH $_3$ ) $_2$ ); IR (disolución en  $CHCl_3$ ,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 1624, 1570, 1247, 1100; FAB $^+$   $m/z$ : 638 [M + 1] $^+$ , 560 (100), 478 (13), 402 (18); FAB-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{24}H_{25}Br_2NOP_2Pd$  [M + 1] $^+$  637.9075, encontrado 637.9076;  $[\alpha]^{20}_D -258.5$  (c 0.4, acetona).

### 9.4.2.3 Actividad y enantioselectividad de los complejos preformados de paladio con la reacción modelo de *p*-*t*-butil benzaldehído y acetamida.



En un tubo de Schlenk con agitación magnética y en atmósfera de  $N_2$  se adicionaron 0.100 mmol de complejo de paladio aquiral y quiral, 0.56 mmol de LiBr y 10 mL de NMP. Se dejó agitar la disolución por 5 minutos, después se añadieron *p*-*tert*-butilbenzaldehído (581  $\mu$ L, 3.46 mmol) y acetamida (307 mg, 5.20 mmol), dejándose agitar por 5 minutos más. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de  $N_2$ , el reactor se presurizó a 800 psi con gas de CO. Se calentó en un baño de aceite a 120  $^{\circ}C$  con agitación por 20 h. Finalizado el tiempo, se deja enfriar el reactor. Enseguida se abre y a la mezcla de reacción se le añade 15 mL de  $NaHCO_3$  y se extrae primero con 3 x 20 mL de  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se desecha. A la fase acuosa se le vuelve a hacer una extracción 3 x 20 mL de AcOEt y la fase orgánica se vuelve a desechar. La fase acuosa es llevada a pH = 2 con ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ) e inmediatamente comienza a precipitar el producto deseado. Finalmente, éste se filtra en un matraz kitazato y se lava con agua destilada para su posterior caracterización dando unos cristales de color blanco. La caracterización es la misma que está descrita en el punto 9.4.1.1. Para la medición de los ee, el

aminoácido se tuvo que derivatizar al *N*-acetil- $\alpha$ -aminoéster con el sistema H<sub>2</sub>O/EtOH/Piridina (60:30:10)/cloroformato de etilo.

**Con PdCl<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], IIb:** 90% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: MeOH/TEAA = 58/42, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R$  = 12.5 min (pico menor),  $t_R$  = 14.5 min (pico mayor).

**Con PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], II d y sin LiBr:** 31% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: MeOH/TEAA = 58/42, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R$  = 12.5 min (pico menor),  $t_R$  = 14.9 min (pico mayor).

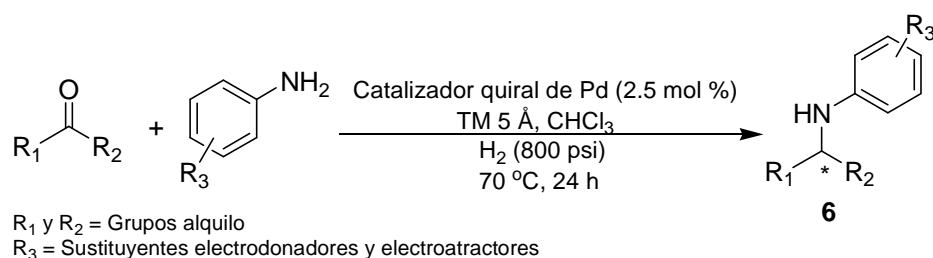
**Con PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], II d y con LiBr:** 90% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: MeOH/TEAA = 58/42, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R$  = 12.7 min (pico menor),  $t_R$  = 14.3 min (pico mayor).

**Con PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-Tol-BINAP], IIg:** 92% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: MeOH/TEAA = 58/42, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R$  = 12.1 min (pico menor),  $t_R$  = 14.2 min (pico mayor).

**Con PdBr<sub>2</sub>[(*S,S*)-CHIRAPHOS], IIh:** 31% ee obtenido por HPLC (columna: Nucleodex- $\beta$  PM; eluyente: MeOH/TEAA = 58/42, flujo = 0.7 mL/min,  $t_R$  = 12.9 min (pico menor),  $t_R$  = 14.6 min (pico mayor).

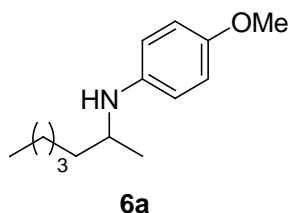
## 9.5 Procedimiento general de la DARA con los complejos de paladio quirales.

### 9.5.1 DARA de cetonas alifáticas proquirales.



En un tubo de Schlenk con agitación magnética y en atmósfera de N<sub>2</sub> se adicionaron 0.025 mmol del complejo quiral de Pd, 1.0 mmol de la cetona correspondiente, 1.5 mmol del derivado de anilina y 10 mL de CHCl<sub>3</sub> seco. La disolución se dejó agitar por 10 minutos en atmósfera de nitrógeno, La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, el cual contiene 150 mg de TM 5Å, después se presurizó a 800 psi con gas de H<sub>2</sub>. El reactor se calentó en un baño de aceite a 70 °C con agitación por 24 h. Al final de este tiempo, el gas fue liberado. La mezcla de reacción fue analizada por CG-M (IE) para cuantificar la conversión de los productos deseados, así como del posible remanente de sustratos. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto crudo fue purificado por

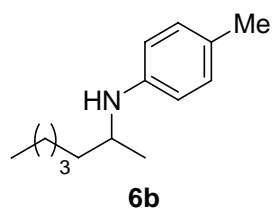
cromatografía en columna sobre sílica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo (99:1).<sup>12</sup>



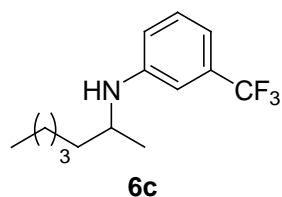
**(-)-N-(4-Metoxifenil)-[1-(metil)-hexil]amina, (6a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-heptanona (140  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-anisidina (185 mg, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (78%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.77 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, ArH), 6.55 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.36 (sext, 1H, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.99 (bs, 1H, -NHCH), 1.57-1.28 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  151.7, 141.9, 114.9, 114.6, 55.8, 49.5, 37.1, 31.9, 25.8, 22.6, 20.7, 14.0; IR (película,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3405, 2959, 2929, 1618, 1518, 1181, 807; EM-IE (70 eV) *m/z*: 221 (M<sup>+</sup>); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ON (M<sup>+</sup>) 221.1780, encontrado 221.1775; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.0 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>); 76% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>i</sup>PrOH = 95/5, flujo = 1 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 3.1 min (pico mayor), *t*<sub>R</sub> = 4.5 min (pico menor).

**Con PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-Tol-BINAP], (IIf):** 77% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>i</sup>PrOH = 98/2, flujo = 1 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 4.2 min (pico menor), *t*<sub>R</sub> = 7.4 min (pico mayor).

**Con PdBr<sub>2</sub>[(*S,S*)-CHIRAPHOS], (IIh):** 14% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>i</sup>PrOH = 98/2, flujo = 1 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 4.2 min (pico menor), *t*<sub>R</sub> = 7.5 min (pico mayor).



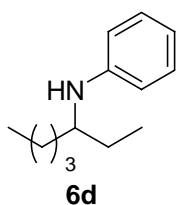
**(-)-N-(4-Metilfenil)-[1-(metil)-hexil]amina, (6b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-heptanona (140  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (84%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.99 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 6.52 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 3.43 (sext, 1H, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.28 (bs, 1H, -NHCH), 2.25 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.59-1.30 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 0.91 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.5, 129.8, 126.0, 113.4, 48.8, 37.3, 32.0, 25.9, 22.7, 20.9, 20.4, 14.1; IR (película,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3402, 2958, 2927, 1618, 1181, 806; EM-IE (70 eV) *m/z*: 205 (M<sup>+</sup>); Anal. Elemental: Calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N (205.1830): C, 82.13; H, 11.49; N, 6.39, encontrado: C, 82.11; H, 11.50; N, 6.38; EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N (M<sup>+</sup>) 205.1830, encontrado 205.1830; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.0 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>); 73% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>i</sup>PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 3.1 min (pico menor), *t*<sub>R</sub> = 3.4 min (pico mayor).



**(-)-N-(3-Trifluorometilfenil)-[1-(metil)-hexil]amina, (6c).**

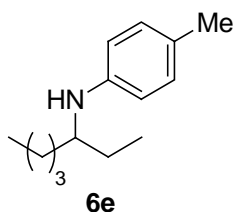
Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-heptanona (140  $\mu$ L, 1.0 mmol), *m*-trifluorometil anilina (180  $\mu$ L, 1.5 mmol) y

$\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (51%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.87 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.75 (s, 1H, ArH), 6.69 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 3.65 (bs, 1H, -NHCH), 3.47 (sext, 1H,  $J = 6.3$  Hz, -CHCH $_3$ ), 1.57-1.28 (m, 8H, -CH $_2$ ), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, -CHCH $_3$ ), 0.89 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.8, 131.6 (Cq,  $J = 32.3$ Hz), 129.7, 124.4 (Cd,  $J = 272.3$  Hz), 115.9, 113.1(Cq,  $J = 4.0$ Hz), 109.1(Cq,  $J = 4.0$ Hz), 48.5, 37.1, 31.9, 25.8, 22.7, 20.6, 14.1; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3426, 2961, 2931, 1614, 1517, 1162, 857; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 259 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NF}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 259.1548, encontrado 259.1545;  $[\alpha]_D^{20}$  -1.6 (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); 95% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 3.0$  min (pico menor),  $t_R = 3.6$  min (pico mayor)).



**(+)-N-fenil-[1-(etil)-pentil]amina, (6d)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3-heptanona (140  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), anilina (0.13  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (86%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.15 (td, 2H,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, ArH), 6.64 (tt, 1H,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, ArH),

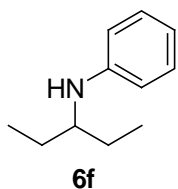
6.57 (dd, 1H,  $J = 1.2, 8.5$  Hz, ArH), 3.46 (bs, 1H, -NHCH), 3.28 (quint, 1H,  $J = 6.0$  Hz, -CHCH $_2$ ), 1.74 – 1.26 (m, 8H, CH $_2$ ), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ), 0.89 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.1, 129.2, 116.4, 112.8, 54.0, 34.0, 28.1, 27.2, 22.8, 14.0, 10.0; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 2959, 2929, 1602, 1504, 1179, 865; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 191 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]_D^{20}$  +2.72 (c 0.44,  $\text{CHCl}_3$ ); 49% ee obtenido por CG-M (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1 grado/min,  $t_R = 28.4$  min (pico menor),  $t_R = 28.7$  min (pico mayor)].



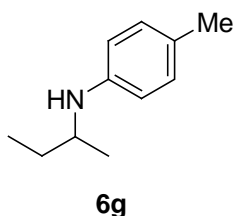
**(-)-N-(4-Metilfenil)-[1-(etil)-pentil]-amina, (6e)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3-heptanona (140  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (82%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 6.50 (d,

1H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 3.31 (bs, 1H, -NHCH), 3.25 (quint, 1H,  $J = 6.0$  Hz, -CHCH $_2$ ), 3.04 (s, 3H, -CH $_3$ ), 1.63 – 1.27 (m, 8H, -CH $_2$ ), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.9, 129.7, 125.6, 113.0, 54.3, 34.1, 28.1, 27.2, 22.8, 20.3, 14.0, 10.0; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 2959, 2929, 1618, 1518, 1151, 806; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 205 ( $\text{M}^+$ ); EI- Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}$  205.1830 ( $\text{M}^+$ ), encontrado 205.1833;  $[\alpha]_D^{20}$  -1.5 (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ); 59% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 3.0$  min (pico menor),  $t_R = 3.4$  min (pico mayor)).

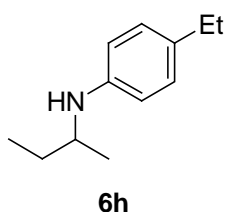




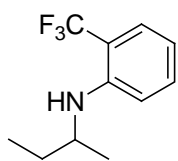
**N-Fenil-[1-(etil)-propil]amina, (6f).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3-pentanona (100  $\mu$ L, 1.0 mmol), anilina (130  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **IIa**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (77%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17 (td, 2H,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, ArH), 6.61 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.59 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.44 (bs, 1H, -NHCH), 3.25 (quint, 1H,  $J = 5.8$  Hz, -CHCH<sub>2</sub>), 1.65 - 1.45 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>), 0.94 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.3, 129.3, 116.6, 113.0, 55.4, 26.8, 10.2; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 2963, 2930, 1602, 1505, 1179, 865; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 163 ( $\text{M}^+$ ); EI- Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 163.1361, encontrado 163.1360.



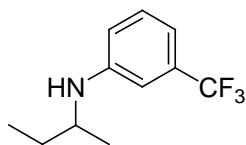
**(-)-N-sec-Butil-(p-tolil)amina, (6g).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-butanona (90  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (77%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.51 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.36 (sext, 1H,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.26 (bs, 1H, -NHCH), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 - 1.55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50 - 1.39 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 0.94 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.5, 129.8, 126.0, 113.4, 50.1, 29.7, 20.4, 20.3, 10.4; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 2964, 2924, 1618, 1518, 1160, 807; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 163 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -1.0$  (c 0.44,  $\text{CHCl}_3$ ); >99% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 95/5, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 5.0 min (pico mayor),  $t_{\text{R}}$  = 5.9 min (pico menor).



**(-)-N-sec-Butil-(4-etilfenil)amina, (6h).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-butanona (90  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-etil-anilina (190  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (77%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 6.55 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.44 - 3.33 (m, 2H, -NHCH + -CHCH<sub>3</sub>), 2.55 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66 - 1.55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 - 1.40 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (d, 3H,  $J = 7.6$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.7, 132.7, 128.6, 113.3, 50.1, 29.7, 28.0, 20.4, 16.0, 10.5; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2963, 2927, 1616, 1518, 1158, 819; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 177 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -2.80$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); 92% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 3.2 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 3.7 min (pico mayor).

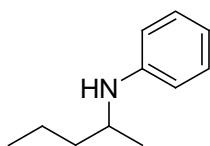

**6i**

**(+)-*N*-sec-Butil-(2-trifluorometilfenil)amina, (6i).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-butanona (90  $\mu$ L, 1.0 mmol), *o*-trifluorometil anilina (180  $\mu$ L, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24h para dar el producto en forma de aceite transparente (76%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 6.65 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 4.13 (bs, 1H, -NHCH), 3.48 (sext, 1H, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.53 – 1.51 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.3, 133.0, 126.8 (Cq, *J* = 5.3 Hz), 123.5, 115.2, 113.2 (Cq, *J* = 29.4 Hz), 112.3, 49.7, 29.5, 20.1, 10.2; IR (película,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3468, 2969, 2929, 1615, 1586, 1168, 941; EM-IE (70 eV) *m/z*: 217 (M<sup>+</sup>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.33 (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>); 82% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>i</sup>PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 3.8 min (pico mayor), *t*<sub>R</sub> = 4.6 min (pico menor).


**6j**

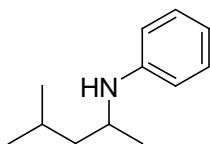
**(*S*)-*N*-sec-Butil-(3-trifluorometilfenil)amina, (6j).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-butanona (90  $\mu$ L, 1.0 mmol), *m*-trifluorometil anilina (180  $\mu$ L, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **II c**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (71%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.23 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 6.87 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, ArH), 6.76 (s, 1H, ArH), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 3.65 (bs, 1H, -NHCH), 3.42 (sext, 1H, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.64 – 1.45 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.9, 131.5 (Cq, *J* = 31.7Hz), 129.7, 122.7, 115.9, 113.1 (Cq, *J* = 4.0 Hz), 109.1 (Cq, *J* = 4.0 Hz), 49.8, 29.6, 20.1, 15.8; IR (película,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3425, 2970, 2932, 1614, 1517, 1163, 859; EM-IE (70 eV) *m/z*: 217 (M<sup>+</sup>); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NF<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 217.1078, encontrado 217.1083; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -3.01 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>); 75% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>i</sup>PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 3.0 min (pico menor), *t*<sub>R</sub> = 3.8 min (pico mayor).

Para determinar la configuración absoluta de este compuesto, se realizó una reacción de hidrogenólisis con Pd/C-HCl-MeOH para obtener la sal de clorhidrato de 2-butilamina. Esta sal tiene una rotación específica de [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.8 (c 0.25, EtOH), el cual fue comparado con lo reportado en la literatura ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.8 (c 2.0, EtOH)<sup>13a</sup>, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -2.3 (c 4.0, MeOH),<sup>13b,c</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -1.50 (c 4.0, MeOH)<sup>13d</sup>) y da una configuración de (*S*).

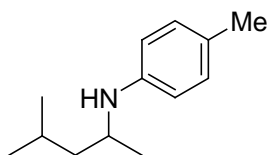

**6k**

**(-)-*N*-Fenil-[1-(metil)-butil]amina, (6k).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3-penten-2-ona (100  $\mu$ L, 1.0 mmol), anilina (130  $\mu$ L, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 7 0°C por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (78%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.02 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 6.55 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 3.48 (quint, 1H, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.31 (bs, 1H, -NHCH), 1.62 – 1.39 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20

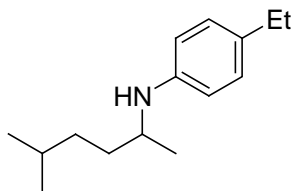
(d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.6, 129.9, 126.0, 113.4, 48.6, 39.6, 20.9, 20.5, 19.4, 14.3; IR (película,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3383, 2959, 2924, 1616, 1513, 1172, 806; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 177 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 177.1517, encontrado 177.1518;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -3.40$  (c 0.47,  $\text{CHCl}_3$ ); 10% ee obtenido por CG-EM (IE) (columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1 grado/min,  $t_{\text{R}} = 20.9$  min (pico mayor),  $t_{\text{R}} = 21.3$  min (pico menor).


**6l**

**(-)-*N*-fenil-[1-(metil)-3-(metil)-butil]amina, (6l).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 4-metil-2-pentanona (120  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), anilina (130  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(\text{S})\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (83%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz, ArH), 6.66 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, ArH), 6.58 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 3.53 (sext, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 3.39 (bs, 1H,  $-\text{NHCH}$ ), 1.80 – 1.71 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.52 – 1.43 (m, 1H,  $-\text{CHCH}$ ), 1.31 – 1.23 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.95 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.8, 129.3, 116.8, 113.0, 47.0, 46.5, 25.1, 23.0, 22.6, 21.1; IR (película,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3402, 2958, 2927, 1602, 1504, 1160, 866; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 177 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 177.1517, encontrado 177.1511;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -1.27$  (c 0.47,  $\text{CHCl}_3$ ); 51% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $\text{PrOH} = 92/8$ , flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}} = 4.0$  min (pico mayor),  $t_{\text{R}} = 4.7$  min (pico menor).

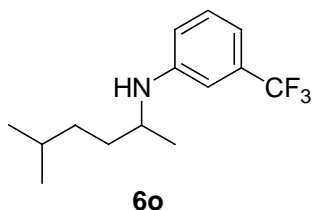

**6m**

**(-)-*N*-(4-Metilfenil)-[1-(metil)-3-(metil)-butil]amina, (6m).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 4-metil-2-pentanona (120  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y  $[\text{PdBr}_2(\text{S})\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (73%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 6.51 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 3.49 (sext, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 3.26 (bs, 1H,  $-\text{NHCH}$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.81 – 1.68 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50 – 1.41 (m, 1H,  $-\text{CHCH}$ ), 1.28 – 1.19 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.14 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.4, 129.7, 125.9, 113.2, 46.9, 46.8, 25.0, 22.9, 22.6, 22.5, 21.0; IR (película,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3397, 2957, 2924, 1617, 1517, 1162, 880; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 191 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -4.25$  (c 0.40,  $\text{CHCl}_3$ ); 90% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $\text{PrOH} = 95/5$ , flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}} = 4.9$  min (pico mayor),  $t_{\text{R}} = 5.4$  min (pico menor).


**6n**

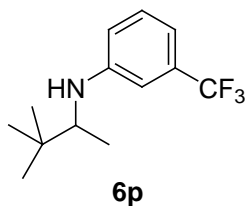
**(-)-*N*-(4-Etilfenil)-[1-(metil)-4-(metil)-pentil]amina, (6n).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 5-metil-2-hexanona (125  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-etil anilina (190  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y

$\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (80%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.00 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 6.52 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.44 – 3.33 (m, 2H,  $-\text{CHCH}_3 + -\text{NH}$ ), 2.54 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.64 – 1.24 (m, 5H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.7, 132.6, 128.6, 113.2, 49.1, 35.4, 35.1, 28.2, 27.9, 22.8, 22.7, 20.9, 16.0; IR (película,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3403, 2959, 2928, 1616, 1518, 1158, 818; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 219 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 219.1987, encontrado 219.1984;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  -0.70 (c 0.43,  $\text{CHCl}_3$ ); 83% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 95/5, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 3.6 min (pico mayor),  $t_{\text{R}}$  = 4.9 min (pico menor).



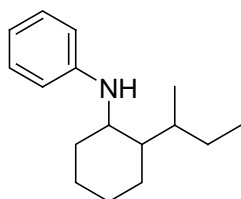
**(-)-N-(3-Trifluorometilfenil)-[1-(metil)-4-(metil)-pentil]amina, (6o)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 5-metil-2-hexanona (125  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *m*-trifluorometil anilina (180  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (71%);

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.90 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.79 (s, 2H, 1H, ArH), 6.71 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 3.63 (bs, 1H,  $-\text{NHCH}$ ), 3.47 (sext, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.64 – 1.25 (m, 5H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.92 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); IR (película,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3425, 2960, 2931, 1614, 1516, 1164, 858; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 259 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NF}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 259.1548, encontrado 259.1545;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  -2.08 (c 0.24,  $\text{CHCl}_3$ ); 82% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 3.8 min (pico mayor),  $t_{\text{R}}$  = 5.1 min (pico menor).



**(-)-N-(3-trifluorometilfenil)-[1-(metil)-2,2-(dimetil)-propil]-amina, (6p)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3,3-dimetil-2-butanona (90  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *m*-trifluorometil anilina (180  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **II 5**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70°C por 24h para dar el producto en forma de aceite transparente (89%);

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.85 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, ArH), 6.77 (s, 1H, ArH), 6.71 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 3.63 (bs, 1H,  $\text{NHCH}$ ), 3.26 (q, 1H,  $J = 6.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 0.97 (s, 9H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.6, 131.6 (Cq,  $J = 31.7\text{Hz}$ ), 129.7, 122.7, 115.8, 112.9 (Cq,  $J = 4.0\text{Hz}$ ), 109.0 (Cq,  $J = 4.0\text{Hz}$ ), 57.1, 34.9, 26.5, 15.8; IR (película,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3430, 2966, 1614, 1519, 1162, 855; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 245 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NF}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 245.1391, encontrado 245.1397;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  -24.72 (c 0.55,  $\text{CHCl}_3$ ); 96% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 3.0 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 3.4 min (pico mayor).

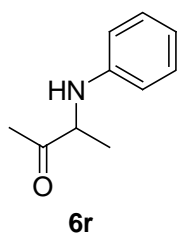
**6q**

**(-)-N-(Fenil)-[2-sec-butilciclohexil]amina, (5q).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-sec-butilciclohexanona (Mezcla de diastereómeros con un ligero 10 % de exceso diastereomérico, 170  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), anilina (130  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **1b**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (80%); Primer diastereómero: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14 (td, 2H,  $J =$

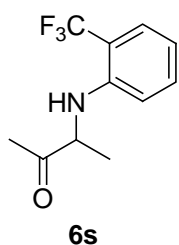
2.0, 7.5 Hz, ArH), 6.62 (td, 1H,  $J = 2.0, 7.5$  Hz, ArH), 6.58 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 3.77 (m, 1H, -CHNH), 3.71 (bs, 1H, -CHNH), 2.04 – 2.03 (m, 2H, ciclohexil), 1.83 – 1.74 (m, 2H, ciclohexil), 1.55 – 1.08 (m, 7H, ciclohexil y butil), 0.87 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz, -CHCH $_3$ ), 0.79 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.7, 129.3, 116.3, 112.8, 48.5, 45.1, 35.4, 29.5, 26.4, 25.9, 25.0, 20.3, 16.6, 10.6; Segundo diastereómero: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14 (td, 2H,  $J = 2.0, 7.5$  Hz, ArH), 6.62 (td, 1H,  $J = 2.0, 7.5$  Hz, ArH), 6.58 (d, 2H,  $J = 2.0, 7.5$  Hz, ArH), 3.77 (m, 1H, -CHNH), 3.71 (bs, 1H, -CHNH), 2.02 – 2.00 (m, 2H, ciclohexil), 1.83 – 1.74 (m, 2H, ciclohexil), 1.55 – 1.08 (m, 7H, ciclohexil y butil), 0.85 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz, -CHCH $_3$ ), 0.82 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.7, 129.3, 116.3, 112.8, 48.3, 44.8, 35.8, 29.5, 26.3, 26.2, 24.9, 20.3, 16.1, 10.5; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3429, 3051, 2926, 1601, 1154, 860; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 231 ( $\text{M}^+$ ); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 231.1987, encontrado 231.1991;  $[\alpha]_D^{20}$  -36.2 (c 0.16,  $\text{CHCl}_3$ ); 53 y 66% de obtenido por CG-M (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1.2 grado/min,  $t_R = 55.7$  min (pico menor),  $t_R = 56.1$  min (pico mayor) y  $t_R = 57.5$  min (pico menor),  $t_R = 57.8$  min (pico mayor) respectivamente].

**Notas:**

1. En la inyección del sustrato 2-sec-butilciclohexanona por CG-EM (IE) empleando una columna no quiral, se detectaron dos picos con  $t_R = 26.7$  min (mayor) y  $t_R = 26.8$  min (menor) y en ambos había una diferencia de 10%. Cuando este sustrato fue utilizado en la reacción DARA empleando como catalizador al complejo  $\text{PdBr}_2[(rac)\text{-BINAP}]$  (**IIa**), dos pares de diastereómeros del producto deseado fue detectado por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1.2 grado/min,  $t_R = 55.7$  min (pico mayor),  $t_R = 56.0$  min (pico mayor) y  $t_R = 57.5$  min (pico menor),  $t_R = 57.8$  min (pico menor) respectivamente] con la misma intensidad.
2. Cuando el complejo  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$  (**II d**) fue utilizado:  $[\alpha]_D^{20} +33.0$  (c 0.16,  $\text{CHCl}_3$ ); 57 y 69% ed obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ , flujo = 1.2 grado/min,  $t_R = 55.7$  min (pico menor),  $t_R = 56.0$  min (pico mayor) y  $t_R = 57.6$  min (pico menor),  $t_R = 57.8$  min (pico mayor) respectivamente]. Los picos son opuestos a comparación de que cuando se emplea  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$  (**1b**).

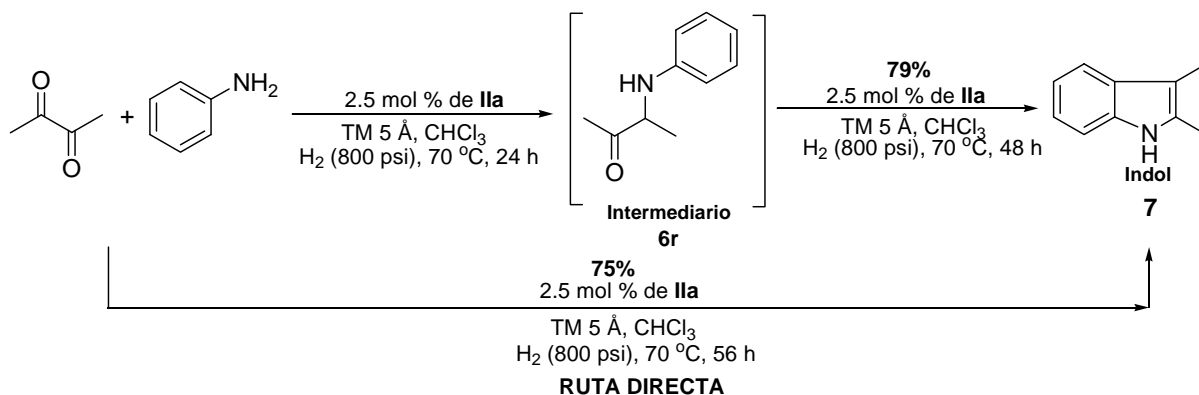


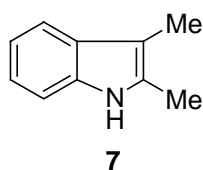
**(-)-N-(Fenil)-[1-(metil)-2-(ona)-propil]amina, (6r).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2,3-butanediona (90  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), anilina (130  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **II d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (85%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (td, 2H,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, ArH), 6.72 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, ArH), 6.56 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz, ArH), 4.39 (bs, 1H, -NHCH), 4.06 (q, 1H,  $J = 7.3$  Hz, -CHCH $_3$ ), 2.21 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.41 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  210.4 (-CO), 146.5, 129.5, 118.0, 113.0, 58.6, 25.8, 18.0; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3391, 2977, 2930, 1712(CO), 1602, 1505, 1177, 872; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 163 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]_D^{20}$  -1.62 (c 0.43,  $\text{CHCl}_3$ ); 20% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $i$ PrOH = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 8.6$  min (pico mayor),  $t_R = 10.8$  min (pico menor).



**(-)-N-(2-Trifluorometilfenil)-[1-(metil)-2-(ona)-propil]amina, (6s).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2,3-butanediona (90  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *o*-trifluorometil anilina (180  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **II c**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (83%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, ArH), 7.33 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.73 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.54 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 5.12 (bs, 1H, -NHCH), 4.10 (q, 1H,  $J = 6.7$  Hz, -CHCH $_3$ ), 2.19 (s, 3H, -CH $_3$ ), 1.44 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.1 (-CO), 143.9, 133.3, 127.0 (Cq,  $J = 5.6$  Hz), 123.3, 119.9, 116.7, 114.0 (Cq,  $J = 29.4$  Hz), 58.2, 20.3, 17.7; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 2985, 2929, 1721(CO), 1614, 1520, 1145, 752; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]_D^{20}$  -1.0 (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); 2% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $i$ PrOH = 99/1, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 6.4$  min (pico menor),  $t_R = 6.8$  min (pico mayor).

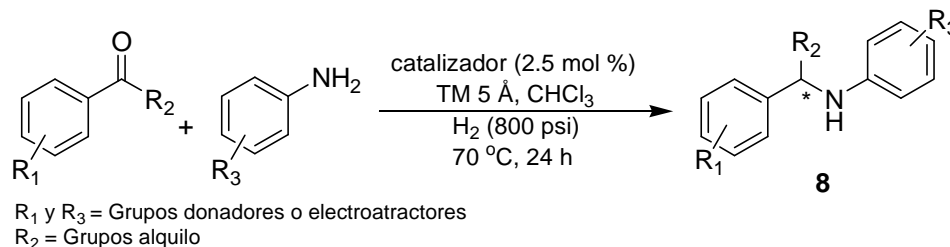
### 9.5.2 Aplicación: Síntesis de 2,3-dimetilindol a partir de 6r.



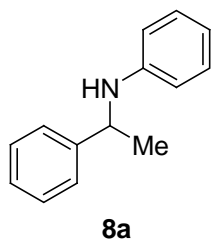
**7**

**2,3-dimetil-1H-indol, (7).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2,3-butanodiona (90  $\mu$ L, 1.0 mmol), anilina (130  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **IIa**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 56 h para dar el producto en forma de cristales blancos (79%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (bs, 1H, -NH), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.24 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 7.16 – 7.08 (m, 2H, ArH), 2.36 (s, 3H, -Me), 2.25 (s, 3H, -Me); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.2, 130.7, 129.5, 120.9, 119.0, 118.0, 110.1, 107.1, 11.6, 8.5; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 3052, 2917, 2860, 1620, 1590, 1460, 1433, 1387, 1332, 1298, 1271, 1239, 1148, 1007, 962, 923, 741, 632, 486, 430  $\text{cm}^{-1}$ ; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 144 ( $M^+ - 1$ ). También es posible sintetizarlo a partir de **6r**.

### 9.5.3 DARA de arilcetonas proquirales.



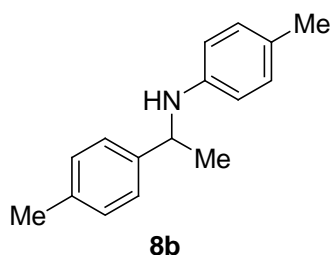
En un tubo de Schlenk con agitación magnética y en atmósfera de  $\text{N}_2$  se adicionaron 0.025 mmol del complejo quiral de Pd, 1.0 mmol de la aril cetona correspondiente, 1.5 mmol del derivado de anilina y 10 mL de  $\text{CHCl}_3$  seco. La disolución se dejó agitar por 10 minutos en atmósfera de nitrógeno, La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , el cual contiene 150 mg de TM 5Å, después se presurizó a 800 psi con gas de  $\text{H}_2$ . El reactor se calentó en un baño de aceite a 70  $^\circ\text{C}$  con agitación por 24 h. Al final de este tiempo, el gas fue liberado. La mezcla de reacción fue analizada por CG-EM (IE) para cuantificar la conversión de los productos deseados, así como del remanente de sustratos. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto crudo fue purificado por columna en cromatografía en columna sobre sílica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo (99:1). Las configuraciones absolutas de algunos compuestos fueron asignados por comparación del signo de la rotación específica reportadas en la literatura.

**8a**

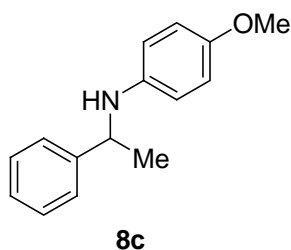
**(R)-(-)-N-[1-(Fenil)-etil]anilina, (8a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de acetofenona (110  $\mu$ L, 1 mmol), anilina (130  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$ , **1b**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (64%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 – 7.21 (m, 5H, ArH), 7.11 (dd, 2H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 6.66 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 6.53 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 4.51 (q, 1H,  $J = 6.6$  Hz, -CHCH $_3$ ), 4.04 (bs, 1H, -NHCH), 1.54 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

147.2, 145.1, 129.0, 128.6, 126.8, 125.8, 117.2, 113.2, 53.4, 24.9; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 197 ( $M^+$ );  $[\alpha]^{20}_D$  -3.6 (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); 43% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_R$  = 5.9 min (pico menor),  $t_R$  = 6.9 min (pico mayor).

La configuración absoluta determinada por comparación de la rotación específica corresponde a (*R*) con  $[\alpha]^{20}_D$  -3.9 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) y 81% ee.<sup>14</sup>



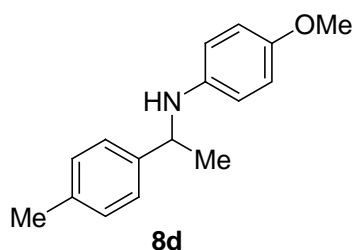
**(+)-*N*-(4-Tolil)-[1-(4-metilfenil)-etil]amina, (8b)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metil acetofenona (130  $\mu\text{L}$ , 1 mmol), *p*-toluidina (160.5 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **1c**, (22 mg, 0.025mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (67%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz, ArH), 7.15 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz, ArH), 6.93 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz, ArH), 6.43 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, ArH), 4.46 (q, 1H,  $J$  = 6.6 Hz, -CHCH3), 3.89 (bs, 1H, NHCH), 2.34 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 2.21 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 1.51 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.0, 142.3, 136.2, 129.5, 129.2, 126.2, 125.7, 113.4, 53.3, 24.9, 21.0, 20.3; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 2966, 2921, 1618, 1519, 1140, 808; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 225 ( $M^+$ ); Anal. Elemental: Calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$  (225.1517): C, 85.28; H, 8.50; N, 6.22. Encontrado: C, 85.27; H, 8.46; N, 6.25; EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$  ( $M^+$ ) 225.1517, encontrado 225.1515;  $[\alpha]^{20}_D$  +10.18 (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ); 35% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_R$  = 5.2 min (pico mayor),  $t_R$  = 6.0 min (pico menor).



**(*R*)-(+)-*N*-(4-Metoxifenil)-[1-(fenil)-etil]amina, (8c)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de acetofenona (110  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-anisidina (184.5 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$ , **1d**, (23.6 mg, 0.025mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (65%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.25 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.71 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 6.49 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 4.43 (q, 1H,  $J$  = 6.6 Hz, -CHCH3), 3.49 (bs, 1H, -NHCH), 3.70 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ), 1.51 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.9, 145.6, 141.6, 128.7, 126.9, 126.0, 114.8, 114.6, 55.8, 54.3, 25.2; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 227 ( $M^+$ ); Anal. Elemental: Calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$  (227.1310): C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16. Encontrado: C, 79.25; H, 7.56; N, 6.20; EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$  ( $M^+$ ) 227.1310, encontrado 227.1314;  $[\alpha]^{20}_D$  = +5.6 (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); 35% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_R$  = 6.9 min (pico mayor),  $t_R$  = 7.6 min (pico menor).

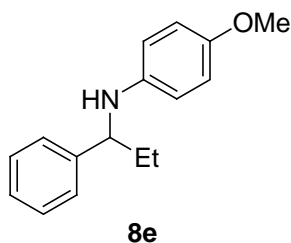
La configuración absoluta determinada por comparación de la rotación específica corresponde a (*R*) con  $[\alpha]^{20}_D$  +6.0 (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ) y 21% ee.<sup>15</sup>





**(+)-*N*-(4-Metoxifenil)-[1-(4-tolil)-ethyl]amina, (8d).**

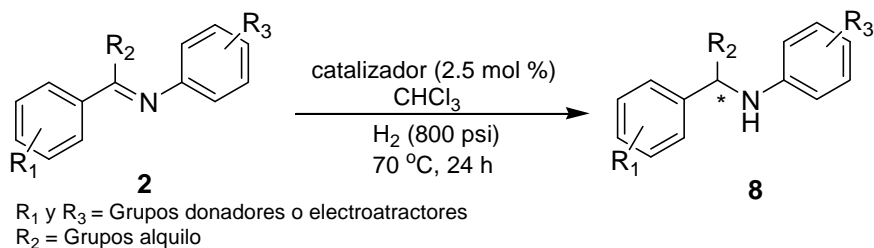
Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-metil acetofenona (130  $\mu$ L, 1 mmol), *p*-anisidina (184.5 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **1b**, (22 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (53%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (d, 2H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 7.12 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.69 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.47 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 4.39 (q, 1H,  $J = 6.6$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.71 (bs, 1H, NHCH), 3.69 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.48 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.9, 142.5, 141.7, 136.4, 129.3, 125.8, 114.8, 114.6, 55.8, 25.2, 21.1; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 241 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +6.73$  (c 0.22,  $\text{CHCl}_3$ ); 38% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH} = 92/8$ , flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}} = 23.3$  min (pico mayor),  $t_{\text{R}} = 25.2$  min (pico menor).



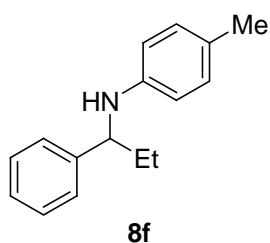
**(+)-*N*-(4-metoxifenil)-[1-(fenil)-propil]amina, (8e).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de propiofenona (130  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-anisidina (184.5 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$ , **1d**, (23.6 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (53%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 – 7.21 (m, 5H, ArH), 6.68 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.47 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 4.15 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.82 (bs, 1H, NHCH), 3.69 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.81 (sext, 2H,  $J = 7.4$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.9, 144.2, 141.9, 128.5, 126.9, 126.6, 114.8, 114.5, 60.6, 55.8, 31.8, 10.9; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2963, 2932, 1614, 1513, 1178, 819; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 241 ( $\text{M}^+$ );  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +9.44$  (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ); 34% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH} = 92/8$ , flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}} = 5.6$  min (pico mayor),  $t_{\text{R}} = 6.0$  min (pico menor).

### 9.5.4 Procedimiento para la IARA de arilcetonas proquirales.



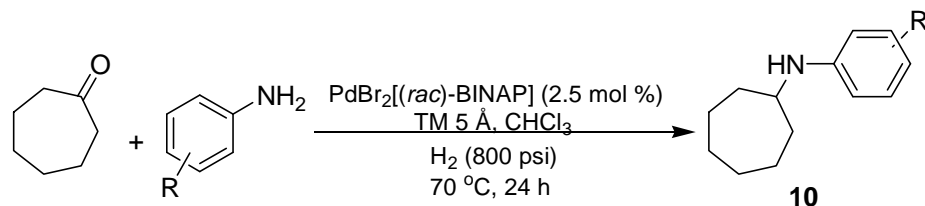
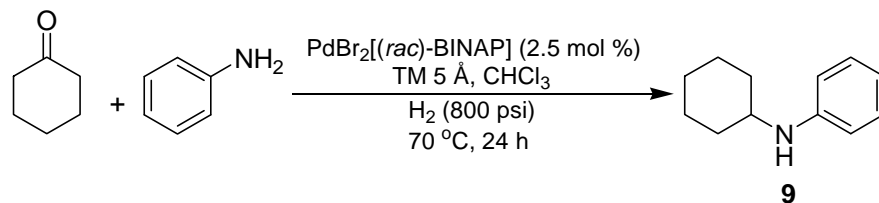
Para la IARA de arilcetiminas, se utilizó el mismo procedimiento de la DARA de arilcetonas con la única variante de que no se adicionó TM 5Å. Aquí se utilizó 1.0 mmol de arilcetimina. Los datos de caracterización de los productos mostrados en el Capítulo VI son los mismos que los presentados en la DARA.



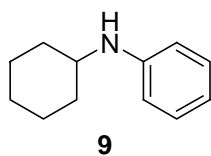
**(+)-N-(4-Metilfenil)-[1-(fenil)-propil]amina, (8f).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de propiofenona (130  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-toluidina (160 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$ , **II d**, (23.6 mg, 0.025 mmol) a 70  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de cristales incoloros (78%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.24 (m, 5H, ArH), 6.89 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.43 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.43 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 4.44 (q, 1H,  $J = 6.6$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.91 (bs, 1H, -NHCH), 2.17 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.49 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.5, 145.0, 129.6, 128.6, 126.8, 126.4, 125.9, 53.7 (-CHCH<sub>3</sub>), 31.0, 25.1; IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3429, 2966, 2925, 2867, 1617, 1517, 1162; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 211 (M<sup>+</sup>);  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -5.0$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); 25% ee obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/<sup>1</sup>PrOH = 92/8, flujo = 1 mL/min,  $t_{\text{R}} = 5.8$  min (pico menor),  $t_{\text{R}} = 6.2$  min (pico mayor).

## 9.5.5 Procedimiento para la DRA y DARA de cicloalquilcetonas.

### 9.5.5.1 DRA de cicloalquilcetonas no proquirales.

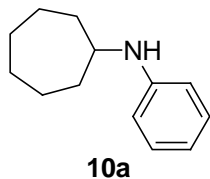


Para la transformación de estos sustratos, se utilizó el mismo procedimiento experimental descrito en el punto 9.5.1 pero a una  $T = 80$   $^\circ\text{C}$ .

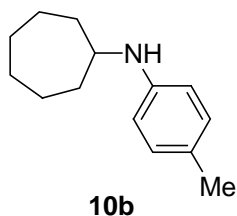


**N-(Fenil)-ciclohexilamina, (9).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de ciclohexanona (106  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), anilina (130  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **II a**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (90%). La caracterización corresponde a lo reportado en la literatura.<sup>16</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17-7.10 (m, 2H, ArH), 6.67-6.55 (m, 3H, ArH), 3.48 (bs, 1H, -NHCH), 3.28-3.19 (m, 1H, -NHCH), 2.08-2.01 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.79-1.72 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.67-1.61 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 1.43-1.07 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>); EM-IE (70 eV)

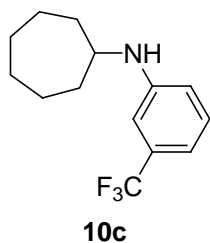
$m/z$ : 175 ( $M^+$ ), 146 (8), 132 (100), 119 (22); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{12}H_{17}N_1(M^+)$  175.1361, encontrado 175.1356.



***N*-(Fenil)-cicloheptilamina, (10a)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de cicloheptanona (126  $\mu$ L, 1.0 mmol), anilina (130  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $PdBr_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **IIa**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^{\circ}C$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (92%). La caracterización corresponde a lo reportado en la literatura.<sup>16</sup> RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.24-7.18 (m, 2H, ArH), 6.73-6.69 (m, 1H, ArH), 6.65-6.58 (m, 2H, ArH), 3.63 (bs, 1H, -NHCH), 3.54-3.47 (m, 1H, -NHCH), 2.09-2.01 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.76-1.45 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>); EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 189 ( $M^+$ ), 146 (14), 132 (100), 120 (38); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{13}H_{19}N_1(M^+)$  189.1517, encontrado 189.1520.

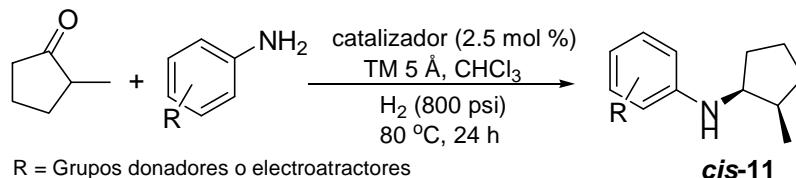


***N*-(*p*-Metilfenil)-cicloheptilamina, (10b)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de cicloheptanona (126  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y  $PdBr_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **IIa**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^{\circ}C$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (91%). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.97 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.51 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 3.76 (bs, 1H, -NHCH), 3.45-3.38 (m, 1H, -NHCH), 2.23 (s, 3H, -Me), 2.03-1.95 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.70-1.39 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  144.6, 129.8, 126.5, 113.9, 54.4 (-NHCH), 34.7 (-CH<sub>2</sub>), 28.4 (-CH<sub>2</sub>), 24.4 (-CH<sub>2</sub>), 20.4 (-Me); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3400, 2924, 2855, 1617, 1517; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 203 ( $M^+$ ), 160 (5), 146 (25), 68 (100).

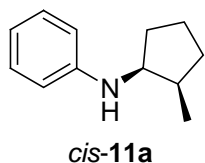


***N*-(*p*-Trifluorometilfenil)-cicloheptilamina, (10c)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de cicloheptanona (126  $\mu$ L, 1.0 mmol), *m*-trifluorometilanilina (180  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $PdBr_2[(rac)\text{-BINAP}]$ , **IIa**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^{\circ}C$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (88%). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.25 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.91 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.76 (s, 1H, ArH), 6.68 (dd, 1H,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, ArH), 3.84 (bs, 1H, -NHCH), 3.53-3.46 (m, 1H, -NHCH), 2.05-1.97 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.74-1.50 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  147.5, 131.6 (Cq,  $J = 32.4$  Hz), 129.7, 124.5 (Cd,  $J = 272.2$  Hz), 116.0, 113.1 (Cq,  $J = 3.4$  Hz), 109.3 (Cq,  $J = 3.4$  Hz), 53.6 (-NHCH), 34.7 (-CH<sub>2</sub>), 28.4 (-CH<sub>2</sub>), 24.3 (-CH<sub>2</sub>); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3425, 2929, 2857, 1614, 1515; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 257 ( $M^+$ ), 228 (3), 214 (24), 200 (100), 187 (19). EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{14}H_{18}N_1F_3(M^+)$  257.1391, encontrado 257.1388.

## 9.5.5.2 DARA de 2-metilciclopentanona con arilaminas primarias.



En un tubo de Schlenk con agitación magnética y en atmósfera de N<sub>2</sub> se adicionaron 0.025 mmol del complejo quiral de Pd, 1.0 mmol de la cetona cíclica correspondiente, 1.3 mmol del derivado de anilina y 10 mL de CHCl<sub>3</sub> seco. La disolución se dejó agitar por 10 minutos en atmósfera de nitrógeno, La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, después se presurizó a 800 psi con gas de H<sub>2</sub>. El reactor se calentó en un baño de aceite a 80 °C con agitación por 24 h. Al final de este tiempo, el gas fue liberado. La mezcla de reacción fue analizada por CG-EM (IE) para cuantificar la conversión de los productos deseados, así como del remanente de sustratos. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto crudo fue purificado por columna en cromatografía en columna sobre silica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo (99:1).



**cis-N-(Fenil)-2-metilciclopentanamina, (11a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106 μL, 1.0 mmol), anilina (130 μL, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (90%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16-7.12 (m, 2H, ArH), 6.64 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 6.60 (dd, 2H, *J* = 1.0, 7.8 Hz, ArH), 3.70-3.74 (m, 1H, -NHCH), 3.56 (bs, 1H, -NHCH), 2.31-2.22 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>), 2.02-1.56 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>), 0.88 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.2, 129.1, 116.6, 112.9, 57.2 (-NHCH), 35.8 (-CHCH<sub>3</sub>), 32.0 (-CH<sub>2</sub>), 31.5 (-CH<sub>2</sub>), 21.2 (-CH<sub>2</sub>), 14.3 (-CHCH<sub>3</sub>); IR (película, ν cm<sup>-1</sup>): 3412, 2957, 2871, 1603, 1507; EM-IE (70 eV) *m/z*: 175 (M<sup>+</sup>), 146 (19), 132 (100), 119 (21); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N(M<sup>+</sup>) 175.1361, encontrado 175.1364; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9.2 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ee = 96% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1 grado/min; t<sub>R</sub> = 31.3 min (menor), t<sub>R</sub> = 32.2 min (mayor)]. La configuración relativa *cis* fue asignada por experimentos NOESY.

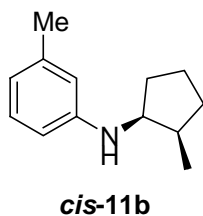
Con Pd/C la diastereoselectividad *cis/trans* fue de 62/38.

Con el catalizador PdCl<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **IIb**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.8 (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>); ee = 92% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1grado/min; t<sub>R</sub> = 33.1 min (pico menor), t<sub>R</sub> = 34.3 min (pico mayor)].

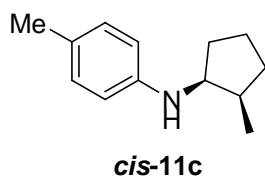
Con el catalizador PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-Tol-BINAP], **IIf**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8.1 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ee = 89% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1grado/min; t<sub>R</sub> = 32.2 min (pico menor), t<sub>R</sub> = 33.3 min (pico mayor)].

Con el catalizador  $\text{PdBr}_2[(S,S)\text{-CHIRAPHOS}]$ , **IIh**:  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +8.6$  (c 0.49,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 96% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_{\text{R}}$  = 33.4 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 34.5 min (pico mayor)].

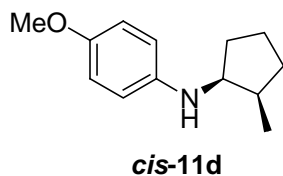
Con el catalizador  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-P}^{\wedge}\text{N}]$ , **IIi**:  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -7.2$  (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 87% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_{\text{R}}$  = 33.1 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 34.2 min (pico mayor)].



**cis-N-(3-Metilfenil)-2-metilciclopentanamina, (11b)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *m*-toluidina (140  $\mu\text{L}$ , 1.3 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (90%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.10 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, ArH), 6.55-6.47 (m, 3H, ArH), 3.77 (m, 1H, -NHCH), 3.63 (bs, 1H, -NHCH), 2.37-2.27 (m, 4H, -CHCH $_3$  + -Me), 2.10-1.39 (m, 6H, -CH $_2$ ), 0.93 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.3, 139.0, 129.2, 117.8, 113.8, 110.2, 57.2 (-NHCH), 35.8 (-CHMe), 32.1 (-CH $_2$ ), 31.6 (-CH $_2$ ), 21.8 (-CH $_3$ ), 21.3 (-CH $_2$ ), 14.5 (-CHCH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 2955, 2868, 1604, 1511; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 189 ( $\text{M}^+$ ), 160 (12), 146 (100), 133 (22); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}(\text{M}^+)$  189.1517, encontrado 189.1515;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +8.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 88% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_{\text{R}}$  = 30.2 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 31.2 min (pico mayor)].

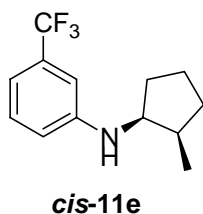


**cis-N-(4-Metilfenil)-2-metilciclopentanamina, (11c)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80°C por 24h para dar el producto en forma de aceite amarillo (91%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.95 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.53 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, ArH), 3.69 (m, 1H, -NHCH), 3.35 (bs, 1H, -NHCH), 2.29-2.21 (m, 4H, -CHCH $_3$  + -Me), 2.00-1.35 (m, 6H, -CH $_2$ ), 0.87 (d, 3H,  $J$  = 7.0 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.9, 129.6, 125.8, 113.1, 57.5 (-NHCH), 35.7 (-CHCH $_3$ ), 31.9 (-CH $_2$ ), 31.5 (-CH $_2$ ), 21.1 (-CH $_2$ ), 20.3 (-CH $_3$ ), 14.3 (-CHCH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 2955, 2868, 1618, 1518; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 189 ( $\text{M}^+$ ), 160 (17), 146 (100), 133 (37); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}(\text{M}^+)$  189.1517, encontrado 189.1521;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +5.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 91% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_{\text{R}}$  = 39.0 min (pico menor),  $t_{\text{R}}$  = 40.2 min (pico mayor)].

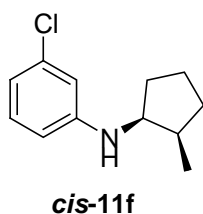


**cis-N-(4-Metoxifenil)-2-metilciclopentanamina, (11d)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-anisidina (184.5 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-}$

BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (78%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.76 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.60 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 3.74 (s, 4H, -OMe), 3.63-3.70 (m, 1H, -NHCH), 3.21 (bs, 1H, -NHCH), 2.30-2.21 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>), 1.99-1.34 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142.3, 114.9, 114.4, 111.7, 58.3 (-NHCH), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>), 35.7 (-CHCH<sub>3</sub>), 32.0 (-CH<sub>2</sub>), 31.3 (-CH<sub>2</sub>), 21.2 (-CH<sub>2</sub>), 14.3 (-CHCH<sub>3</sub>); IR (película, ν cm<sup>-1</sup>): 3398, 2954, 2869, 1615, 1512; EM-IE (70 eV) *m/z*: 205 (M<sup>+</sup>), 190 (10), 176 (18), 162 (100), 149 (38); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO(M<sup>+</sup>) 205.1473, encontrado 205.1467; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8.4 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ee = 96% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1 grado/min; t<sub>R</sub> = 54.6 min (pico menor), t<sub>R</sub> = 56.2 min (pico mayor)].

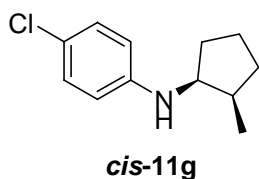


**cis-N-(3-Trifluorometilfenil)-2-metilciclopentanamina, (11e)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106 μL, 1.0 mmol), *m*-trifluometil anilina (180 μL, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (80%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 6.81 (s, 1H, ArH), 6.74 (dd, 1H, *J* = 2.0, 7.7 Hz, ArH), 3.90 (bs, 1H, -NHCH), 3.78-3.71 (m, 1H, -NHCH), 2.36-2.22 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>), 2.05-1.38 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>), 0.89 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.3, 131.5 (Cq, *J* = 31.3 Hz), 129.6, 124.5 (Cd, *J* = 272.2 Hz), 115.9, 113.1 (Cq, *J* = 3.6 Hz), 109.0 (Cq, *J* = 3.6 Hz), 57.2 (-NHCH), 35.8 (-CHCH<sub>3</sub>), 32.0 (-CH<sub>2</sub>), 31.5 (-CH<sub>2</sub>), 21.2 (-CH<sub>2</sub>), 14.4 (-CHCH<sub>3</sub>); IR (película, ν cm<sup>-1</sup>): 3436, 2960, 2873, 1615, 1517; EM-IE (70 eV) *m/z*: 243 (M<sup>+</sup>), 214 (16), 200 (100), 187 (15); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NF<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>) 243.1235, encontrado 243.1239; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.2 (c 0.58, CHCl<sub>3</sub>); ee = 98% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1 grado/min; t<sub>R</sub> = 17.2 min (pico menor), t<sub>R</sub> = 17.6 min (pico mayor)]. Con el catalizador PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **IIId**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.9 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>). El ee no se midió por CG-EM.

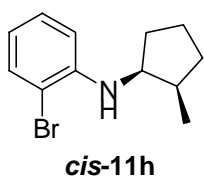


**cis-N-(3-Chlorofenil)-2-metilciclopentanamina, (11f)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106 μL, 1.0 mmol), *m*-cloroanilina (156 μL, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*R*)-BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (86%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 6.63 (s, 1H, ArH), 6.60-6.58 (m, 1H, ArH), 6.47 (dd, 1H, *J* = 1.8, 7.8 Hz, ArH), 3.83 (bs, 1H, -NHCH), 3.73-3.66 (m, 1H, -NHCH), 2.35-2.21 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>), 2.05-1.34 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>), 0.88 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.1, 134.9, 130.0, 116.5, 112.4, 111.3, 57.1 (-NHCH), 35.6 (-CHCH<sub>3</sub>), 31.8 (-CH<sub>2</sub>), 31.4 (-CH<sub>2</sub>), 21.1 (-CH<sub>2</sub>), 14.3 (-CHCH<sub>3</sub>); IR (película, ν cm<sup>-1</sup>): 3423, 2957, 2870, 1598, 1501; EM-IE (70 eV) *m/z*: 209 (M<sup>+</sup>), 180

(21), 166 (100), 153 (22); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{12}H_{16}NCl(M^+)$  209.0971, encontrado 209.0969;  $[\alpha]_D^{20} +7.9$  (c 0.58,  $CHCl_3$ ); ee = 91% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1grado/min;  $t_R = 39.8$  min (pico menor),  $t_R = 41.0$  min (pico mayor)].

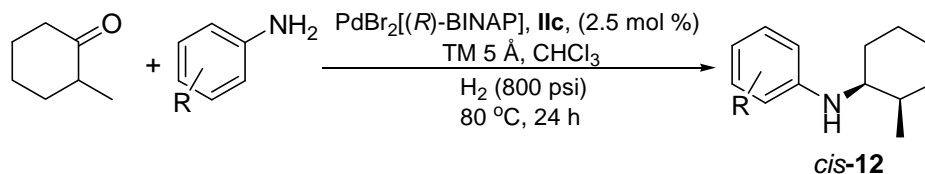


**cis-N-(4-Clorofenil)-2-metilciclopentanamina, (11g).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-cloroanilina (190 mg, 1.5 mmol) y  $PdBr_2[(R)$ -BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (88%). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.09 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 6.53 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 3.90 (bs, 1H, -NHCH), 3.71-3.65 (m, 1H, -NHCH), 2.37-2.22 (m, 1H, -CHCH $_3$ ), 2.03-1.34 (m, 6H, -CH $_2$ ), 0.87 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  146.6, 128.9, 121.2, 114.0, 57.4 (-NHCH), 35.6 (-CHCH $_3$ ), 31.9 (-CH $_2$ ), 31.4 (-CH $_2$ ), 21.1 (-CH $_2$ ), 14.3 (-CHCH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3421, 2957, 2870, 1599, 1499; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 209 ( $M^+$ ), 180 (16), 166 (100), 153 (27); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{12}H_{16}NCl(M^+)$  209.0971, encontrado 209.0968;  $[\alpha]_D^{20} +10.4$  (c 0.5,  $CHCl_3$ ); ee = 84% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1grado/min;  $t_R = 32.3$  min (pico menor),  $t_R = 33.7$  min (pico mayor)].

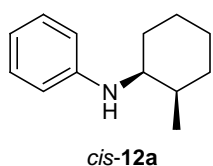


**cis-N-(2-Bromofenil)-2-metilciclopentanamina, (11h).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclopentanona (106  $\mu$ L, 1.0 mmol), *o*-bromoanilina (147  $\mu$ L, 1.3 mmol) y  $PdBr_2[(R)$ -BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (75%). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.40 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.15 (td, 1H,  $J = 1.5, 8.1$  Hz, ArH), 6.70 (dd, 1H,  $J = 1.3, 8.2$  Hz, ArH), 6.53 (td, 1H,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, ArH), 4.13 (bs, 1H, -NHCH), 3.80-3.73 (m, 1H, -NHCH), 2.37-2.21 (m, 1H, -CHCH $_3$ ), 2.07-1.41 (m, 6H, -CH $_2$ ), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  144.6, 132.3, 128.3, 117.2, 112.0, 109.8, 57.4 (-NHCH), 35.9 (-CHCH $_3$ ), 31.9 (-CH $_2$ ), 31.5 (-CH $_2$ ), 21.3 (-CH $_2$ ), 14.4 (-CHCH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3423, 2957, 2870, 1598, 1501; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 253 ( $M^+$ ), 224 (19), 210 (100), 197 (21); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{12}H_{16}NBr(M^+)$  253.0466, encontrado 253.0467;  $[\alpha]_D^{20} -2.2$  (c 0.23,  $CHCl_3$ ); ee = 11% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1grado/min;  $t_R = 32.3$  min (pico menor),  $t_R = 32.5$  min (pico mayor)].

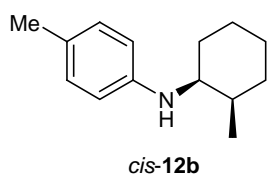
## 9.5.5.3 DARA de 2-metilciclohexanona con arilaminas primarias.



Para la transformación de este sustrato, se utilizó el mismo procedimiento experimental descrito en el punto 9.5.5.2.

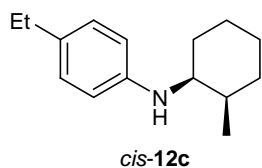


***cis-N*-(Fenil)-2-metilciclohexanamina, (12a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), anilina (130  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (91%).  $[\alpha]_D^{20}$  -13.3 (c 0.18,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 79% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1.2 grado/min;  $t_R$  = 39.3 min (pico menor),  $t_R$  = 40.3 min (pico mayor)]. La estereoquímica relativa de este producto fue asignado por comparación del espectro de RMN-H reportado en la literatura.<sup>17</sup> Con el catalizador  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$ , **II f**:  $[\alpha]_D^{20}$  -11.5 (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ). El ee no fue calculado.

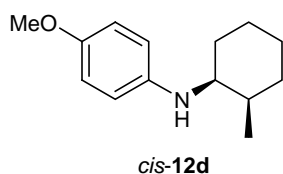


***cis-N*-(4-Metilfenil)-2-metilciclohexanamina, (12b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-toluidina (161 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (91%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.98 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz, ArH), 6.55 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz, ArH), 3.49-3.38 (m, 2H, -NHCH + -NHCH), 2.24 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.06-2.00 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>), 1.80-1.35 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>), 0.92 (d, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.5, 129.8, 125.8, 113.4, 53.5 (-NHCH), 33.1 (-CHCH<sub>3</sub>), 30.5 (-CH<sub>2</sub>), 28.7 (-CH<sub>2</sub>), 23.0 (-2CH<sub>2</sub>), 20.4 (-CH<sub>3</sub>), 15.5 (-CHCH<sub>3</sub>); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 2924, 2855, 1617, 1518; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 203 ( $\text{M}^+$ ), 174 (9), 160 (22), 146 (100); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}(\text{M}^+)$  203.1670, encontrado 203.1674;  $[\alpha]_D^{20}$  +7.6 (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 75% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 138.6 min (pico menor),  $t_R$  = 139.9 min (pico mayor)].

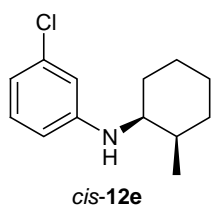




**cis-N-(4-Etilfenil)-2-metilciclohexanamina, (12c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-etilanilina (190  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (74%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 6.58 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 3.51-3.47 (m, 2H, -NHCH + -NHCH), 2.56 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.08-1.99 (m, 1H,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.80-1.31 (m, 8H,  $-\text{CH}_2$ ), 1.2 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.6, 132.4, 128.5, 113.2, 53.4 ( $-\text{NHCH}$ ), 33.1 ( $-\text{CHCH}_3$ ), 30.3 ( $-\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $-\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $-\text{CH}_2$ ), 15.8 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $-\text{CHCH}_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2926, 2855, 1615, 1517; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 217 ( $\text{M}^+$ ), 188 (5), 174 (29), 160 (100); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}(\text{M}^+)$  217.1830, encontrado 217.1832;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -8.8$  (c 0.42,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 62% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1.2 grado/min;  $t_{\text{R}} = 49.8$  min (pico menor),  $t_{\text{R}} = 51.4$  min (pico mayor)].

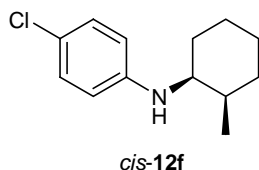


**cis-N-(4-Metoxifenil)-2-metilciclohexanamina, (12d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *p*-anisidina (184.5 mg, 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (85%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.76 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 6.58 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 4.14 (bs, 1H, -NHCH), 3.74 (s, 3H, -OMe), 3.43-3.38 (m, 1H, -NHCH), 2.06-1.97 (m, 1H,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.65-1.35 (m, 8H,  $-\text{CH}_2$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.6, 141.9, 114.9, 114.6, 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 54.2 ( $-\text{NHCH}$ ), 33.0 ( $-\text{CHCH}_3$ ), 30.4 ( $-\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $-\text{CH}_2$ ), 15.2 ( $-\text{CHCH}_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3393, 2925, 2853, 1617, 1512; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 219 ( $\text{M}^+$ ), 190 (4), 176 (22), 162 (100); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}(\text{M}^+)$  219.1623, encontrado 219.1625;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -9.3$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = >99% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_{\text{R}} = 143.8$  min (pico menor),  $t_{\text{R}} = 144.9$  min (pico mayor)].

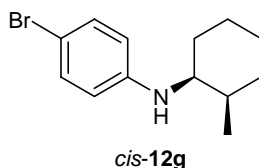


**cis-N-(3-Clorofenil)-2-metilciclohexanamina, (12e).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), *m*-cloroanilina (156  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) y  $\text{PdBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$ , **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80  $^\circ\text{C}$  por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (90%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.07-7.00 (m, 1H, ArH), 6.62-6.57 (m, 2H, ArH), 6.46 (dd, 1H,  $J = 1.0, 8.3$  Hz ArH), 3.70 (bs, 1H, -NHCH), 3.48-3.44 (m, 1H, -NHCH), 2.04-1.96 (m, 1H,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.83-1.35 (m, 8H,  $-\text{CH}_2$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.8, 134.9, 130.0, 116.2, 112.4, 111.3, 53.0 ( $-\text{NHCH}$ ), 32.9 ( $-\text{CHCH}_3$ ), 30.2 ( $-\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $-\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $-\text{CH}_2$ ), 15.6 ( $-\text{CHCH}_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 2927, 2855, 1597, 1502; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 223 ( $\text{M}^+$ ), 194 (5), 180 (32), 166

(100); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{13}H_{18}NCl(M^+)$  223.1128, encontrado 223.1123;  $[\alpha]_D^{20}$  -9.5 (c 0.46,  $CHCl_3$ ); ee = 93% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1.2 grado/min;  $t_R$  = 28.4 min (pico menor),  $t_R$  = 29.7 min (pico mayor)].

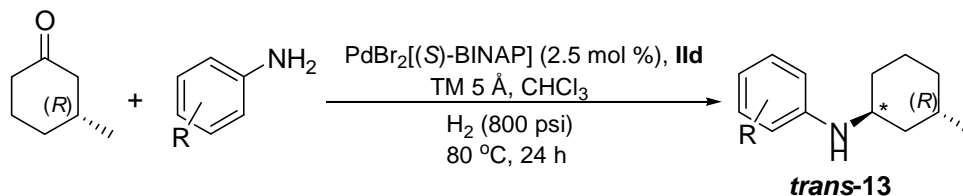


***cis*-N-(4-Clorofenil)-2-metilciclohexanamina, (12f)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-cloroanilina (190 mg, 1.5 mmol) y  $PdBr_2[(R)$ -BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (82%). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.09 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 6.51 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 3.59 (bs, 1H, -NHCH), 3.46-3.41 (m, 1H, -NHCH), 2.04-1.97 (m, 1H, -CHCH $_3$ ), 1.75-1.36 (m, 8H, -CH $_2$ ), 0.90 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  146.4, 129.1, 121.0, 114.2, 53.4 (-NHCH), 33.1 (-CHCH $_3$ ), 30.3 (-CH $_2$ ), 28.6 (-CH $_2$ ), 23.0 (-CH $_2$ ), 22.8 (-CH $_2$ ), 15.5 (-CHCH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3423, 2927, 2856, 1599, 1500; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 223 ( $M^+$ ), 194 (6), 180 (37), 166 (100); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{13}H_{18}NCl(M^+)$  223.1128, encontrado 223.1135;  $[\alpha]_D^{20}$  -6.4 (c 0.5,  $CHCl_3$ ); ed = 89% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 157.1 min (pico menor),  $t_R$  = 157.8 min (pico mayor)].

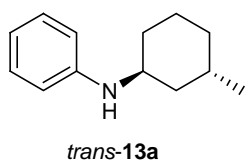


***cis*-N-(4-Bromofenil)-2-metilciclohexanamina, (12g)**. Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-metilciclohexanona (121  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-bromoanilina (256.5 mg, 1.3 mmol) y  $PdBr_2[(R)$ -BINAP], **IIc**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (71%). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.21 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 6.48 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 3.67 (bs, 1H, -NHCH), 3.46-3.41 (m, 1H, -NHCH), 2.02-1.97 (m, 1H, -CHCH $_3$ ), 1.77-1.22 (m, 8H, -CH $_2$ ), 0.90 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  146.8, 132.0, 114.7, 108.0, 53.4 (-NHCH), 33.0 (-CHCH $_3$ ), 30.3 (-CH $_2$ ), 28.6 (-CH $_2$ ), 23.0 (-CH $_2$ ), 22.8 (-CH $_2$ ), 15.5 (-CHCH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3434, 2926, 2854, 1600, 1515; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 267 ( $M^+$ ), 240 (2), 226 (19), 212 (100); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{13}H_{18}NBr(M^+)$  267.0623, encontrado 267.0631;  $[\alpha]_D^{20}$  -6.5 (c 0.52,  $CHCl_3$ ); ee = 83% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 167.3 min (pico menor),  $t_R$  = 168.0 min (pico mayor)].

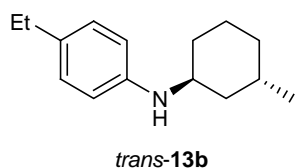
### 9.5.5.4 DARA de (*R*)-3-metilciclohexanona con arilaminas primarias.



Para la transformación de este sustrato, se utilizó el mismo procedimiento experimental descrito en el punto 9.5.5.2.

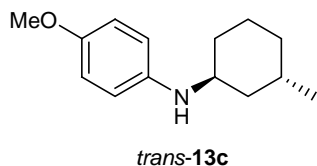


***trans*-N-(Fenil)-(R)-3-metilciclohexanamina, (13a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de (*R*)-(+)-3-metilciclohexanona (122  $\mu$ L, 1.0 mmol), anilina (130  $\mu$ L, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **IId**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (87%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17-7.14 (m, 2H, ArH), 6.68 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 6.63 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 4.21 (bs, 1H, -NHCH), 3.68-3.64 (m, 1H, -NHCH), 1.78-1.50 (m, 7H, -CHCH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>), 1.38-1.33 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 1.09-1.01 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  146.8, 129.2, 117.2, 113.6, 48.1 (-NHCH), 38.6 (-CH<sub>2</sub>), 33.8 (-CH<sub>2</sub>), 30.3 (-CH<sub>2</sub>), 27.1 (-CHCH<sub>3</sub>), 21.5 (-CHCH<sub>3</sub>), 20.5 (-CH<sub>2</sub>); IR (película,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3415, 2923, 2850, 1602, 1504; EM-IE (70 eV) *m/z*: 189 (M<sup>+</sup>), 174 (8), 160 (5), 146 (100), 132 (87); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N(M<sup>+</sup>) 189.1517, encontrado 189.1514; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -13.3 (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>); ee = 91% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min; t<sub>R</sub> = 132.7 min (pico mayor), t<sub>R</sub> = 133.2 min (pico menor)].



***trans*-N-(*p*-Etilfenil)-(R)-3-metilciclohexanamina, (13b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de (*R*)-(+)-3-metilciclohexanona (122  $\mu$ L, 1.0 mmol), *p*-etilnilina (160  $\mu$ L, 1.3 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **IId**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (90%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.99 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 6.54 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 4.02 (bs, 1H, -NHCH), 3.65-3.62 (m, 1H, -NHCH), 2.52 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.76-1.49 (m, 7H, -CHCH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>), 1.36-1.30 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07-1.00 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.3, 132.6, 128.5, 113.2, 47.8 (-NHCH), 38.9 (-CH<sub>2</sub>), 33.9 (-CH<sub>2</sub>), 30.5 (-CH<sub>2</sub>), 27.8 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (-CHCH<sub>3</sub>), 21.6 (-CHCH<sub>3</sub>), 20.5 (-CH<sub>2</sub>), 15.8 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (película,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3411, 2924, 2864, 1615, 1517; EM-IE (70 eV) *m/z*: 217 (M<sup>+</sup>), 202 (9), 173 (3), 160 (100), 146 (82); EI-Alta resolución *m/z*: calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N(M<sup>+</sup>) 217.1830,

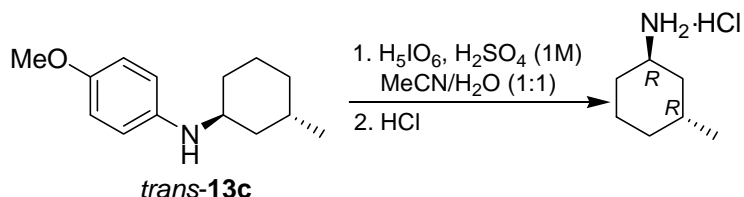
encontrado 217.1829;  $[\alpha]_D^{20}$  -8.4 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ee = 95% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 149.8 min (pico mayor),  $t_R$  = 150.5 min (pico menor)].



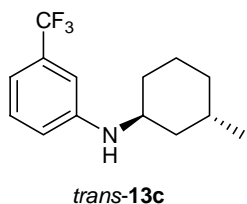
***trans*-(1*R*,3*R*)-*N*-(*p*-Metoxifenil)-3-metilciclohexanamina, (13c).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de (*R*)-(+)-3-metilciclohexanona (122 μL, 1.0 mmol), *p*-anisidina (184.5 mg, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **IId**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (83%). La configuración relativa y su caracterización corresponde a lo reportado en la literatura.<sup>18</sup> EM-IE (70 eV) *m/z*: 219 (M<sup>+</sup>), 190 (5), 176 (24), 162 (100).  $[\alpha]_D^{20}$  -9.6 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ee = 93% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex-β; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 149.7 min (pico mayor),  $t_R$  = 150.4 min (pico menor)].

**Transformación al respectivo clorhidrato:**



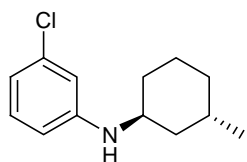
Para la obtención del clorhidrato se utilizó el procedimiento descrito por Rutjes<sup>19</sup> que consistió en colocar 0.5 mmol de la amina 12c en una disolución de MeCN/H<sub>2</sub>O (20 mL, 1:1 v/v), H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (125 mg, 0.5 mmol) y 0.5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M. La mezcla de reacción fue agitada 16 h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La fase acuosa se llevó a pH = 10.5 con una disolución de KOH 5M y posteriormente se extrajo con AcOEt (4 x 50 mL). La fase orgánica fue llevada a pH = 1 adicionando una mezcla de AcOEt/HCl. Se secó con MgSO<sub>4</sub> y concentrada a presión reducida para obtener la sal de la amina de color blanco.  $[\alpha]_D^{20}$  -5.7 (c 1.5, EtOH). Literatura:  $[\alpha]_D^{21}$  -6.6 (c 1.6, EtOH).<sup>20</sup>



***trans*-*N*-(3-Trifluorometilfenil)-(R)-3-metilciclohexanamina (13c).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de (*R*)-(+)-3-metilciclohexanona (122 μL, 1.0 mmol), *m*-trifluorometil anilina (180 μL, 1.5 mmol) y PdBr<sub>2</sub>[(*S*)-BINAP], **IId**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (84%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.87 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 6.77 (s, 1H, ArH), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 4.06 (bs, 1H, -NHCH), 3.70-3.66 (m, 1H, -NHCH), 1.76-1.45 (m, 7H, -CHCH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>), 1.38-1.32 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 1.09-1.01 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.4, 131.6 (Cq, *J* = 31.4 Hz), 129.6, 124.6 (Cd, *J* = 271.0 Hz), 115.9, 113.1 (Cq, *J* = 3.7 Hz), 109.1 (Cq, *J* = 3.8 Hz), 47.6 (-NHCH), 38.6 (-CH<sub>2</sub>), 33.8 (-CH<sub>2</sub>), 30.2 (-CH<sub>2</sub>), 27.1 (-CHCH<sub>3</sub>), 21.6 (-CHCH<sub>3</sub>), 20.4 (-CH<sub>2</sub>); IR (película, ν cm<sup>-1</sup>): 3443, 2926,

2857, 1614, 1515; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 257 ( $M^+$ ), 242 (7), 214 (100), 228 (2), 200 (74); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{14}H_{18}NF_3(M^+)$  257.1391, encontrado 257.1389;  $[\alpha]_D^{20}$  -13.1 (c 0.48,  $CHCl_3$ ); ee = >99% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 135.8 min (mayor)].



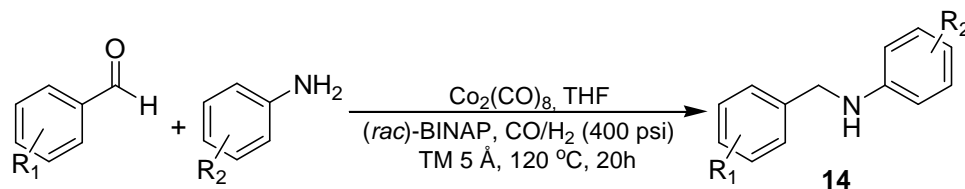
*trans*-13d

***trans*-N-(3-Clorometilfenil)-(R)-3-metilciclohexanamina, (13d).**

Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de (*R*)-(+)-3-metilciclohexanona (122  $\mu$ L, 1.0 mmol), *m*-cloroanilina (156  $\mu$ L, 1.5 mmol) y  $PdBr_2[(S)$ -BINAP], **11d**, (22 mg, 0.025 mmol) a 80 °C por 24 h para dar el producto en forma de aceite transparente (89%). RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.02 (t, 1H,  $J$  = 8.2 Hz, ArH), 6.62 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.54 (s, 1H, ArH), 6.43 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz, ArH), 3.90 (bs, 1H, -NHCH), 3.63-3.60 (m, 1H, -NHCH), 1.72-1.43 (m, 7H, -CHCH $_3$  + -CH $_2$ ), 1.35-1.29 (m, 1H, -CH $_2$ ), 1.07-0.99 (m, 1H, -CH $_2$ ), 0.91 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  148.4, 135.0, 130.1, 116.5, 112.5, 111.3, 47.6 (-NHCH), 38.6 (-CH $_2$ ), 33.8 (-CH $_2$ ), 30.2 (-CH $_2$ ), 27.1 (-CHCH $_3$ ), 21.5 (-CHCH $_3$ ), 20.4 (-CH $_2$ ); IR (película,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3425, 2924, 2861, 1598, 1500; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 223 ( $M^+$ ), 208 (7), 180 (100), 166 (73), 153 (17); EI-Alta resolución  $m/z$ : calcd. para  $C_{13}H_{18}NCl(M^+)$  223.1128, encontrado 223.1125;  $[\alpha]_D^{20}$  -12.7 (c 0.47,  $CHCl_3$ );  $[\alpha]_D^{20}$  -20.3 (c 0.52, benceno); ee = >99% obtenido por CG-EM (IE) [columna: Ciclodex- $\beta$ ; flujo = 1 grado/min;  $t_R$  = 189.4 min (pico mayor)].

## 9.6 Procedimiento de la DRA de compuestos carbonílicos con el sistema de $Co_2(CO)_8$ /BINAP.

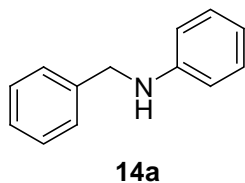
### 9.6.1 DRA de arilaldehídos con arilaminas primarias.



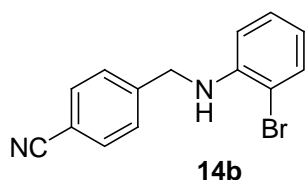
$R_1, R_2$  = grupos electrodonadores o electroattractores

En un tubo de Schlenk con agitación magnética y en atmósfera de  $N_2$  se adicionaron 0.12 mmol de  $Co_2(CO)_8$ , 0.12 mmol de ligante aquiral o de quiralidad axial y 10 mL de THF. Se dejó agitar la disolución por 5 minutos, después se añadieron 3.46 mmol de benzaldehído o derivado de arilcetona y 5.20 mmol de acetamida, dejándose agitar por 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de  $N_2$ , el reactor se presurizó a 400 psi con gas de síntesis ( $CO:H_2$ , 3:1). Se calentó en un baño de aceite a 120 °C con agitación por 20 h. Finalizado el tiempo, la mezcla de reacción se filtró evaporando el disolvente a presión

reducida. El producto crudo fue purificado por columna en cromatografía en columna sobre sílica gel (malla 70-230) en un sistema de hexano-acetato de etilo (95:5).

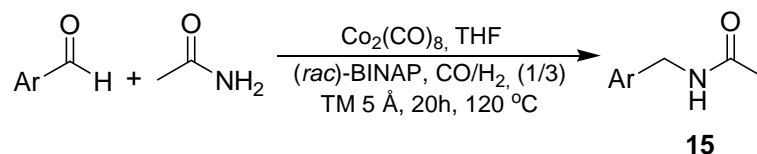


**N-(Fenil)bencilamina, (14a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de benzaldehído (360  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), anilina (470  $\mu\text{L}$ , 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y [(*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de aceite transparente (70%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28-7.21 (m, 5H, ArH), 6.83-6.68 (m, 5H, ArH), 4.37 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.04 (bs, 1H,  $-\text{NHArH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.2, 139.5, 129.4, 128.7, 127.6, 127.3, 117.7, 113.0, 48.4 ( $-\text{CH}_2\text{NH}$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3025, 2923, 1602, 1506; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 183 (100,  $\text{M}^+$ ), 149 (9), 106 (61), 91 (97).

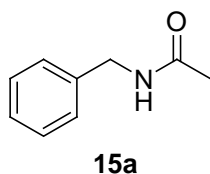


**N-2-bromo-(fenil)-bencilamina, (14b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-cianobenzaldehído (453 mg, 3.46 mmol), 2-bromoanilina (470  $\mu\text{L}$ , 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y [(*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de aceite transparente (70%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.45 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.12-6.46 (m, 4H, ArH), 5.19 (bs, 1H,  $-\text{NHArH}$ ), 4.50 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.3, 143.7, 132.6, 128.6, 127.7, 119.1, 118.7 ( $-\text{CN}$ ), 112.1, 111.3, 110.0, 47.8 ( $-\text{CH}_2\text{NH}$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3025, 2923, 1602, 1506; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 287 (100,  $\text{M}^+$ ), 207 (15), 116 (89).

### 9.6.2 DRA de arilaldehídos con acetamida.

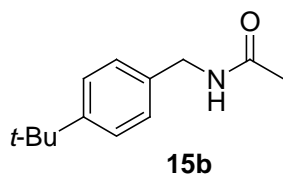


Para la transformación de esta clase de sustratos, se utilizó el mismo procedimiento experimental descrito en el punto 9.6.1.

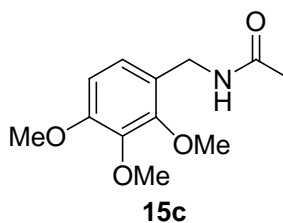


**N-Bencilacetamida, (15a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de benzaldehído (380  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de cristales transparentes (77%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24-7.17 (m, 5H, ArH), 5.88 (bs, 1H,  $-\text{NHCO}$ ), 4.29

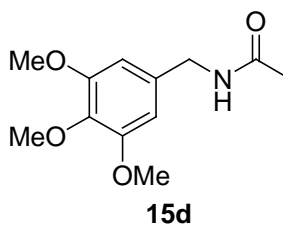
(d, 2H,  $J = 5.5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.89 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9 ( $-\text{NHCO}$ ), 138.2, 128.6, 127.8, 127.4, 43.7 ( $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 23.2 ( $-\text{COCH}_3$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3291, 3090, 1638, 1553; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 149 (90,  $\text{M}^+$ ), 130 (5), 106 (100), 91 (36).



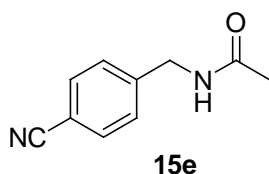
***N*-(*tert*-Butilbencil)acetamida, (15b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-*tert*-butilbenzaldehído (580  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de cristales blancos (72%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.00 (bs, 1H,  $-\text{NHCO}$ ), 4.36 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.98 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.0 ( $-\text{NHCO}$ ), 150.6, 135.1, 127.7, 125.6, 43.5 ( $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 34.5 (*t*-Bu), 31.3 (*t*-Bu), 23.2 ( $-\text{COCH}_3$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3260, 3079, 2960, 1647, 1568; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 205 (2,  $\text{M}^+$ ), 190 (2), 174 (73), 131 (88), 43 (100).



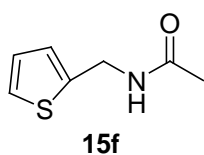
***N*-(2,3,4-Trimetoxibencil)acetamida, (15c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (678 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de cristales amarillos (50%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.95 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.60 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.02 (bs, 1H,  $-\text{NHCO}$ ), 4.33 (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OMe}$ ), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OMe}$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OMe}$ ), 1.95 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.8 ( $-\text{NHCO}$ ), 153.5, 151.9, 142.1, 124.1, 124.0, 107.2, 61.0 ( $-\text{OMe}$ ), 60.8 ( $-\text{OMe}$ ), 56.0 ( $-\text{OMe}$ ), 39.1 ( $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 23.3 ( $-\text{COCH}_3$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3292, 3077, 2941, 1635, 1550; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 239 (94,  $\text{M}^+$ ), 224 (5), 196 (100), 182 (42), 166 (82).



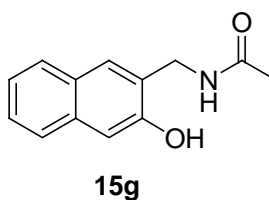
***N*-(3,4,5-Trimetoxibencil)acetamida, (15d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (678 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de cristales blancos (55%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.40 (s, 2H, ArH), 6.06 (bs, 1H,  $-\text{NHCO}$ ), 4.24 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.75 (s, 6H,  $-\text{OMe}$ ), 3.73 (s, 3H,  $-\text{OMe}$ ), 1.96 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2 ( $-\text{NHCO}$ ), 153.2, 137.0, 134.1, 104.8, 60.8 ( $-\text{OMe}$ ), 56.0 ( $-\text{OMe}$ ), 44.0 ( $-\text{CH}_2\text{NH}$ ), 23.1 ( $-\text{COCH}_3$ ); IR (pastilla/KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3296, 3077, 2939, 1654, 1593; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 239 (100,  $\text{M}^+$ ), 224 (9), 196 (39), 182 (42), 166 (18).



**N-(*p*-Cianobencil)acetamida, (15e).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-cianobenzaldehído (453 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de sólido blanco (68%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.04 (bs, 1H, -NHCO), 4.47 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 2.04 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2 (-NHCO), 143.9, 132.5, 128.2, 118.7 (-CN), 111.3, 43.2 (-CH<sub>2</sub>NH), 23.2 (-COCH<sub>3</sub>); IR (pastilla/KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 3077, 2939, 2200, 1655, 1573; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 174 (30, M<sup>+</sup>), 159 (9), 131 (100), 116 (22).



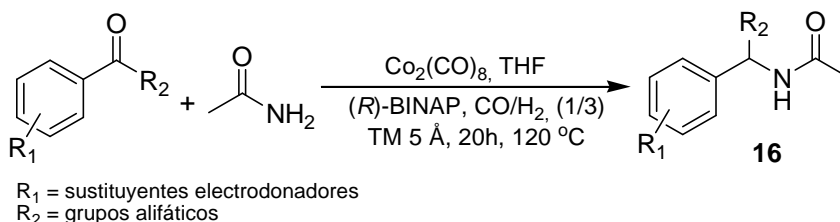
**N-(2-Tienilmetil)acetamida, (15f).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-tiofencarboxialdehído (320  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de aceite amarillo (68%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.90-6.85 (m, 3H, ArH), 7.37 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 6.50 (bs, 1H, -NHCO), 4.47 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 1.90 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.4 (-NHCO), 141.1, 126.8, 125.9, 125.0, 38.2 (-CH<sub>2</sub>NH), 22.9 (-COCH<sub>3</sub>); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 3077, 2940, 1650, 1571; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 155 (100, M<sup>+</sup>), 112 (76), 97 (36), 85 (21).



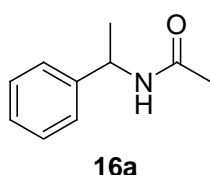
**N-(2-Hidroxi-naftilmetil)acetamida, (15g).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-hidroxi-naftaldehído (320 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (595 mg, 0.12 mmol) y (*rac*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de sólido color beige (67%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10.44 (s, 1H, -OH), 8.52 (bs, 1H, -NHCO), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.77 (dd, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.47 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.29 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.12 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 4.72 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 1.95 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  172.7 (-NHCO), 154.6, 133.5, 129.7, 129.0, 128.5, 126.5, 122.8, 122.2, 120.1, 34.7 (-CH<sub>2</sub>NH), 21.4 (-COCH<sub>3</sub>); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3259, 3098, 2940, 2953, 1620, 1556; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 215 (100, M<sup>+</sup>), 198 (3), 173 (14), 156 (100).



## 9.6.3 DRA de arilcetonas proquirales con acetamida.

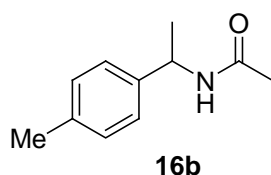


Para la transformación de esta clase de sustratos, se utilizó el mismo procedimiento experimental descrito en el punto 9.6.1.

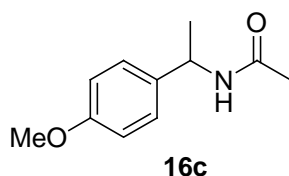


***N*-(*S*)-(1-Feniletíl)acetamida, (16a).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de acetofenona (400  $\mu\text{L}$ , 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*S*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de sólido blanco (78%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.25 (m, 5H, ArH), 5.82 (bs, 1H, -NHCO), 5.11 (quint, 1H,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH $_3$ ), 1.96 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.47 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.1 (-NHCO), 143.2, 128.7, 127.4, 126.2, 48.8 (-CHCH $_3$ ), 23.5 (-COCH $_3$ ), 21.7 (-CHCH $_3$ ); IR (disolución/ $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 2932, 2874, 1665, 1508; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 163 (30,  $\text{M}^+$ ), 148 (56), 120 (100), 105 (20);  $[\alpha]_D^{20}$  -6.3 (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 59% obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 12.6$  min (pico mayor),  $t_R = 14.7$  min (pico menor)].

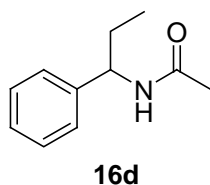
La configuración absoluta, se comparó por el signo de la rotación específica respotada en la literatura.<sup>21</sup>



***N*-(*p*-Metilfenil)etil]acetamida, (16b).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-toluidina (464 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120  $^\circ\text{C}$  por 20 h para dar el producto en forma de aceite transparente (80%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.13 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 5.69 (bs, 1H, -NHCO), 5.08 (quint, 1H,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH $_3$ ), 2.32 (s, 3H, -Me), 1.96 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.47 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.1 (-NHCO), 140.2, 137.2, 129.4, 126.2, 48.6 (-CHCH $_3$ ), 23.5 (-COCH $_3$ ), 21.7 (-CHCH $_3$ ), 21.1 (-Me); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 2930, 2874, 1665, 1507; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 177 (10,  $\text{M}^+$ ), 162 (16), 134 (100), 119 (26);  $[\alpha]_D^{20}$  -4.3 (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 32% obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i\text{PrOH}$  = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 12.3$  min (pico mayor),  $t_R = 14.7$  min (pico menor)].



***N*-[(*p*-Metoxifenil)etil]acetamida, (16c).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de *p*-anisidina (519 mg, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120 °C por 20 h para dar el producto en forma de sólido blanco (82%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 6.85 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 5.68 (bs, 1H, -NHCO), 5.07 (quint, 1H,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH $_3$ ), 3.78 (s, 3H, -OMe), 1.95 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 1.45 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.0 (-NHCO), 158.9, 135.3, 127.5, 114.0, 55.3 (-OMe), 48.2 (-CHCH $_3$ ), 23.5 (-COCH $_3$ ), 21.6 (-CHCH $_3$ ); IR (disolución/ $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 2930, 2874, 1663, 1512; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 193 (34,  $\text{M}^+$ ), 178 (41), 150 (14), 136 (100);  $[\alpha]_D^{20}$  -12.1 (c 0.15,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 32% obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 90/10, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 11.3$  min (pico menor),  $t_R = 13.3$  min (pico mayor)].



***N*-[(Fenil)propil]acetamida, (16d).** Preparado de acuerdo al procedimiento general a partir de propiofenona (0.45 mL, 3.46 mmol), acetamida (307 mg, 5.20 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (41 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-BINAP], (75 mg, 0.12 mmol) a 120°C por 20h para dar el producto en forma de aceite transparente (78%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5H, ArH), 5.77 (d, 1H, -NHCO), 5.11 (quint, 1H,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH $_3$ ), 1.96 (s, 3H, -COCH $_3$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, -CH $_2$ CH $_3$ ); IR (película,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3277, 2932, 28745, 1646, 1548; EM-IE (70 eV)  $m/z$ : 177 (12,  $\text{M}^+$ ), 162 (6), 148 (46), 134 (5), 106 (100);  $[\alpha]_D^{20}$  +2.59 (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = 32% obtenido por HPLC (columna: Daicel Chiracel OD-H; eluyente: hexano/ $^i$ PrOH = 70/30, flujo = 1 mL/min,  $t_R = 6.1$  min (pico menor),  $t_R = 7.7$  min (pico mayor)].

## Referencias.

1. Vázquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2705.
2. (a) Yang, H. J.; Sun, W. H.; Li, Z. L.; Ma, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, *13*, 3. (b) Echeverría, A.; Miller, J.; Nascimento, M. G. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 809.
3. Bennet, J. S.; Charles, K. L.; Miner, M. R.; Heuberger, C. F.; Spina, E. J.; Bartels, M. F.; Foreman, T. *Gree Chem.* **2009**, *11*, 166.
4. Balaji, R.; Nanjunandan, S. *Eur. Polym. J.* **1999**, *35*, 1133.
5. Mršić, N.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8358.
6. Corma, A.; Gonzalez-Arellano, C.; Iglesias, M.; Navarro, M. T.; Sanchez, F. *Chem. Commun.* **2008**, 6218.
7. Wang, J.; Huang, Z.; Gage, D.; Watson, J. *J. Chromatogr. A.* **1994**, *663*, 71.
8. Estudios de IR con ligantes estibínico fue estudiado por nuestro grupo de investigación, ver: Gómez-Espinosa, R. M. Amidocarbonilación de Sustratos Insaturados Hacia la Síntesis de *N*-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Estudio del Sistema Precursor de Dicobalto Octacarbonilo Modificado con Ligantes Estibínicos. Tesis Doctorado, UNAM, 2002.
9. Beller, M.; Eckert, M.; Geissler, H.; Napierski, B.; Rebenstock, H.-P.; Holla, W. E. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 935.
10. Andrews, M. A.; Chang, T. C. T.; Cheng, C. W. F.; Emge, T. J.; Kelly, K. P.; Koetzle, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5913.
11. Ozawa, F. Kubo, A.; Matsumoto, Y. Hayashi, T. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188.
12. Rubio-Pérez, L.; Pérez-Flores, F. J.; Sharma, P.; Velasco, L.; Cabrera, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 265.
13. (a) Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089. (b) Andrés, C.; Nieto, J.; Pedrosa, R.; Villamañán, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4130. (c) Brown, H. C.; Kim, K. W.; Cole, T. E.; Singaran, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6764. (d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8883.
14. (a) Pallavicini, M.; Bolchi, C.; Fumagalli, L.; Valoti, E., Villa, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2277. (b) Grishina, G.V.; Luk´yanenko, E. R.; Borisenko, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 807. (c) Andrés, C.; Nieto, J.; Pedrosa, R.; Villamañán, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4130.
15. Tagashira, J.; Imao, D.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Furukawa, I.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2307.
16. (a) Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 1943. (b) Micović, V.; Ivanović, M. D.; Piatak, D. M.; Bojić, V. D. *Synthesis.* **1991**, 1043. (c) Barluenga, J.; Bayón, A. M.; Pérez-Prieto, J.; Asensio, G. *Tetrahedron.* **1984**, *40*, 5053.
17. (a) Wrobel, J. E., Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3447. (b) Herzon, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690.

18. El compuesto *trans*-**13c** es el único que se encuentra reportado en la literatura, cuyos autores no asignaron su configuración absoluta, sino la del compuesto *cis*-**13c** con configuración absoluta (1*S*,3*R*), ver: (a) Zhou, J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7498. (b) Zhou, J.; List, B. *Synlett.* **2007**, 2037. Este mismo compuesto está reportado sin la asignación de la configuración relativa, ver: (a) De Savignac, M. A.; Bon, M. M.; Mazarguil, H.; Latters, A. *Bull. Soc. Quim. Fran.* **1975**, 2057.
19. Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Alsters, P. L.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8109.
20. Knupp, G.; Frahm, A. W. *Arch. Pharm.* **1985**, 318, 535.
21. (a) Hirose, T.; Begum, M.; Sedequl, I. Md.; Taniguchi, K.; Yasutake, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, 19, 1641. (b) Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, H.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**CARBONILACION DE IMINAS: UTILIZACIÓN DE LIGANTES DE QUIRALIDAD  
AXIAL HACIA LA AMPLIFICACIÓN ASIMÉTRICA**

**(ANEXOS EXPERIMENTALES A-D y PUBLICACION)**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. LAURA RUBIO PEREZ



TUTOR: Dr. Armando Cabrera Ortiz

AÑO: 2010

---

# ANEXOS EXPERIMENTALES

---

En esta sección se presentan los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y bidimensionales (HETCOR o HSQC, DEPT y NOESY) de productos representativos de los capítulos **II-VII** con la asignación de señales de cada uno de ellos. En cuanto a los espectros de los complejos de paladio quirales únicamente se muestran los de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>31</sup>P. Adicionalmente, en el caso de compuestos quirales se incluyen los cromatogramas de CG-EM o HPLC que permitieron determinar los excesos enantioméricos. Finalmente, en los casos en donde fue posible determinar la difracción de rayos X de monocristal son incluidos en su respectiva sección: los datos generales del monocristal, tablas completas de longitudes de enlace, ángulos de enlace y demás parámetros (anisotrópico, puentes de hidrógeno, coordenadas de hidrogeno, etc.). A continuación se presenta el índice general de los anexos experimentales. Así mismo, en su respectiva carátula se da el índice particular de los compuestos seleccionados:

## **ANEXO EXPERIMENTAL A.**

Espectros representativos del capítulo III.....AE-2

## **ANEXO EXPERIMENTAL B.**

Espectros representativos del capítulo IV.....AE-7

## **ANEXO EXPERIMENTAL C.**

Espectros representativos del capítulo V.....AE-27

## **ANEXO EXPERIMENTAL D.**

Espectros representativos del capítulo VI.....AE-61

## **ANEXO EXPERIMENTAL E.**

Espectros representativos del capítulo VII.....AE-110

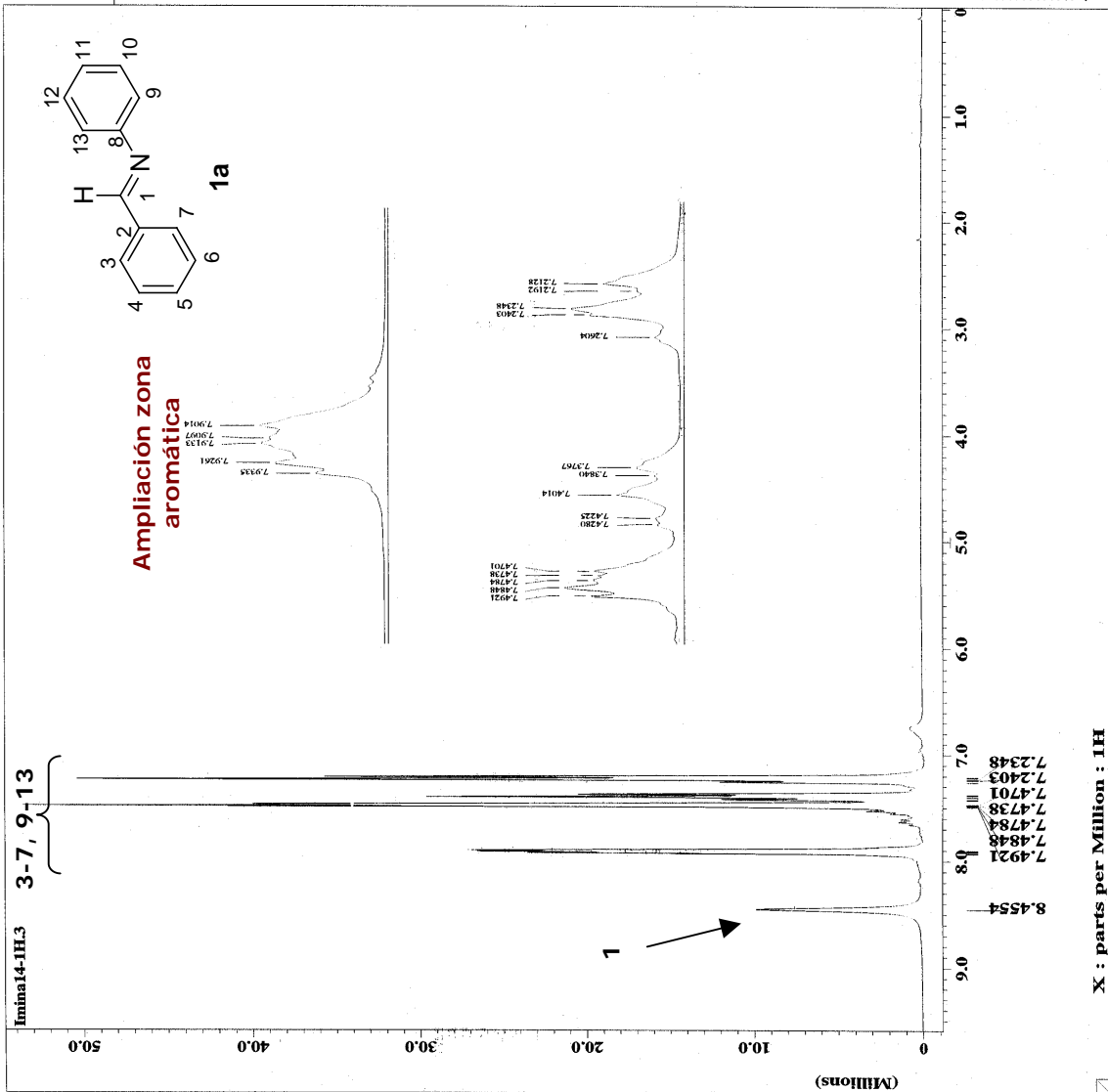
**PUBLICACION**.....AE-118

# **ANEXO EXPERIMENTAL A.**

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO III.

**SÍNTESIS DE SUSTRATOS: ARILIMINAS.**

Compuesto 1a.....	AE-3
Compuesto 2d.....	AE-5



```

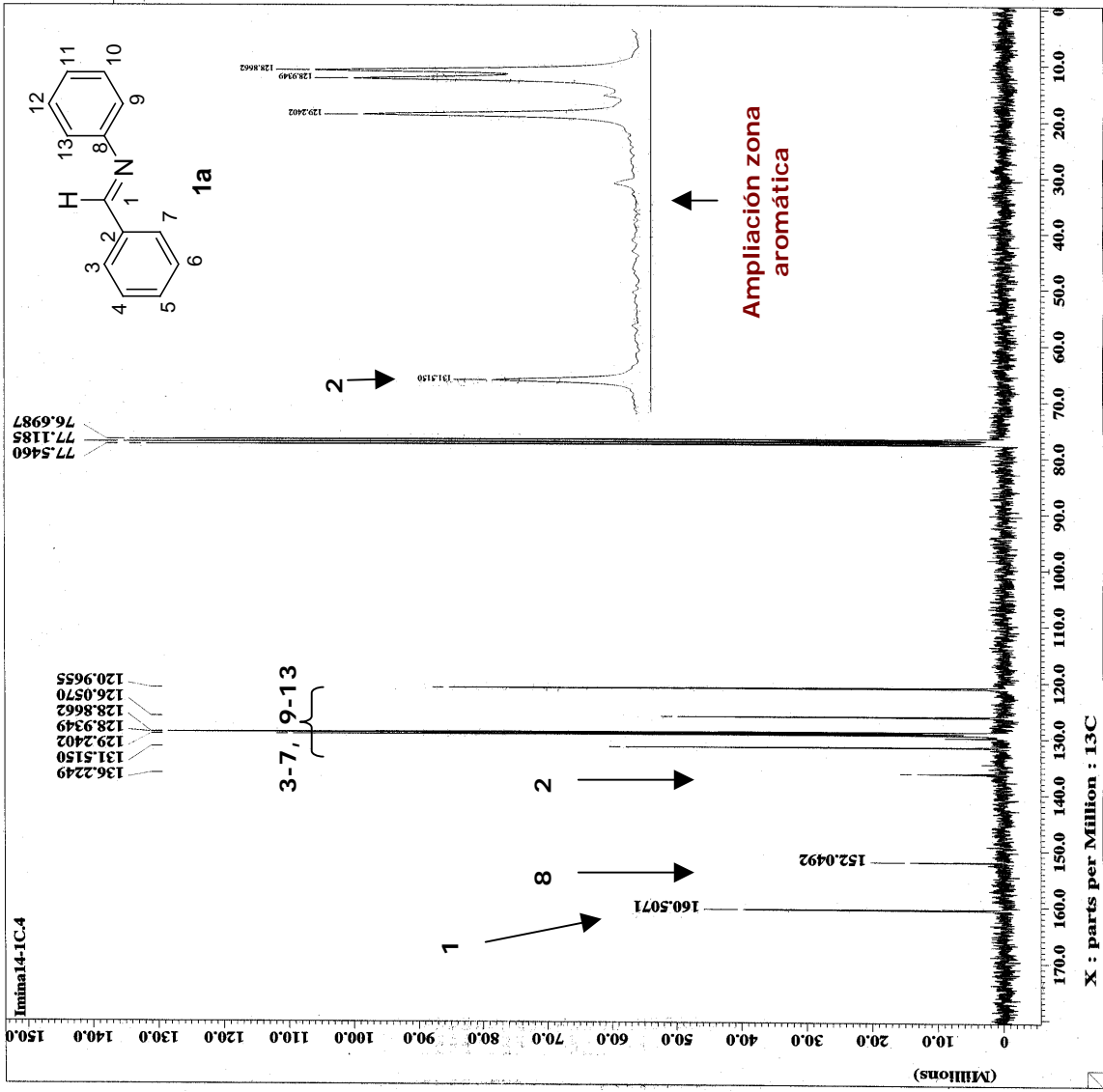
----- ACQUISITION PARAMETERS -----
File Name      = Imina14-IH.3
Author        = Laura
Sample ID     = Single Pulse Experiment
Content       = 11-NOV-2003 11:39:52
Creation Date = 11-NOV-2003 11:41:27
Revision Date = 11-NOV-2003 11:41:27

Spec Site    = Eclipse+ 300
Spec Type    = DELTA_NMR

Data Format   = ID COMPLEX
Dimensions   = X
Dim Title    = 1H
Dim Size     = 16384
Dim Units    = [ppm] 32
Scan Units   = 1
Mod return   = 16384
X_points     = 0
X_prescans   = 0
X_domain     = 1H
X_offset     = 5 [Down] 115859 [MHz]
X_freq       = 300.62628 [MHz]
X_resolution = 0.27519784 [Hz]
X_acq_duration = 3.6339742 [s]
Digital filter = FALSE
Filter factor = 1
Delay_of_start = 11-NOV-2003 11:36
Actual_start_time = 11-NOV-2003 11:36
XQC_delay     = 24293 [ms]
Irr90         = 10 [us]
Irr90         = 10 [us]
Qua90         = 10 [us]
Irr90_hi      = 10 [us]
Irr90_lo      = 10 [us]
X90           = 10 [us]
Irr90         = 36 [us]
Irr90_lo      = 10 [us]
Qua90         = 10 [us]
Spin_lock_90  = 0.1 [ms]
Spin_lock_atn = 1 [us]
Dent_grad_shim_90 = 29 [dB]
Dent_grad_shim_atn = 10 [dB]
Mag           = 7.0586013 [T]
Field strength = 7.0586013 [T]
Filter_width  = BUTTERWORTH
Recvr_gain    = 2.25397242 [MHz]
Irr_code      = 146
Obs_fwidth    = 1 [us]
Obs_noise     = WAUGH
Irr_fwidth    = 1 [us]
Irr_noise     = WAUGH
Tri_fwidth    = 1 [us]
Tri_noise     = WALTZ
Qua_fwidth    = 1 [us]
Qua_noise     = WAUGH
Solvent       = CHLOROFORM-D
Lock_strength = 3053
Lock_level    = 230
Lock_gain     = 21.6519 [kHz]
Lock_offset   = 16.8 [deg]
Lock_phase    = 2H OSC ON
Lock_osc_state = LOCK ON
Lock_state    = LOCK ON
Autolock_level = 180
  
```

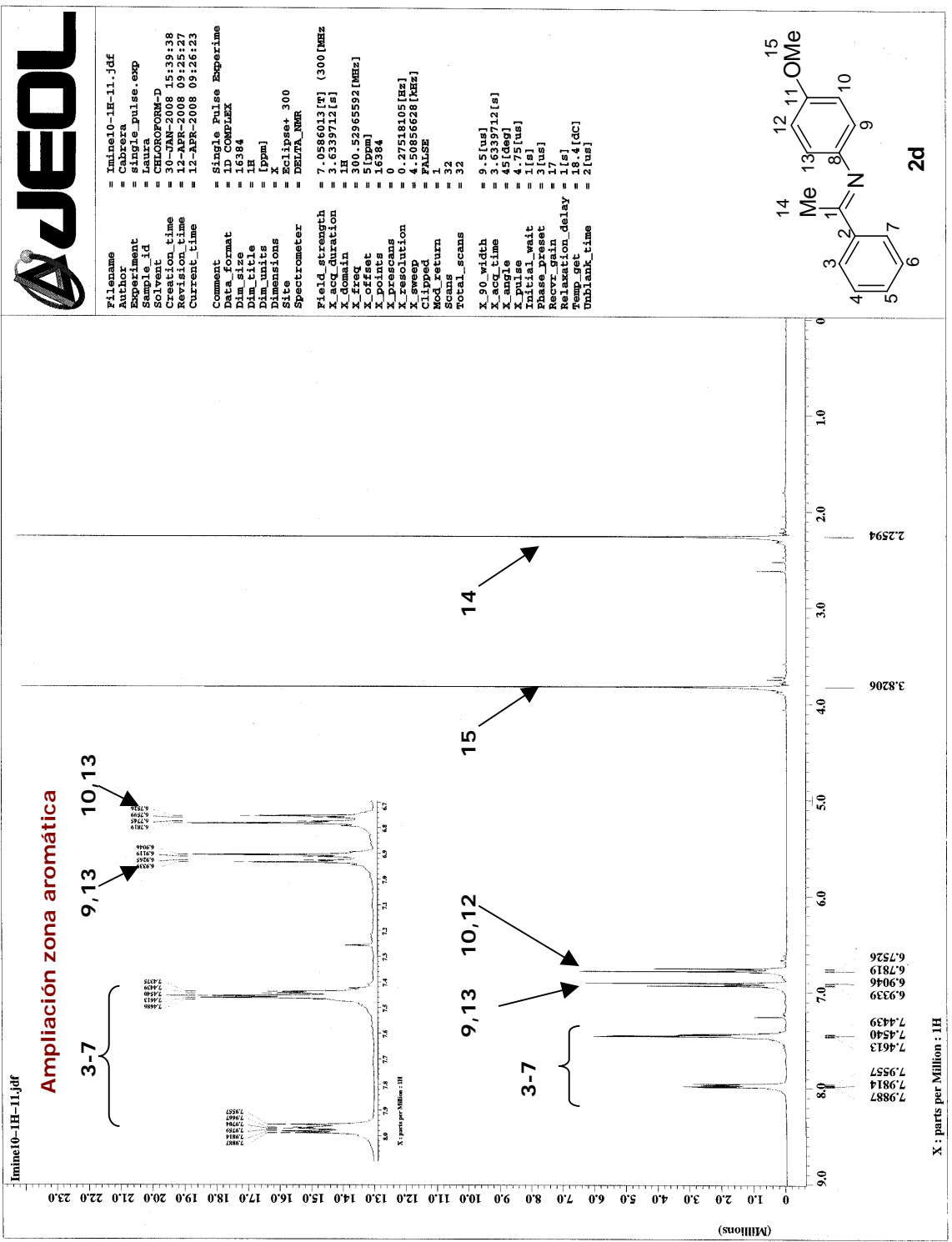
Anexo experimental A.1. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 1a.





----- ACQUISITION PARAMETERS -----  
File Name = Inai14-1C.4  
Sample = Laura  
Scan# = 1  
Content = Single Pulse with Broa  
Creation Date = 11-NOV-2003 12:01:24  
Revision Date = 11-NOV-2003 13:06:45  
Spec Site = Eclipse+ 300  
Spec type = DELTA\_RMR  
Data Format = 1D COMPLEX  
Diameters = X  
Diam title = 13C  
Diam size = 32768  
Diam Units = [ppm]  
Scans = 449  
Mod\_return = 1  
X\_points = 32768  
X\_prescans = 13C  
X\_offset = 100 [ppm]  
X\_freq = 75.57579184 [MHz]  
X\_sweep = 18.90359168 [kHz]  
X\_resolution = 0.57690944 [Hz]  
X\_domain = 1H  
X\_offset = 5.0 [ppm]  
X\_freq\_resolution = 30.5315858 [MHz]  
X\_resolution = 7.54272 [s]  
X\_resolution = FALSE  
Filter factor = 1  
Digital filter = 1  
Delay\_of\_start = 1 [s]  
Actual\_start\_time = 11-NOV-2003 12:01  
Acq\_delay = 50.8 [us]  
X90 = 10 [us]  
Irr90 = 10 [us]  
Qua90 = 10 [us]  
Irr90\_hi = 10 [us]  
Tri90\_hi = 10 [us]  
Qua90\_lo = 10 [us]  
Irr90\_lo = 43 [us]  
Tri90\_lo = 36 [us]  
Qua90\_lo = 10 [us]  
Irr90\_lo = 0.1 [ms]  
Spin\_lock\_90 = 29 [dB]  
Spin\_lock\_attn = 1 [us]  
Deut\_grad\_shim\_90 = 16 [dB]  
Deut\_grad\_shim\_attn = 16 / [MHz/20]  
Adc\_card = 7.0586033 [F]  
Field\_strength = BORTENORGE  
Filter\_mode = 30.460228 [kHz]  
Receiver = 146  
Irr\_codes = 1 [us]  
Obs\_width = WADGEH  
Obs\_noise = 36 [us]  
Irr\_width = WALTZ  
Irr\_noise = 1 [us]  
Tri\_width = WALTZ  
Tri\_noise = 1 [us]  
Qua\_width = WALTZ  
Qua\_noise = CHELORFORM-D  
Solvent = 2807  
Lock\_level = 250  
Lock\_gain = 31  
Lock\_osc\_offset = 25.6519 [kHz]  
Lock\_phase = 16.8 [deg]

Anexo experimental A.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 1a.

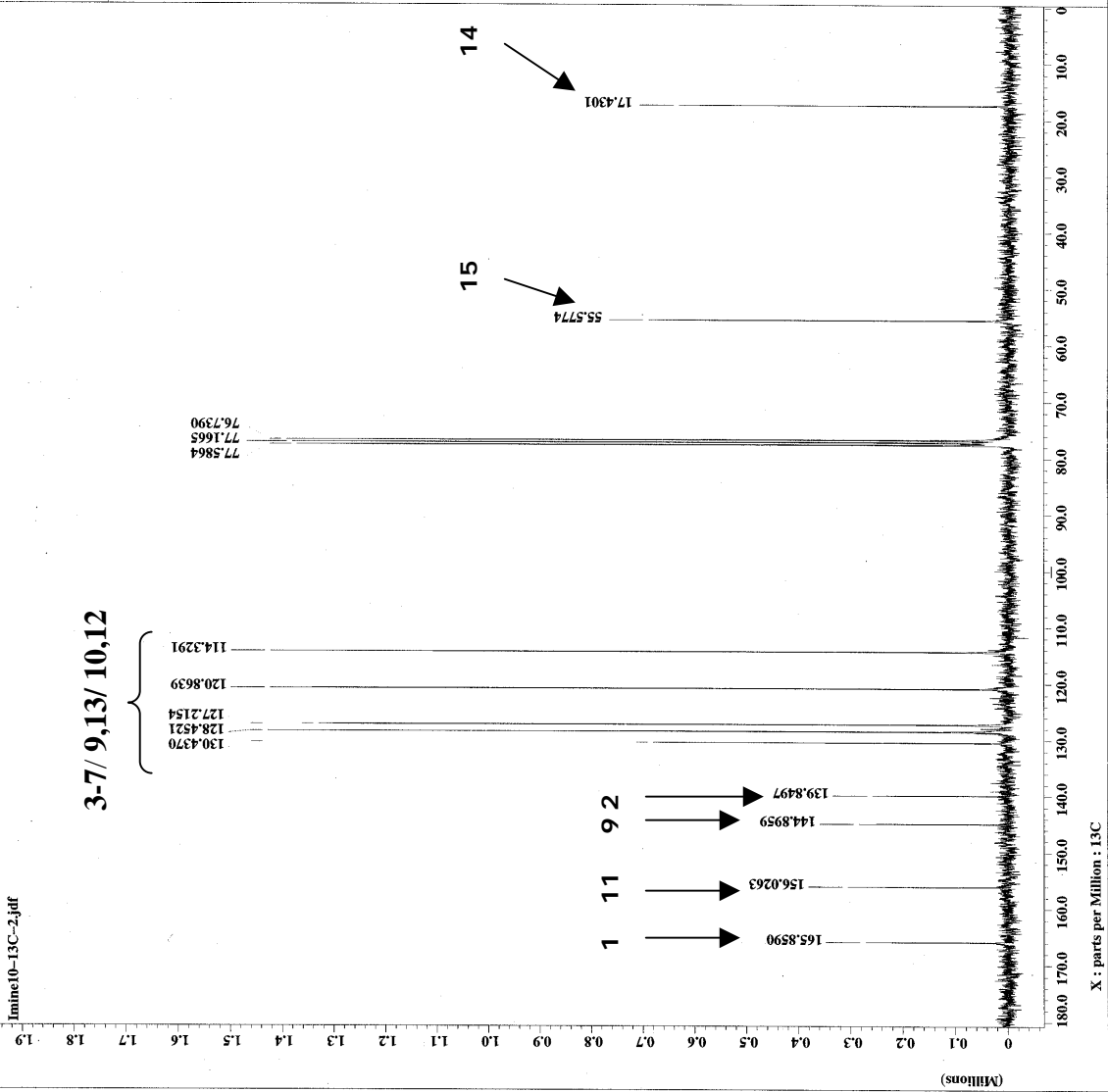
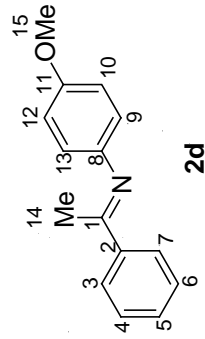


Anexo experimental A.3 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 2d.



```

Filename = Imine10-13C-2.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Acq_date_time = 15:56:26
Revision_time = 12-APR-2008 09:40:04
Current_time = 12-APR-2008 09:40:16
Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = ID COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 13C
Dimensions = X
Site = Eclipser 300
Spectrometer = DELTA_NMR
Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 1.7334272[s]
X_domain = 72
X_f0 = 75.56823426[MHz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MHz]
Irr_domain = 18
Irr_f0 = 100.52965592[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 342
X_90_width = 11.3[us]
X_180_width = 1.7334272[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_set_point = 01.2[deg]
Unbrsh_time = 2[us]
  
```



Anexo experimental A.4. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 2d.

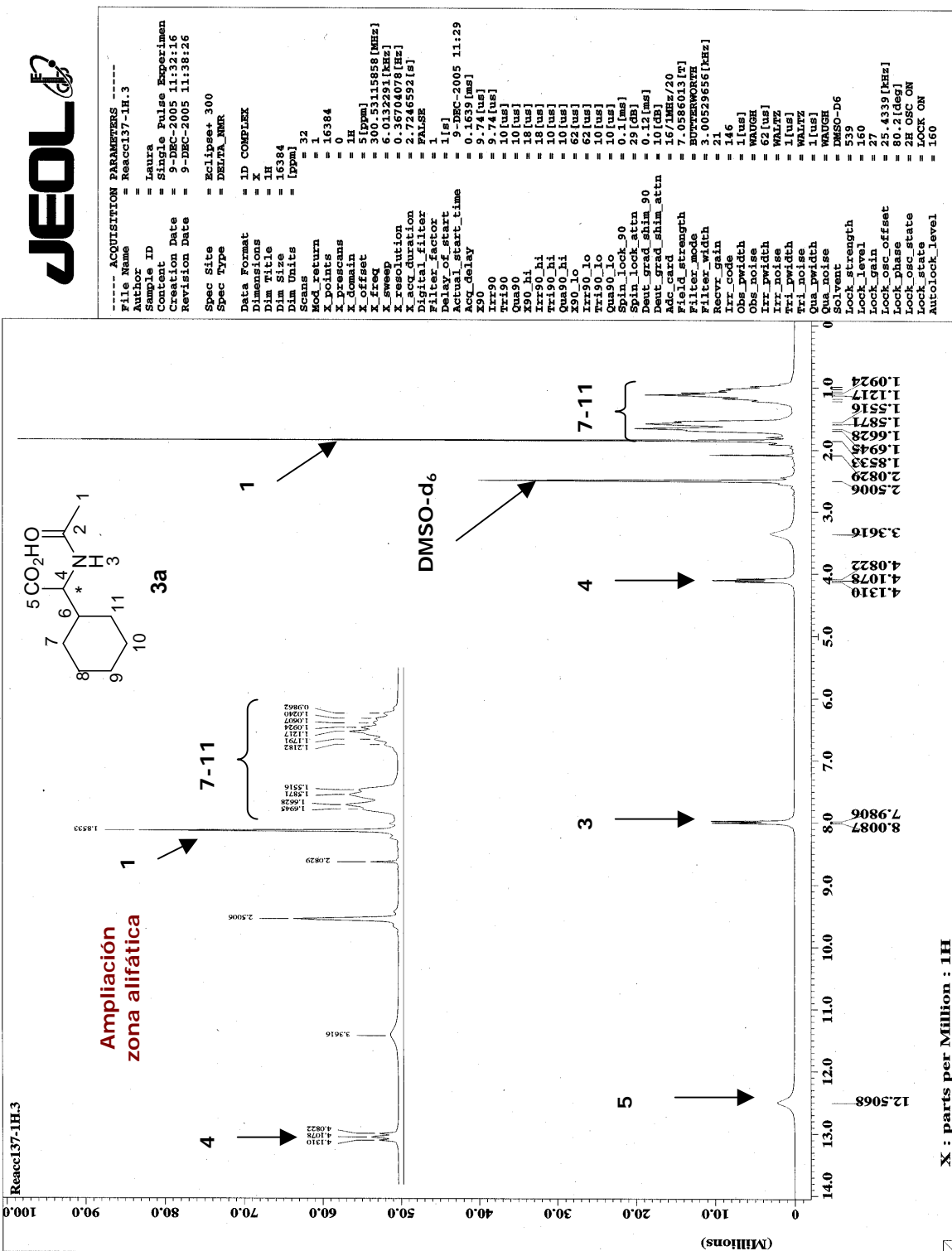
# ANEXO EXPERIMENTAL B.

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO IV.

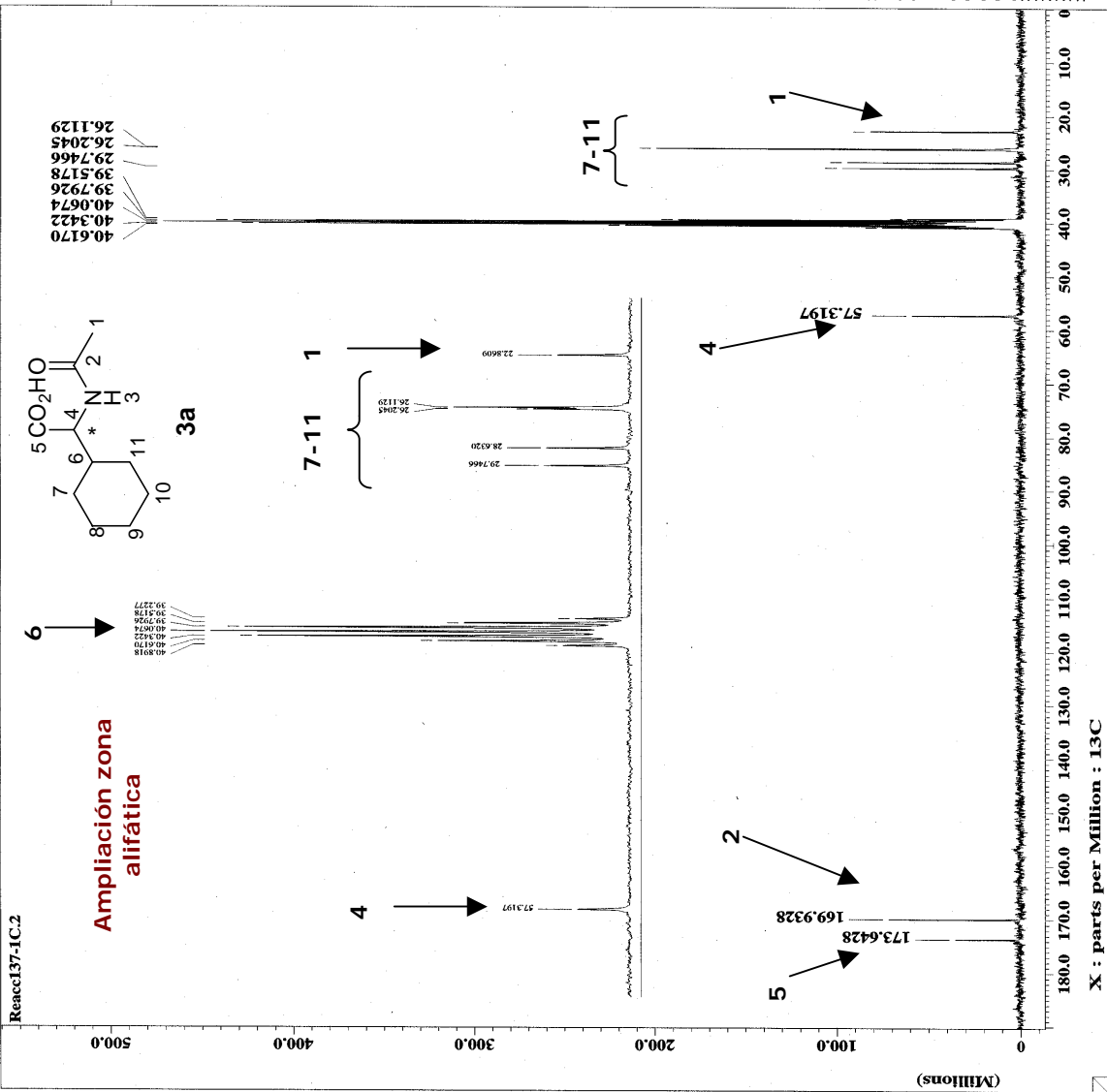
**AMIDOCARBONILACION DE OLEFINAS CON  
EL SISTEMA  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P}^*)$ .**

Compuesto 3a.....	AE-8
Compuesto 3e.....	AE-16
Espectros de IR de las probables especies catalíticas del sistema de $\text{Co}_2(\text{CO})_8/o\text{-TTS}$ y $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(R)\text{-BINAP}$ .....	AE-24

I. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y CG-EM de *N*-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina por el sistema de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/*(R)*-BINAP. Además de la difracción de rayos X del mismo compuesto pero en la forma racémica.

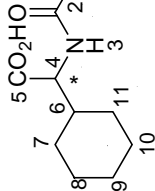


Anexo experimental B.1. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 3a.



Reacci137-1C.2

Ampliación zona alifática



40.6170  
40.3422  
40.0674  
39.7926  
39.5178  
29.7466  
26.2045  
26.1129

7-11

4

1

2

4

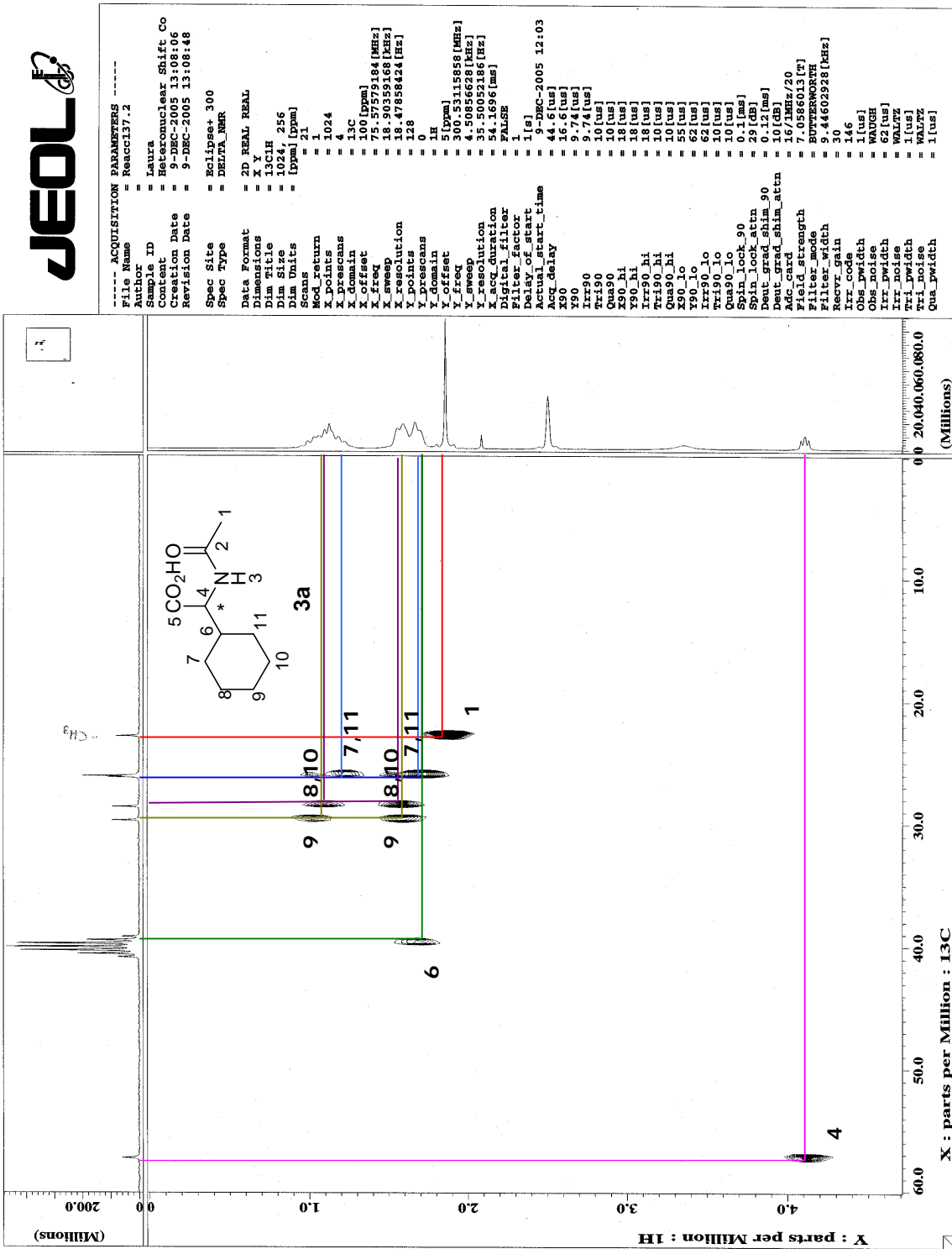
5

7-11

1

ACQUISITION PARAMETERS  
File Name = Reacci137-1C.2  
Author = Laura  
Sample ID = Single Pulse with Broca  
Creation Date = 9-DEC-2005 12:02:52  
Revision Date = 9-DEC-2005 12:06:12  
Spec Site = Eclipse+ 300  
Spec Type = DELTA\_NMR  
Data Format = 1D COMPLEX  
Dimensions = X  
Dim Title = 13C  
Dim Size = 16384  
Dim Units = [ppm]  
Scans = 1074  
Mod\_return = 1  
X\_points = 16384  
X\_offsets = 13C  
X\_domain = 100 [ppm]  
X\_freq = 75.57579184 [MHz]  
X\_sweep = 18.90359168 [MHz]  
Irr\_domain = 1H  
Irr\_freq = 5.0 [ppm]  
Irr\_offset = 0.8657136 [s]  
X\_resolution = 0.8657136 [s]  
Digital filter = FALSE  
Filter factor = 1  
Delay\_of\_start = 1 [s]  
Actual\_start\_time = 9-DEC-2005 11:32  
Acq\_delay = 50.2 [us]  
X90 = 16.6 [us]  
Irr90 = 3.74 [us]  
Qua90 = 10 [us]  
Irr90\_hi = 18 [us]  
Tri90\_hi = 10 [us]  
Qua90\_lo = 10 [us]  
Irr90\_lo = 55 [us]  
Tri90\_lo = 62 [us]  
Obs\_noise = 10 [us]  
Spin\_lock\_90 = 0.1 [ms]  
Spin\_lock\_attn = 29 [dB]  
Deut\_grad\_shim\_90 = 0.12 [ms]  
Deut\_grad\_shim\_attn = 10 [dB]  
Adc\_card = 16 / MHz/20  
Field\_strength = 7.0586013 [T]  
Filter\_mode = BORTERWORKH  
Filter\_width = 20.4460228 [MHz]  
Irr\_gain = 146  
Irr\_offset = 1 [us]  
Obs\_noise = WAUGH  
Irr\_noise = 62 [us]  
Tri\_noise = WALTZ  
Qua\_noise = 1 [us]  
Obs\_noise = WALTZ  
Lock\_level = 199  
Lock\_strength = WAGO-D6  
Lock\_gain = 599  
Lock\_osc\_offset = 27  
Lock\_phase = 25.4339 [kHz]  
Lock\_phase = 80.2 [deg]

Anexo experimental B.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 3a.



Anexo experimental B.3. Espectro bidimensional HETCOR del compuesto 3a mostrando las correlaciones de zona alifática.

[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-656 Date : 05-Dec-106 09:37

Sample: 1718 G Reacc 52 quiral JeolAX505HA

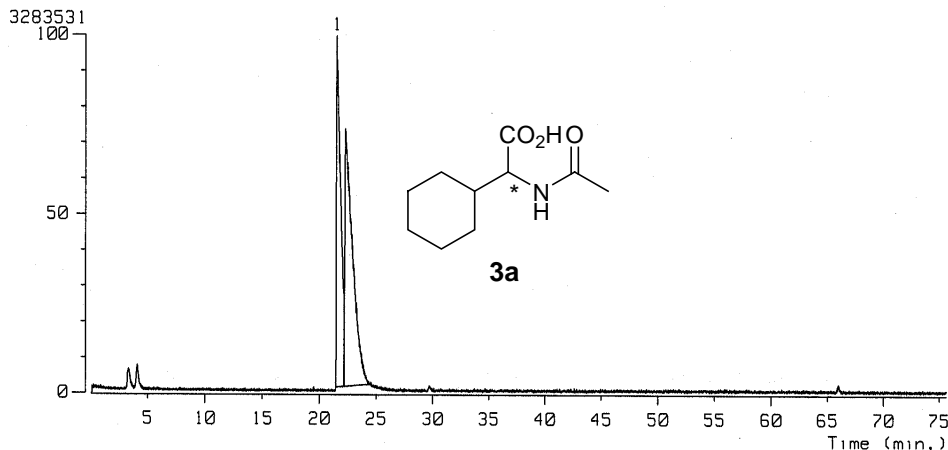
Note : Javier-Perez

Inlet : GC

Ion Species : Normal Ion

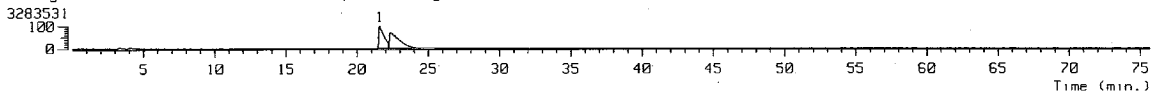
Ion Mode : EI+

TIC Range : m/z 10 to 610

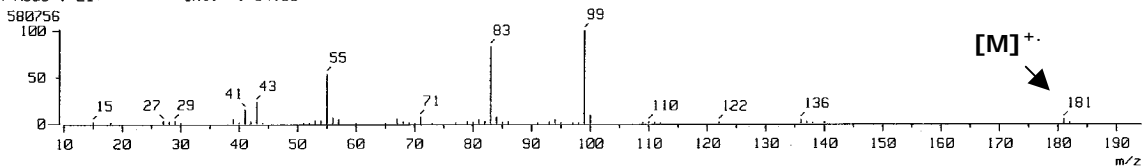


No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	21.54	7741.81	41.79	307.22	50.09	23.66	BV
2	22.19	238.99	1.29	80.91	13.19	2.77	VV
3	22.32	10545.00	56.92	225.19	36.72	43.97	VB

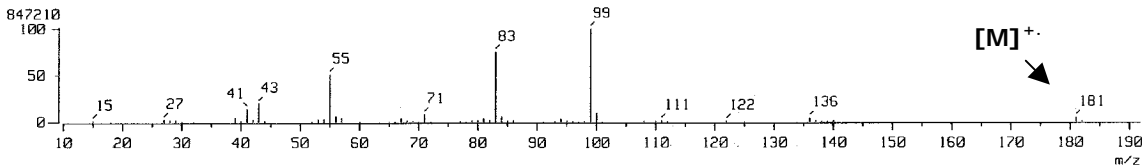
Data : Dr-Cabrera-Armando-656 Date : 05-Dec-106 09:37  
Sample: 1718 G Reacc 52 quiral JeolAX505HA  
Note : Javier-Perez  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 610 Output RT Range : 0.00 to 75.65 min



[ Mass Spectrum ]  
RT : 22.32 min Scan# : 1706-1716-1961 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 54.58



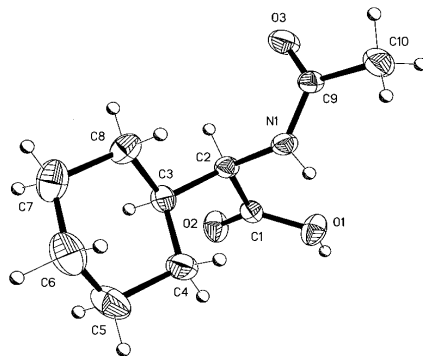
[ Mass Spectrum ]  
RT : 21.54 min Scan# : 1724-1716-1961 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 79.63



**Anexo experimental B.4.** Cromatograma de CG-EM empleando una columna quiral Ciclodex- $\beta$  del compuesto **3a** obtenido con el ligante (*R*)-BINAP y derivatizado en la forma de éster en un sistema: H<sub>2</sub>O/EtOH/Py/EtCF.



**Tabla anexo experimental B.1.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **3a**.



Fórmula empírica	$C_{10} H_{17} N O_3$	
Peso molecular	199.25	
Temperatura	294(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.649(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 10.133(1) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 12.513(1) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1096.64(19) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1.207 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$0.089 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	432	
Tamaño de cristal /forma /color	0.372 x 0.112 x 0.112 mm / Prisma/Transparente	
Intervalo de theta	2.59 a $25.36^\circ$ .	
Difractómetro usado/Modo de scan	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega	
Rangos de índice	$-10 \leq h \leq 10, -12 \leq k \leq 12, -15 \leq l \leq 15$	
Reflexiones colectadas	9247	
Reflexiones independientes	1178 [R(int) = 0.0342]	
Compleción a theta = $25.36^\circ$	99.5 %	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$	
Datos/restricciones /parámetros	1178/ 0 / 134	
Bondad del ajuste sobre $F^2$	1.044	

Indices de R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]

R1 = 0.0368, wR2 = 0.0919

Indices R (para todos los datos)

R1 = 0.0415, wR2 = 0.0950

Mayor diferencia pico-valle

0.152 y -0.104 e.Å<sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental B.2.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para **compuesto 3a**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-1569(2)	-185(2)	3040(1)	58(1)
O(2)	-1071(2)	1953(2)	3031(1)	60(1)
O(3)	-1934(2)	7(2)	-190(1)	58(1)
N(1)	-368(2)	-630(2)	1135(1)	40(1)
C(1)	-986(2)	882(2)	2623(2)	39(1)
C(2)	-159(2)	687(2)	1562(2)	37(1)
C(3)	1554(2)	1085(2)	1663(2)	43(1)
C(4)	2433(3)	262(3)	2477(2)	56(1)
C(5)	4094(3)	754(4)	2581(3)	83(1)
C(6)	4912(3)	741(3)	1514(3)	84(1)
C(7)	4038(3)	1532(3)	680(3)	77(1)
C(8)	2373(3)	1060(3)	587(2)	56(1)
C(9)	-1268(2)	-882(2)	303(2)	40(1)
C(10)	-1436(3)	-2305(2)	-9(2)	60(1)

**Tabla anexo experimental B.3.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para compuesto **3a**.

O(1)-C(1)	1.303(3)	C(3)-C(4)	1.521(3)
O(2)-C(1)	1.201(2)	C(3)-C(8)	1.522(3)
O(3)-C(9)	1.234(3)	C(4)-C(5)	1.526(4)
N(1)-C(9)	1.325(3)	C(5)-C(6)	1.511(5)
N(1)-C(2)	1.449(3)	C(6)-C(7)	1.517(4)
C(1)-C(2)	1.521(3)	C(7)-C(8)	1.522(4)
C(2)-C(3)	1.540(3)	C(9)-C(10)	1.501(3)
C(9)-N(1)-C(2)	122.70(18)	C(8)-C(3)-C(2)	111.75(18)
O(2)-C(1)-O(1)	123.76(19)	C(3)-C(4)-C(5)	110.4(2)
O(2)-C(1)-C(2)	121.15(18)	C(6)-C(5)-C(4)	111.3(2)
O(1)-C(1)-C(2)	115.09(17)	C(5)-C(6)-C(7)	111.7(3)
N(1)-C(2)-C(1)	112.50(17)	C(6)-C(7)-C(8)	111.0(2)
N(1)-C(2)-C(3)	113.04(16)	C(3)-C(8)-C(7)	111.5(2)
C(1)-C(2)-C(3)	110.31(16)	O(3)-C(9)-N(1)	121.8(2)
C(4)-C(3)-C(8)	110.53(18)	O(3)-C(9)-C(10)	121.73(19)
C(4)-C(3)-C(2)	113.08(17)	N(1)-C(9)-C(10)	116.5(2)

**Tabla anexo experimental B.4.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3a**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	78(1)	42(1)	54(1)	-2(1)	26(1)	-4(1)
O(2)	72(1)	44(1)	65(1)	-18(1)	19(1)	-11(1)
O(3)	71(1)	49(1)	54(1)	-3(1)	-24(1)	3(1)
N(1)	50(1)	35(1)	35(1)	3(1)	-5(1)	3(1)
C(1)	38(1)	37(1)	43(1)	-3(1)	-3(1)	-2(1)
C(2)	42(1)	34(1)	36(1)	0(1)	-4(1)	2(1)
C(3)	42(1)	38(1)	49(1)	-5(1)	2(1)	-3(1)
C(4)	49(1)	68(2)	51(1)	1(1)	-9(1)	-3(1)
C(5)	51(1)	110(2)	87(2)	-9(2)	-21(2)	-3(2)
C(6)	45(1)	95(2)	113(3)	-8(2)	3(2)	-5(2)
C(7)	58(2)	73(2)	99(2)	8(2)	24(2)	-4(1)
C(8)	55(1)	60(1)	53(1)	10(1)	11(1)	5(1)
C(9)	42(1)	45(1)	32(1)	-1(1)	-1(1)	-3(1)
C(10)	75(2)	47(1)	58(1)	-7(1)	-16(1)	-4(1)

**Tabla anexo experimental B.5.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3a**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	-2060(40)	-40(30)	3610(30)	87
H(1B)	-60(30)	-1280(20)	1502(19)	48
H(2)	-632	1299	1051	45
H(3)	1576	2000	1916	52
H(4A)	2436	-656	2255	67
H(4B)	1921	317	3166	67
H(5A)	4090	1645	2864	99
H(5B)	4650	196	3080	99
H(6A)	5018	-163	1270	101
H(6B)	5941	1107	1599	101
H(7A)	4548	1443	-6	92
H(7B)	4049	2459	876	92
H(8A)	1821	1620	88	67
H(8B)	2362	167	307	67
H(10A)	-1376	-2384	-772	90
H(10B)	-2418	-2630	233	90
H(10C)	-622	-2811	314	90

**Tabla anexo experimental B.6.** Puentes de hidrógeno para el compuesto **3a** [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(1)-H(1A)...O(3)#1	0.85(4)	1.73(4)	2.572(2)	172(3)
N(1)-H(1B)...O(2)#2	0.85(2)	2.12(3)	2.939(2)	162(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1  $-x-1/2, -y, z+1/2$

#2  $-x, y-1/2, -z+1/2$





Reacci197F52-1C-2.jdf

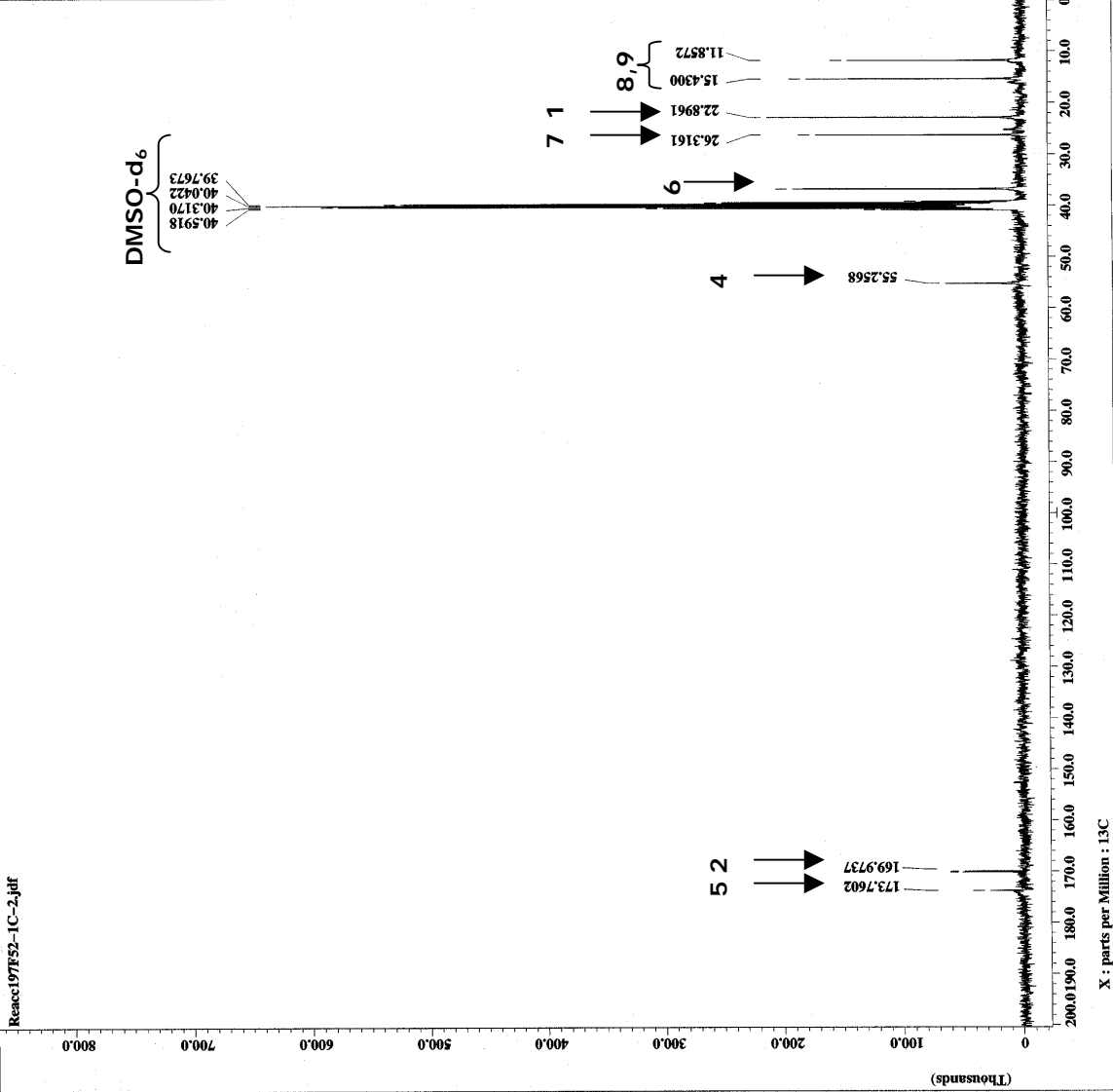
```

FileNames      = Reacci197F52-1C-2.jdf
Author         = Cabrera
Experiment     = single_pulse_dec
Sample_id      = laura
Solvent        = DMSO-d6
Creation_time  = 22-FEB-2007 08:23:16
Acquisition_time = 22-FEB-2007 08:49:55
Current_time   = 22-FEB-2007 08:51:12

Content        = Single Pulse with Bro
Data_format    = ID COMPLEX
Dia_size       = 32768
Dia_title      =
Dia_units      = [ppm]
Dimensions     =
Size           =
Spectrometer   = DELTA_RMR

Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 1.7334272[s]
X_domain       = 13C
X_freq         = 75.5623426[MHz]
X_offset       = 30768
X_prescans     = 4
X_resolution   = 0.57689184[Hz]
X_sweep        = 1H
Irr_domain     = 18.90359168[MHz]
Irr_freq       = 300.52965592[MHz]
Irr_offset     = 510pm]
Clipped        = FALSE
Scan_return    = 982
Total_scans    = 982

X_90_width     = 31[us]
X_acq_time     = 1.7334272[s]
X_angle        = 30[deg]
X_pulse        = 10.33333333[us]
X_pulse_wait   = 1[us]
Phase_reset    = 3[us]
Recycle_gain   = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get       = 20.7[degC]
Unblank_time   = 2[us]
  
```



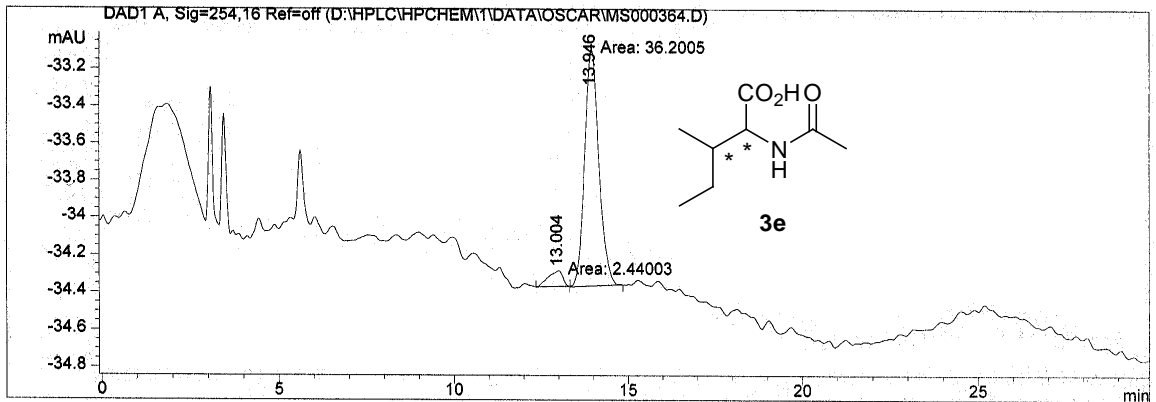
Anexo experimental B.6. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 3e.

Data File D:\HPLC\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000364.D  
080701-coa-12

Sample Name: Reacc 197

Chiralcel OD 250x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 90/10  
flujo 1 ml/min  
UV 254

```
=====
Injection Date   : 08/08/08 6:46:31 PM
Sample Name      : Reacc 197
Acq. Operator    : carmen
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M
Last changed     : 08/08/08 6:31:38 PM by carmen
                  (modified after loading)
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\TEMPRA.M
Last changed     : 24/11/09 2:07:11 PM by E. Garcia
                  (modified after loading)
=====
```



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

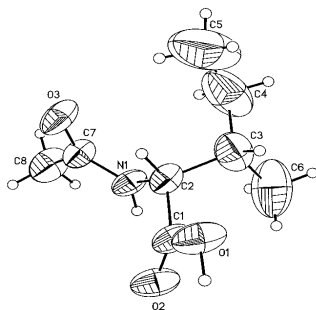
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.004	MM	0.4801	2.44003	8.47034e-2	6.3147
2	13.946	MM	0.4740	36.20046	1.27297	93.6853

Totals : 38.64050 1.35767

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

Anexo experimental B.7. HPLC del compuesto 3e quiral.

**Tabla anexo experimental B.7.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **3e**.



Fórmula empírica	$C_8 H_{15} N O_3$	
Peso molecular	173.21	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorómbico	
Grupo espacial	Pbca	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11.692(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 13.049(5)$ Å	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 13.457(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$2053.0(13)$ Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	$1.121$ Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	$0.085$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	752	
Tamaño de cristal /forma /color	$0.26 \times 0.08 \times 0.03$ mm / Prisma/Transparente	
Intervalo de	$2.79$ a $25.44^\circ$ .	
Difractómetro usado/Modo de scan	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega	
Scans		
Rangos de índice	$-14 \leq h \leq 14$ , $-15 \leq k \leq 15$ , $-16 \leq l \leq 16$	
Reflexiones colectadas	20642	
Reflexiones independientes	1892 [R(int) = 0.1734]	
Compleción a $\theta = 25.44^\circ$	99.5 %	
Corrección de absorción	Ninguna	
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$	
Datos/restricciones /parámetros	1892 / 0 / 119	
Bondad del ajuste sobre $F^2$	0.805	



Indices de R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0712, wR2 = 0.1401
Indices R (para todos los datos)	R1 = 0.1753, wR2 = 0.1711
Coefficiente de extinción	0.0021(13)
Mayor diferencia pico-valle	0.188 y -0.132 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental B.8.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para compuesto **3e**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1948(2)	9548(2)	4485(2)	90(1)
O(2)	3660(2)	10276(2)	4601(2)	83(1)
O(3)	3194(2)	9552(2)	7790(2)	85(1)
N(1)	4106(2)	9334(2)	6351(2)	58(1)
C(1)	2950(3)	9688(3)	4905(3)	62(1)
C(2)	3087(3)	9022(3)	5806(2)	59(1)
C(3)	3094(4)	7868(3)	5531(3)	96(2)
C(4)	3056(7)	7207(4)	6431(6)	157(3)
C(5)	2037(8)	7225(6)	7011(6)	225(5)
C(6)	4145(5)	7605(4)	4824(5)	166(3)
C(7)	4087(3)	9602(3)	7297(3)	62(1)
C(8)	5176(3)	9972(3)	7745(3)	94(2)

**Tabla anexo experimental B.9.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para compuesto **3e**.

O(1)-C(1)	1.314(4)
O(1)-H(1)	0.94(4)
O(2)-C(1)	1.202(4)
O(3)-C(7)	1.239(4)
N(1)-C(7)	1.320(4)
N(1)-C(2)	1.457(4)

N(1)-H(1A)	0.89(3)
C(1)-C(2)	1.501(5)
C(2)-C(3)	1.550(5)
C(3)-C(4)	1.488(7)
C(3)-C(6)	1.591(6)
C(4)-C(5)	1.425(8)
C(7)-C(8)	1.489(4)
C(1)-O(1)-H(1)	107(2)
C(7)-N(1)-C(2)	123.1(3)
C(7)-N(1)-H(1A)	119(2)
C(2)-N(1)-H(1A)	117(2)
O(2)-C(1)-O(1)	124.0(3)
O(2)-C(1)-C(2)	124.8(3)
O(1)-C(1)-C(2)	111.2(3)
N(1)-C(2)-C(1)	109.4(3)
N(1)-C(2)-C(3)	112.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	111.8(3)
N(1)-C(2)-H(2)	107.5
C(1)-C(2)-H(2)	107.5
C(3)-C(2)-H(2)	107.5
C(4)-C(3)-C(2)	111.6(4)
C(4)-C(3)-C(6)	112.6(5)
C(2)-C(3)-C(6)	110.9(4)
C(5)-C(4)-C(3)	117.5(6)
C(5)-C(4)-H(4A)	107.9
O(3)-C(7)-N(1)	121.0(3)
O(3)-C(7)-C(8)	121.4(3)
N(1)-C(7)-C(8)	117.5(3)

---

**Tabla anexo experimental B.10.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3e**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	57(2)	145(3)	68(2)	36(2)	-18(1)	-20(2)
O(2)	50(2)	126(2)	71(2)	32(2)	3(1)	-11(2)
O(3)	59(2)	138(2)	59(2)	-24(2)	15(1)	-12(2)
N(1)	40(2)	91(2)	44(2)	3(2)	6(1)	-2(2)
C(1)	45(2)	94(3)	48(2)	8(2)	4(2)	6(2)
C(2)	46(2)	82(3)	50(2)	-5(2)	-3(2)	2(2)
C(3)	106(4)	84(3)	97(4)	0(3)	-36(3)	3(3)
C(4)	197(8)	91(4)	183(7)	30(5)	-83(6)	-12(5)
C(5)	267(10)	220(9)	188(9)	95(6)	-47(8)	-95(8)
C(6)	138(5)	154(5)	206(6)	-80(5)	-3(5)	47(4)
C(7)	48(2)	85(3)	52(2)	-6(2)	0(2)	-4(2)
C(8)	62(3)	144(4)	76(3)	-14(3)	-10(2)	-26(2)

**Tabla anexo experimental B.11.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3e**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1930(30)	9950(30)	3910(30)	108
H(1A)	4720(30)	9480(20)	5990(20)	70
H(2)	2426	9142	6238	71
H(3)	2395	7733	5152	115
H(4A)	3189	6505	6223	188
H(4B)	3688	7402	6859	188
H(5A)	1933	7896	7289	338
H(5B)	2095	6731	7538	338
H(5C)	1394	7059	6597	338
H(6A)	4848	7721	5175	249
H(6B)	4119	8036	4247	249
H(6C)	4102	6900	4625	249
H(8A)	5149	10704	7814	142
H(8B)	5805	9786	7322	142
H(8C)	5277	9664	8387	142

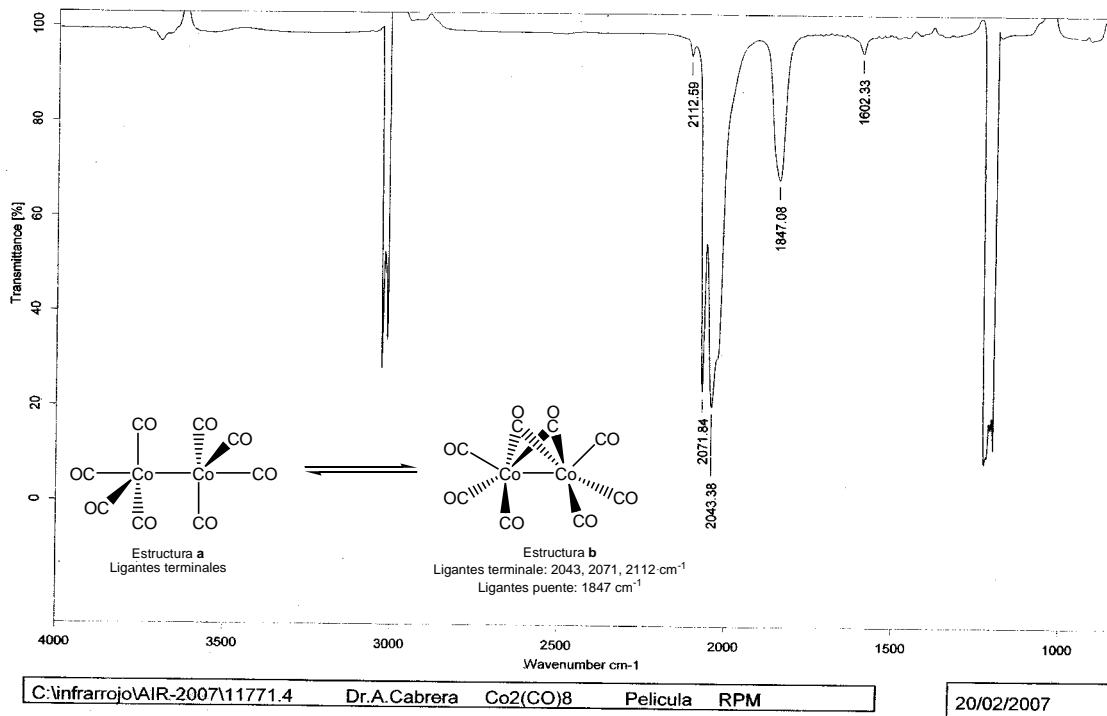
**Tabla anexo experimental B.12.** Puentes de hidrógeno para el compuesto **3e** [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle$ (DHA)
O(1)-H(1)...O(3)#1	0.94(4)	1.65(5)	2.571(3)	169(4)
N(1)-H(1A)...O(2)#2	0.89(3)	2.08(3)	2.953(4)	168(3)

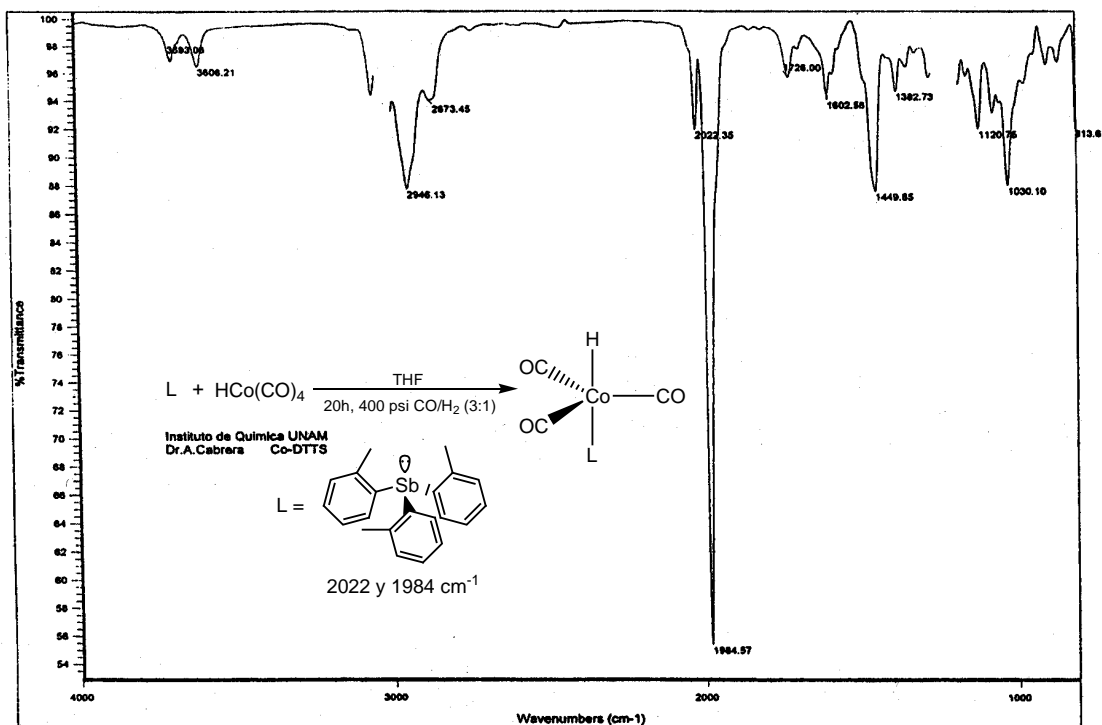
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+1/2, -y+2, z-1/2$  #2  $-x+1, -y+2, -z+1$

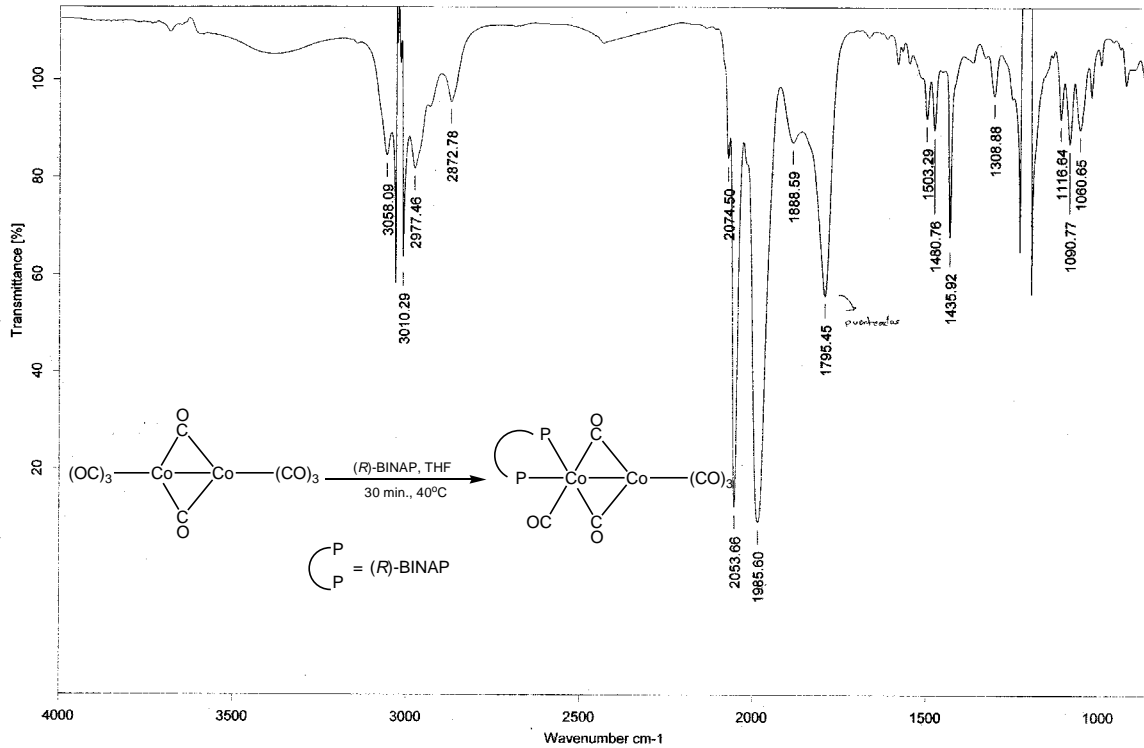
### III. Espectros de IR de las probables especies catalíticas del sistema de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*o*-TTS y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*(R)*-BINAP.



Anexo experimental B.8. Espectro de IR del precursor  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .



Anexo experimental B.9. Espectro de IR de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  + *o*-TTS.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11678.0

Dr.A.Cabrera

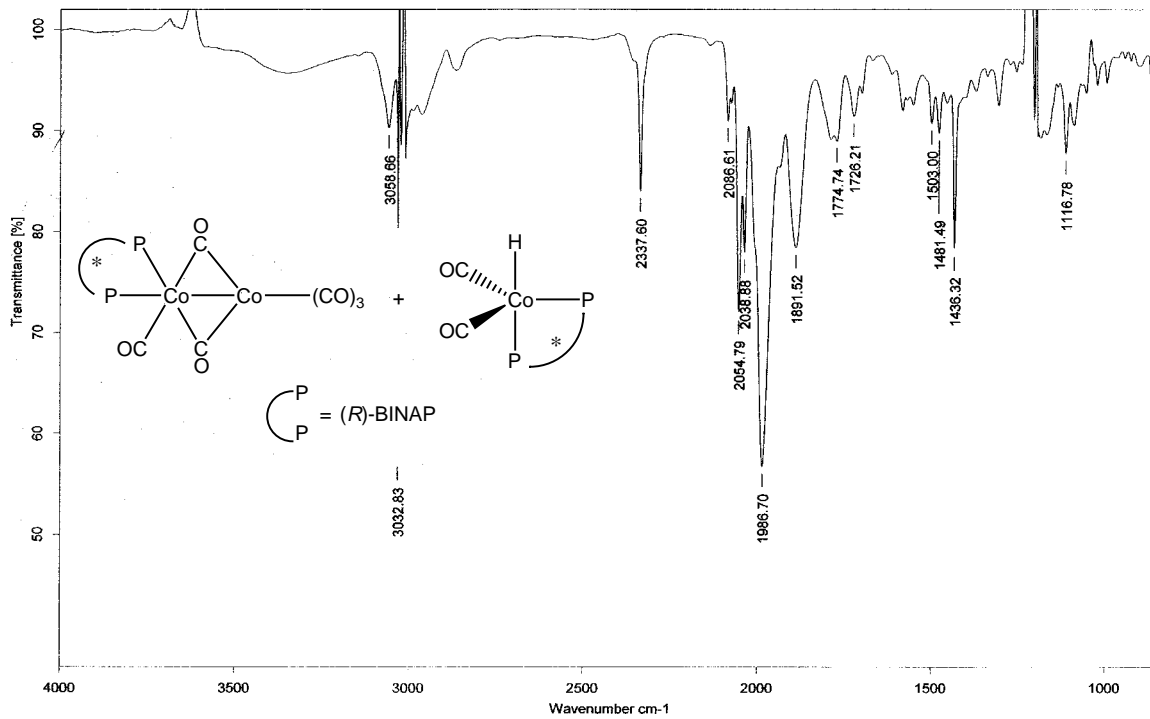
Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBINTA

Sol/CHCL<sub>3</sub>

RPM

01/02/2007

Anexo experimental B.10. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 30 min.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11853.0

Dr.A.Cabrera

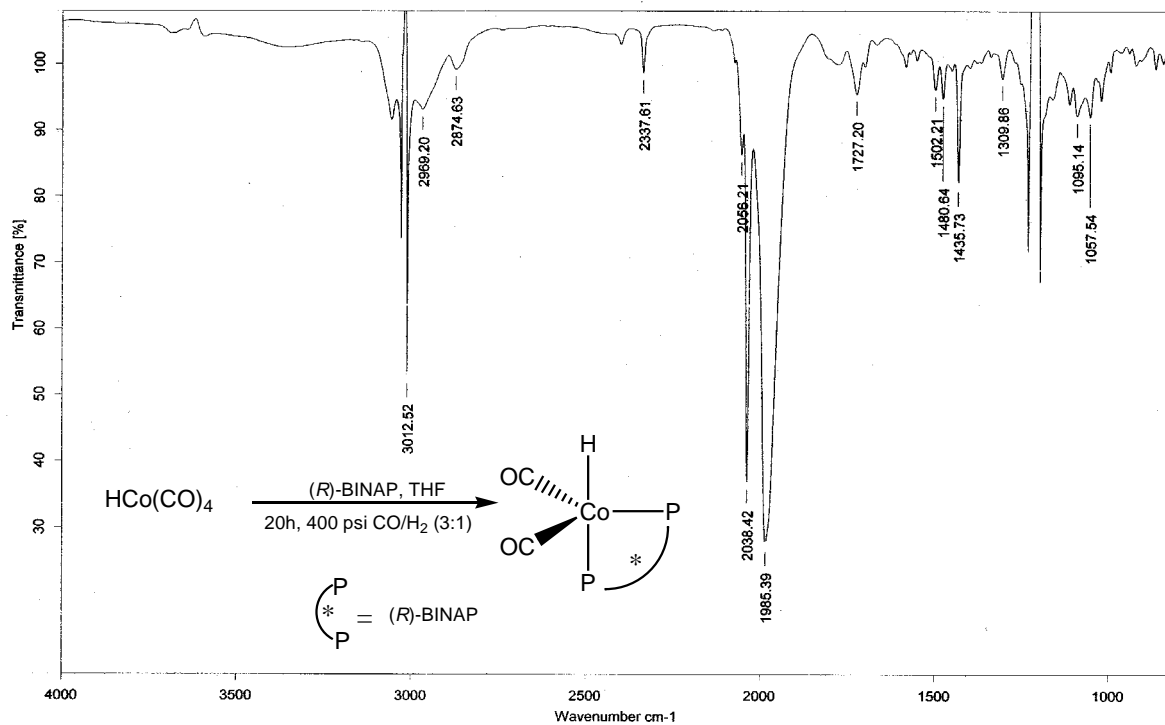
Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBIN5h

Sol/CHCl<sub>3</sub>

RPM

26/02/2007

Anexo experimental B.11. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 5 h.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11742.0

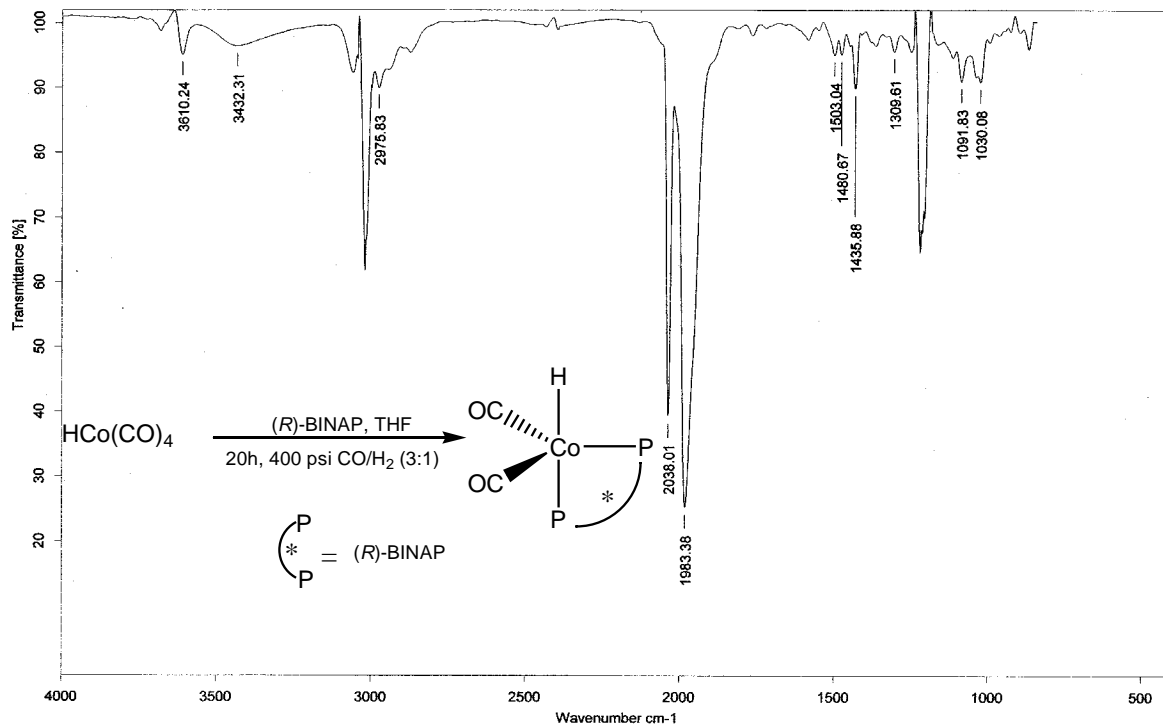
Dr.A.Cabrera

Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBINCOH210h

Sol-CHCl<sub>3</sub>

09/02/2007

Anexo experimental B.12. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 10 h.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11691.0

Dr.A.Cabrera

Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBINCOH2

Sol/CHCl<sub>3</sub> RF

02/02/2007

Anexo experimental B.13. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 20 h.

# ANEXO EXPERIMENTAL C.

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL  
CAPITULO V.

**AMIDOCARBONILACION DE SUSTRATOS  
AROMATICOS CON EL SISTEMA DE PdBr<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/LiBr  
y COMPLEJOS PREFORMADOS DE Pd QUIRALES.**

Compuesto 5b.....	AE-28
Complejo de Pd quiral, IIc.....	AE-31
Complejo de Pd quiral, II f.....	AE-39
Complejo de Pd quiral, IIh.....	AE-41
Complejo de Pd quiral, III.....	AE-49
Compuesto 4e.....	AE-57





Reacc139-1C-2.jdf



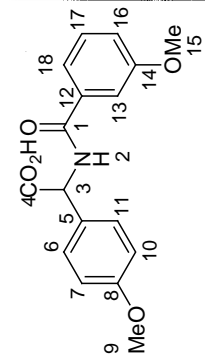
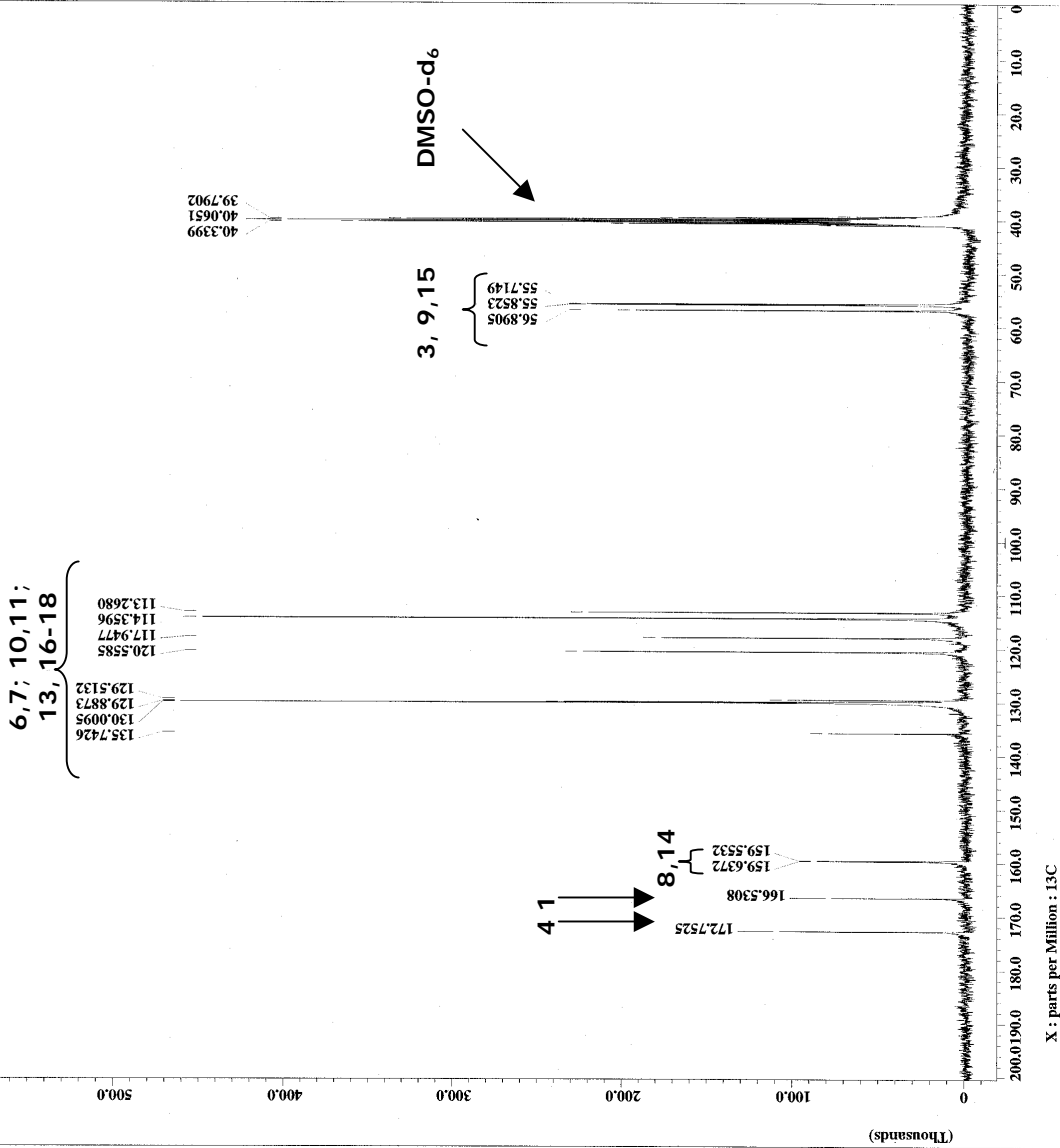
```

Filename = Reacc139-1C-2.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = DMSO-D6
Creation_time = 7-JUN-2006 20:55:20
Revision_time = 8-JUN-2006 06:58:59
Current_time = 8-JUN-2006 06:59:19
Content = Single Pulse with Bro
Data_format = ID COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 13C
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013 [T] (300 [MEZ]
X_acquisition = 1.7334272 [s]
X_domain = 13C
X_freq = 75.5682346 [MEZ]
X_points = 100 [ppm]
X_prescans = 32768
X_resolution = 0.57689184 [Hz]
X_sweep = 18.90359168 [MEZ]
Irr_domain = 13C
Irr_offset = 40.52965592 [MEZ]
Irr_offset = 5 [ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 2000

X_90_width = 31 [us]
X_acq_time = 1.7334272 [s]
X_angle = 20.0
X_delay = 20.03333333 [us]
Initial_wait = 1 [s]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1 [s]
Temp_get = 22 [dC]
Unblank_time = 2 [us]

```



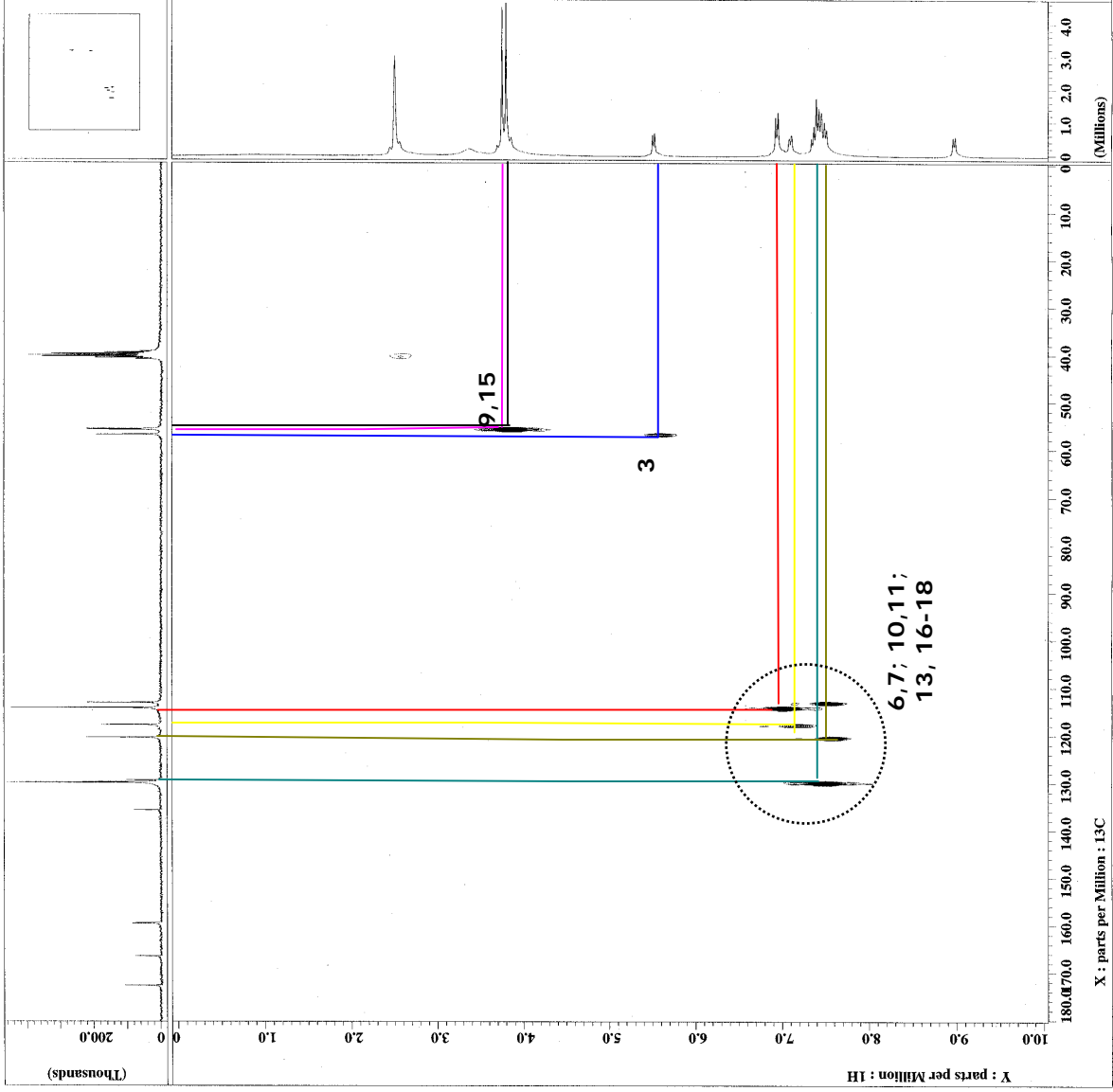
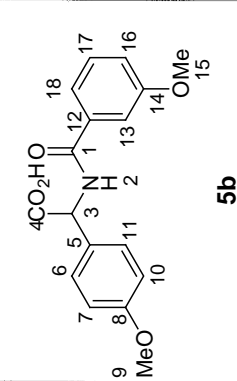
5b

Anexo experimental C.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 5b.



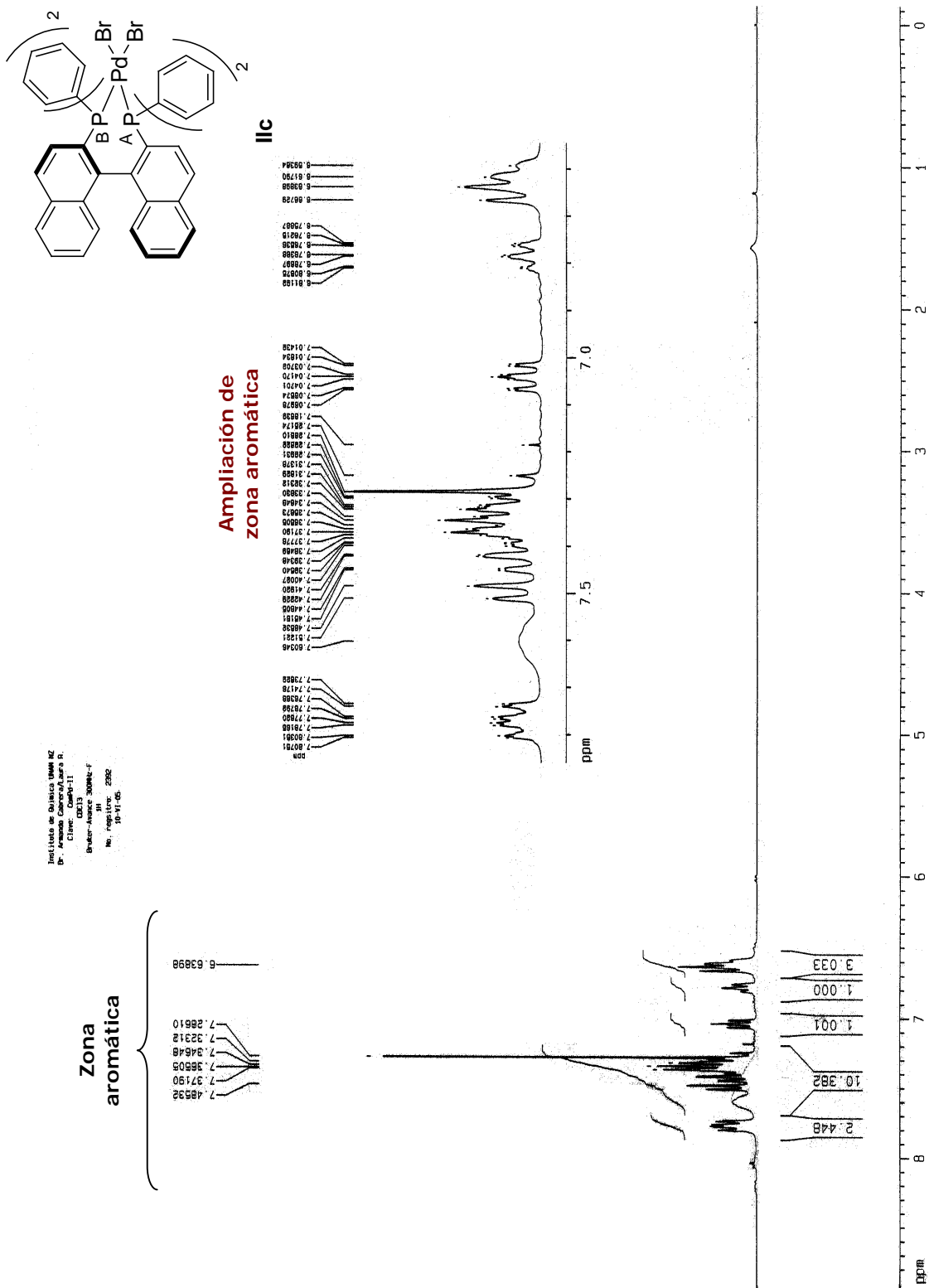
```

= Reacci139-2-.jdf
= Cabrera
= chshf.exp
= Laura
= DMSO-d6
= 8-JUN-2006 06:34:28
= 8-JUN-2006 07:05:12
= 8-JUN-2006 07:26:22
= Heteronuclear Shift C
= 2D REAL REAL
= 1024, 222
= 13C 1H
= [ppm] [ppm]
= X Y
= Eclipse+ 300
= DEURA_RMK
= 7.0586013[T] (300 [MHZ]
= 54.1696[ms]
= 13C
= 75.5682346[MHZ]
= 100[ppm]
= 1024
= 4
= 18.4603875[Hz]
= 18.90959168[Hz]
= 18.90959168[Hz]
= 18.90959168[Hz]
= 300.52965592[MHZ]
= 5[ppm]
= 111
= 0
= 40.6177142[Hz]
= 4.50856628[MHZ]
= FALSE
= 200
= 200
= 22081
= 54.1696[ms]
= 31[us]
= 28.3904[ms]
= 37[us]
= 1[s]
= 140[Hz]
= 3[us]
= 105[s]
= 1[us]
= 20.5[dc]
= 2[us]
  
```



Anexo experimental C.3. Espectro bidimensional HÉCTOR del compuesto 5b.

## II. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>31</sup>P y difracción de rayos X de algunos complejos quirales de Pd.

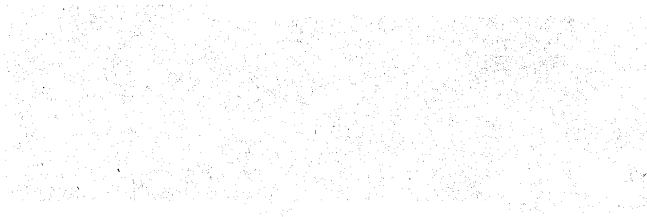
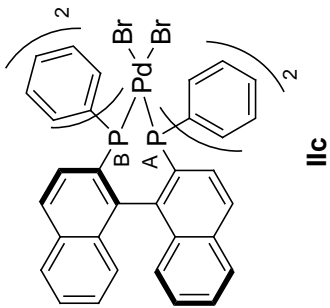


Anexo experimental C.4. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo IIc sin asignar protones, ya que corresponden a señales de fenilos y naftilos.

Instituto de Químico Matemática  
Dr. Amador Cabrera/Luisa R.  
Calle 5823  
Barranquilla, Atlántico  
No. 47003374C, 2502  
10-11-05

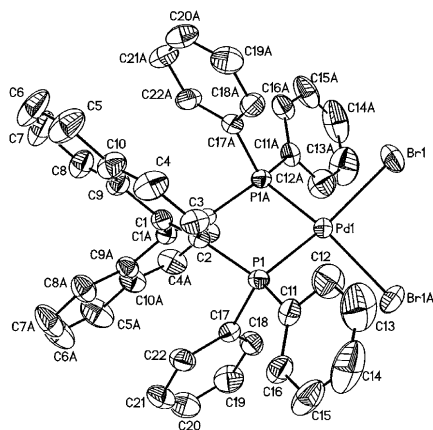
25.5723

A,B



Anexo experimental C.5. Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  del complejo IIc.

**Tabla anexo experimental C.1.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **IIc**.



Fórmula empírica	$C_{44} H_{32} Br_2 P_2 Pd$	
Peso molecular	888.86	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Tetragonal	
Grupo espacial	$P 4_1 2_1 2$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11.9124(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.9124(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 26.1910(13) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$3716.6(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1.589 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$2.767 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1768	
Tamaño de cristal /forma / color	0.42 x 0.27 x 0.16 mm /prisma/rojo	
Rango Theta	1.88 a 25.00°.	
Difractómetro usado /Modo de scan scans	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega	
Rangos de índice	$-14 \leq h \leq 14, -14 \leq k \leq 14, -31 \leq l \leq 31$	
Reflexiones colectadas	30513	
Reflexiones independientes	3272 [R(int) = 0.0947]	
Compleción a theta = 25.00°	99.8 %	
Corrección de absorción	Empírica	
Transmisión de Max. y min.	0.5628 and 0.4092	

Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre F <sup>2</sup>
Datos /restricciones/ parámetros	3272 / 0 / 222
Bondad del ajuste sobre F <sup>2</sup>	0.936
Indice R finales [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0293, wR2 = 0.0567
Indice R (para todos los datos)	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0578
Parámetro de estructura absoluta	-0.001(9)
Mayor diferencia pico-valle	0.579 y -0.665 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental C.2.** Coordenadas atómicas ( x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) para **CompPd-II**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	-179(1)	10179(1)	7500	39(1)
Br(1)	-2230(1)	10136(1)	7354(1)	74(1)
P(1)	1446(1)	9961(1)	7925(1)	35(1)
C(1)	1997(3)	7695(3)	7767(1)	34(1)
C(2)	1647(2)	8490(3)	8112(1)	33(1)
C(3)	1348(3)	8155(3)	8614(1)	47(1)
C(4)	1404(4)	7060(3)	8755(2)	60(1)
C(5)	1766(4)	5069(4)	8549(2)	84(2)
C(6)	2067(5)	4291(4)	8209(2)	92(2)
C(7)	2402(4)	4583(3)	7720(2)	82(2)
C(8)	2391(3)	5677(3)	7572(2)	57(1)
C(9)	2059(3)	6536(3)	7913(1)	43(1)
C(10)	1744(3)	6225(3)	8416(2)	55(1)
C(11)	1345(3)	10736(3)	8521(1)	45(1)
C(12)	335(4)	10739(4)	8783(2)	76(1)
C(13)	222(5)	11370(5)	9221(2)	104(2)
C(14)	1105(7)	11979(5)	9399(2)	107(2)
C(15)	2094(5)	11982(3)	9148(2)	79(1)
C(16)	2222(4)	11365(3)	8712(2)	55(1)
C(17)	2732(3)	10398(3)	7623(1)	39(1)

C(18)	2720(3)	10999(3)	7174(2)	52(1)
C(19)	3712(4)	11289(4)	6939(2)	72(1)
C(20)	4715(4)	10991(4)	7154(2)	75(1)
C(21)	4749(3)	10405(4)	7592(2)	67(1)
C(22)	3766(3)	10097(3)	7836(1)	50(1)

**Tabla anexo experimental C.3.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **ComPd-II**.

Pd(1)-P(1)	2.2467(8)	C(7)-C(8)	1.360(6)
Pd(1)-P(1)#1	2.2467(8)	C(8)-C(9)	1.415(5)
Pd(1)-Br(1)#1	2.4742(4)	C(9)-C(10)	1.417(5)
Pd(1)-Br(1)	2.4742(4)	C(11)-C(16)	1.380(5)
P(1)-C(17)	1.802(3)	C(11)-C(12)	1.385(6)
P(1)-C(11)	1.818(3)	C(12)-C(13)	1.377(6)
P(1)-C(2)	1.835(3)	C(13)-C(14)	1.360(7)
C(1)-C(2)	1.373(4)	C(14)-C(15)	1.349(8)
C(1)-C(9)	1.435(5)	C(15)-C(16)	1.366(6)
C(1)-C(1)#1	1.492(6)	C(17)-C(18)	1.375(5)
C(2)-C(3)	1.421(5)	C(17)-C(22)	1.399(4)
C(3)-C(4)	1.357(5)	C(18)-C(19)	1.377(5)
C(4)-C(10)	1.393(5)	C(19)-C(20)	1.367(6)
C(5)-C(6)	1.334(6)	C(20)-C(21)	1.345(6)
C(5)-C(10)	1.421(5)	C(21)-C(22)	1.383(5)
C(6)-C(7)	1.387(6)		
P(1)-Pd(1)-P(1)#1	92.66(4)	C(17)-P(1)-Pd(1)	118.79(11)
P(1)-Pd(1)-Br(1)#1	91.12(2)	C(11)-P(1)-Pd(1)	108.05(12)
P(1)#1-Pd(1)-Br(1)#1	157.66(2)	C(2)-P(1)-Pd(1)	110.78(10)
P(1)-Pd(1)-Br(1)	157.66(2)	C(2)-C(1)-C(9)	120.3(3)
P(1)#1-Pd(1)-Br(1)	91.12(2)	C(2)-C(1)-C(1)#1	121.5(3)
Br(1)#1-Pd(1)-Br(1)	93.69(2)	C(9)-C(1)-C(1)#1	118.3(3)
C(17)-P(1)-C(11)	106.66(17)	C(1)-C(2)-C(3)	119.4(3)
C(17)-P(1)-C(2)	106.40(14)	C(1)-C(2)-P(1)	121.5(2)
C(11)-P(1)-C(2)	105.31(14)	C(3)-C(2)-P(1)	118.9(2)



C(4)-C(3)-C(2)	120.6(3)	C(12)-C(11)-P(1)	119.0(3)
C(3)-C(4)-C(10)	121.8(4)	C(13)-C(12)-C(11)	119.9(5)
C(6)-C(5)-C(10)	121.0(4)	C(14)-C(13)-C(12)	120.1(5)
C(5)-C(6)-C(7)	121.3(4)	C(15)-C(14)-C(13)	120.6(5)
C(8)-C(7)-C(6)	120.1(4)	C(14)-C(15)-C(16)	120.2(5)
C(7)-C(8)-C(9)	121.0(4)	C(15)-C(16)-C(11)	120.7(4)
C(8)-C(9)-C(10)	118.2(3)	C(18)-C(17)-C(22)	118.9(3)
C(8)-C(9)-C(1)	122.7(3)	C(18)-C(17)-P(1)	121.1(3)
C(10)-C(9)-C(1)	119.0(3)	C(22)-C(17)-P(1)	120.0(3)
C(4)-C(10)-C(9)	118.9(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.2(4)
C(4)-C(10)-C(5)	122.7(4)	C(20)-C(19)-C(18)	120.1(4)
C(9)-C(10)-C(5)	118.4(4)	C(21)-C(20)-C(19)	120.8(4)
C(16)-C(11)-C(12)	118.5(4)	C(20)-C(21)-C(22)	120.4(4)
C(16)-C(11)-P(1)	122.5(3)	C(21)-C(22)-C(17)	119.6(3)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -y+1,-x+1,-z+3/2

**Tabla anexo experimental C.4.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **CompPd-II**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
Pd(1)	32(1)	32(1)	53(1)	-4(1)	-4(1)	4(1)
Br(1)	35(1)	78(1)	109(1)	-14(1)	-14(1)	12(1)
P(1)	32(1)	34(1)	39(1)	-4(1)	0(1)	-2(1)
C(1)	36(2)	35(2)	31(2)	3(2)	-5(2)	-1(1)
C(2)	29(2)	36(2)	34(2)	1(2)	-1(1)	-3(1)
C(3)	53(2)	48(2)	40(2)	-2(2)	7(2)	-7(2)
C(4)	84(3)	60(3)	36(2)	12(2)	9(2)	-12(2)
C(5)	129(4)	53(3)	71(3)	25(3)	-13(3)	-7(3)
C(6)	148(5)	40(3)	87(4)	20(3)	-28(4)	9(3)
C(7)	121(4)	42(3)	82(3)	0(2)	-37(3)	20(2)
C(8)	73(3)	42(2)	56(3)	1(2)	-12(2)	10(2)
C(9)	49(2)	36(2)	43(2)	1(2)	-8(2)	0(2)
C(10)	71(3)	47(2)	46(2)	13(2)	-7(2)	-4(2)
C(11)	53(2)	39(2)	42(2)	-4(2)	-2(2)	11(2)
C(12)	77(3)	85(3)	67(3)	-23(2)	13(3)	10(2)
C(13)	114(5)	131(5)	67(3)	-32(3)	21(4)	38(4)
C(14)	177(7)	95(4)	51(3)	-32(3)	-28(4)	64(5)
C(15)	126(5)	47(3)	64(3)	-16(2)	-40(3)	19(3)
C(16)	71(3)	40(2)	55(3)	-5(2)	-22(2)	8(2)
C(17)	38(2)	32(2)	46(2)	2(2)	0(2)	-3(2)
C(18)	44(2)	49(2)	64(3)	18(2)	1(2)	0(2)
C(19)	74(3)	63(3)	80(3)	26(3)	18(3)	-10(3)
C(20)	53(3)	75(3)	98(4)	12(3)	21(3)	-17(2)
C(21)	36(2)	74(3)	91(3)	5(2)	-2(2)	-11(2)
C(22)	40(2)	53(2)	57(2)	8(2)	-4(2)	-9(2)

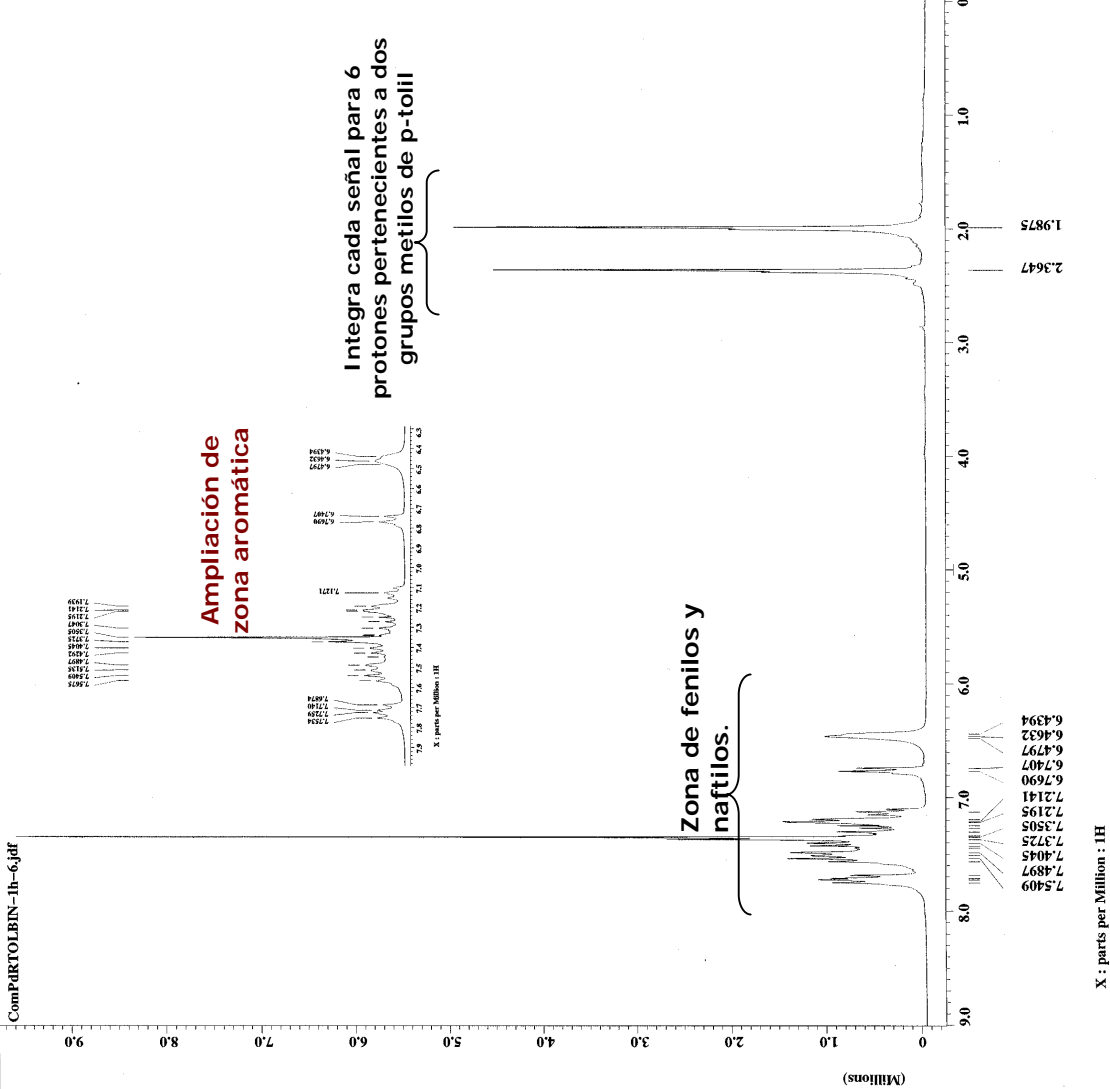
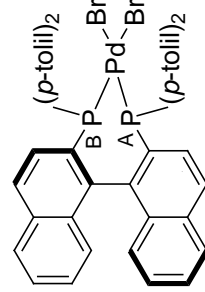
**Tabla anexo experimental C.5.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **CompD-II**.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	1111	8690	8849	57
H(4)	1212	6861	9087	72
H(5)	1568	4852	8878	101
H(6)	2051	3538	8302	110
H(7)	2634	4030	7493	98
H(8)	2605	5864	7241	68
H(12)	-266	10316	8663	92
H(13)	-458	11379	9395	125
H(14)	1026	12398	9696	129
H(15)	2690	12405	9272	95
H(16)	2907	11369	8542	66
H(18)	2039	11210	7029	63
H(19)	3700	11689	6634	87
H(20)	5382	11196	6994	90
H(21)	5438	10206	7733	81
H(22)	3792	9692	8139	60



```

= ComPARTOLEIN-1h-6.jdf
= Cabrera
= single_pulse.exp
= laura
= C:\PROGRA~1\JEOL\BIN
= 24-NOV-2006 13:45:00
= 8-SEP-2008 12:45:15
= 8-SEP-2008 12:46:17
= Single Pulse Experiment
= ID COMPLEX
= 16384
= 16384
= [ppm]
= X
= Eclipse+ 300
= DELTA_NMR
= 7.0545013[F] (300 MHz)
= 3.6339712[s]
= 1H
= 300.52965592[MHz]
= 5[ppm]
= 16384
= 0
= 0.27518105[Hz]
= 4.50356628[Hz]
= FALSE
= 1
= 32
= 32
= 9.74[us]
= 3.6339712[s]
= 45[deg]
= 4.87[us]
= 1[s]
= 3[us]
= 22
= 18.7[dc]
= 2[us]
  
```



Anexo experimental C.6. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo IIf.

CompPdTOLBIN-31P-5.jdr

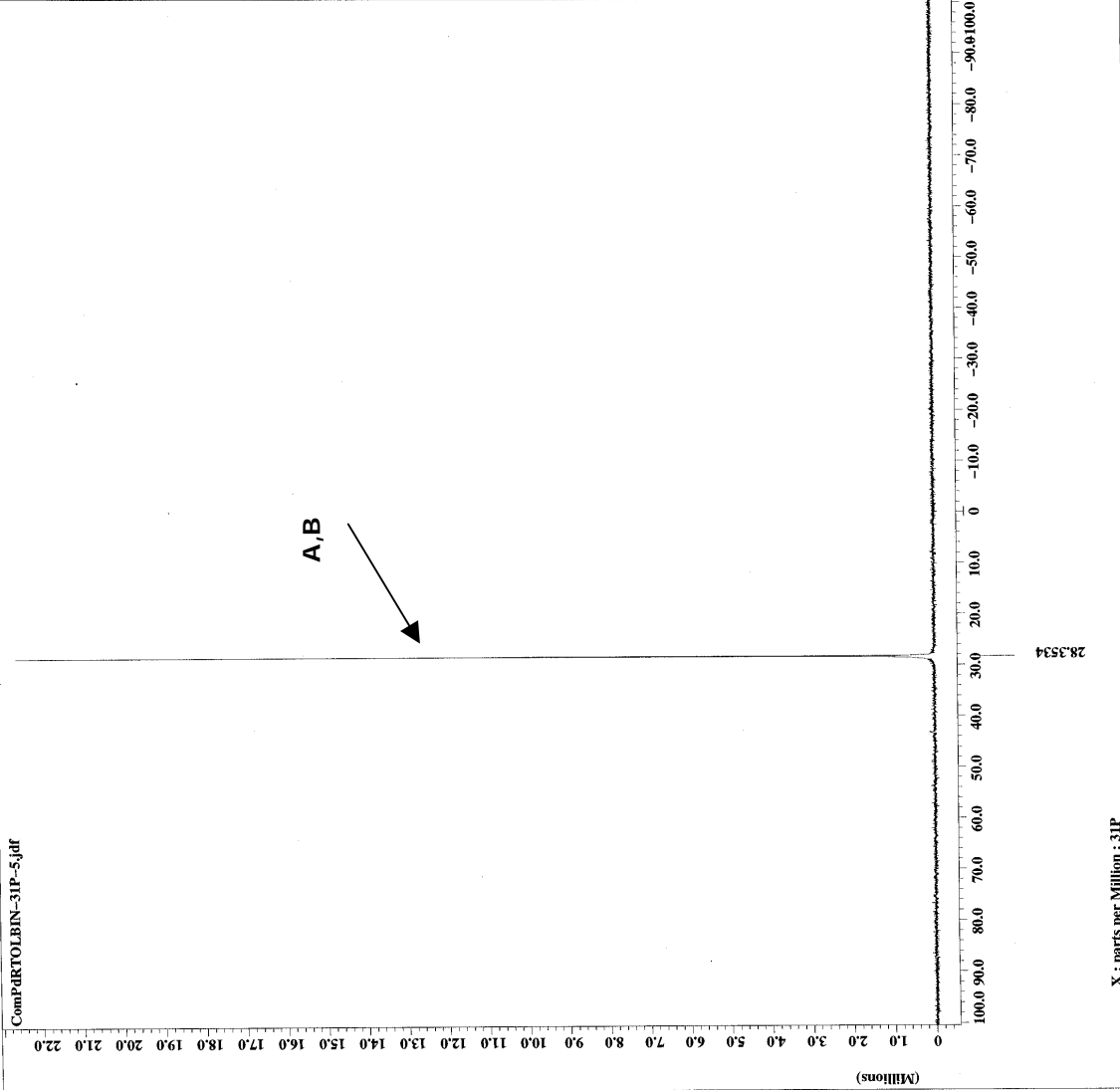
```

Filename = ComPdTOLBIN-31P-5.jdr
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 1-DEC-2006 10:11:48
Revision_time = 8-SEP-2008 12:33:29
Current_time = 8-SEP-2008 12:39:40

Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 31P
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 0.8978432[s]
X_domain = 31P
X_freq = 121.65655406[MHz]
X_offset = 0[ppm]
X_points = 42768
X_resolution = 1.11378022[Hz]
X_sweep = 36.49635036[MHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 300.52965592[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
SOLVENT = CHLOROFORM-D
Total_scans = 64

X_90_width = 11.5[us]
X_acq_time = 0.8978432[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 1.83333333[us]
Phase_preset = 3[us]
Recovery_gain = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 20.1[dc]
Unblank_time = 2[us]
  
```



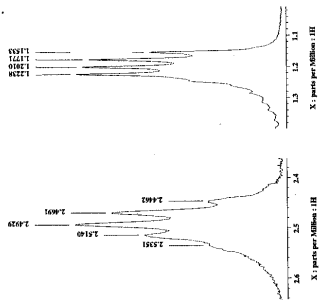
X : parts per Million : 31P

Anexo experimental C.7. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del complejo II f.

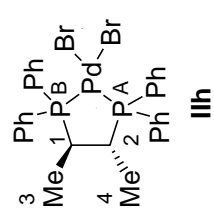
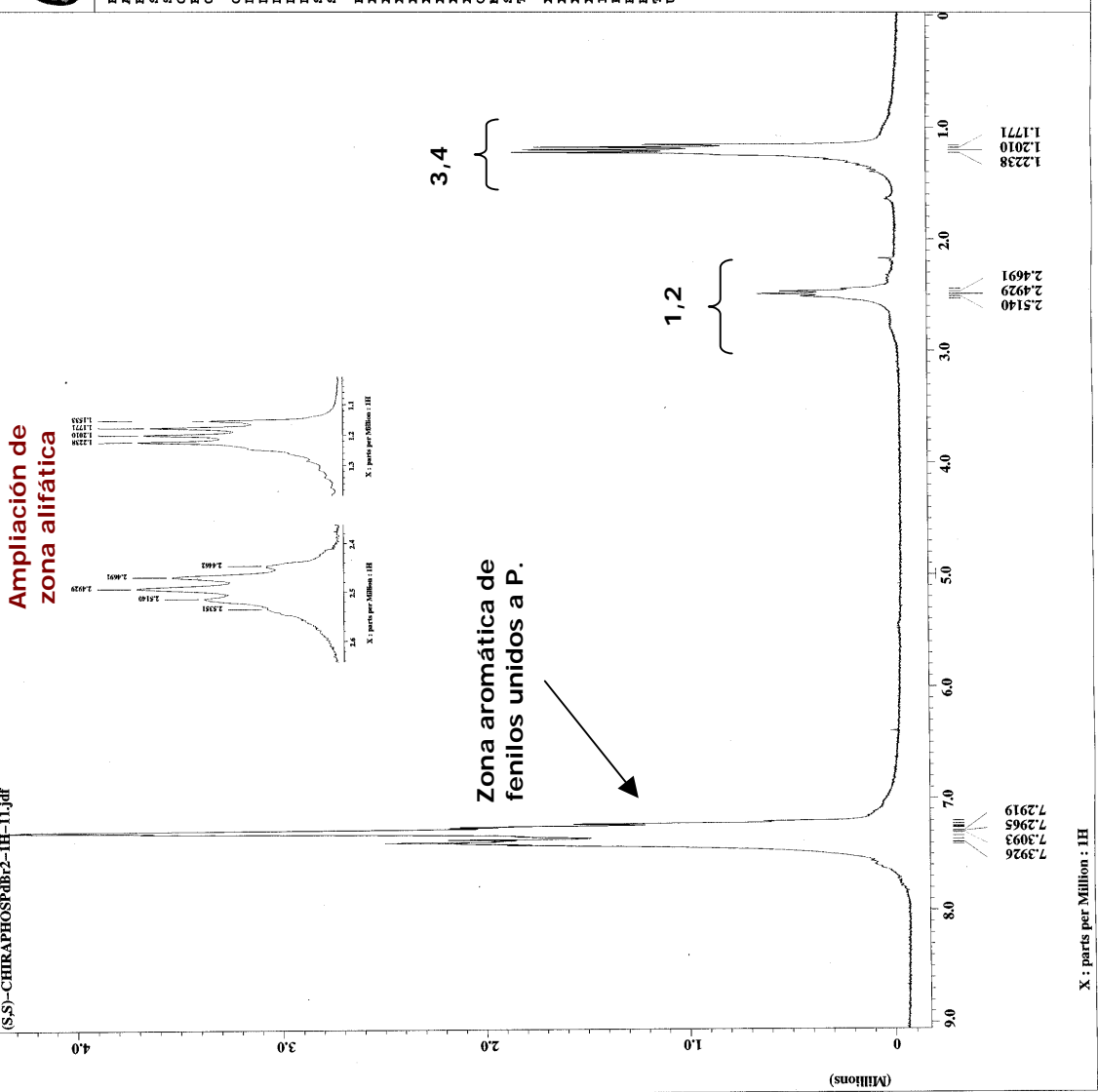


(S,S)-CHIRAPHOSFBr2-1H-11.jdf

**Ampliación de zona alifática**



**Zona aromática de fenilos unidos a P.**



```

= (S,S)-CHIRAPHOSFBr2-
= Cabrera
= single_pulse.exp
= Laura
= CHLOROFORM-D
= 14-JUL-2008 00:34:22
= 25-SEP-2008 08:45:51
= 25-SEP-2008 08:49:49
= Single Pulse Experiment
= ID COMPLEX
= 16384
= 1H
= [ppm]
= X
= Eclipses: 300
= DMRPA_RMR
Field strength = 7.0586013[T] (300 [MHZ]
X acq duration = 3.6339712[s]
X domain = 1H
X offset = 5[ppm]
X points = 6384
X resolution = 0.27518105[Hz]
X sweep = 4.50856628[MHZ]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 32
Total_scans = 32
X 90_width = 9.5[us]
X acq_time = 3.6339712[s]
X angle = 45[deg]
X pulse = 4.75[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 4[s]
Pulsation_delay = 19.2[dc]
Temp_set = 19.2[dc]
Unblank_time = 2[us]
  
```

Anexo experimental C.8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo III.

(S,S)-CHIRAPHOS-31P-6.jef

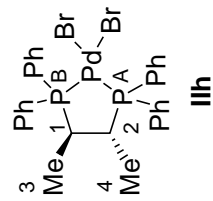
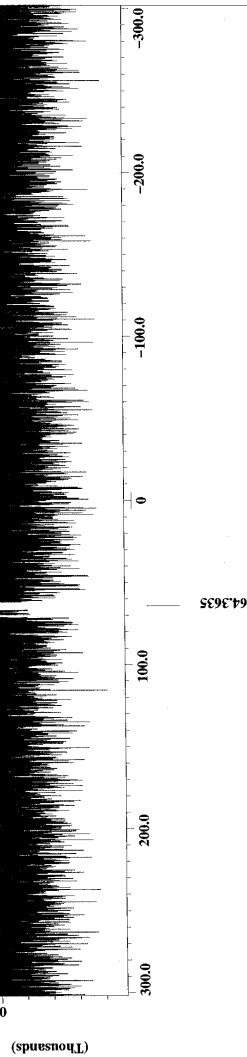


```

(S,S)-CHIRAPHOS-31P-6
Cabrera
single_pulse_dec
Laura
CHIRAPHOS-D
14-JUL-2008 00:18:21
25-SEP-2008 08:28:10
25-SEP-2008 08:28:35
Single Pulse with Ero
1.00000000
32768
31F
[ppm]
X
Eclipse+ 300
DELTA_MM
field_strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz]
X_acq_duration = 0.3833856 [s]
31F
0.21.85655406 [MHz]
0.00000000
32768
4
2.60834001 [Hz]
95.47008547 [MHz]
300.52965592 [MHz]
5 [ppm]
TRUE
Mod_return = 1
Scans = 1618
Total_scans = 1618
X_90_width = 11.5 [us]
X_acq_time = 0.3833856 [s]
X_angle = 30 [deg]
X_pulse = 3.83333333 [us]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain = 27
Relaxation_delay = 1 [s]
Temp_get = 19.8 [dC]
Unblank_time = 2 [us]

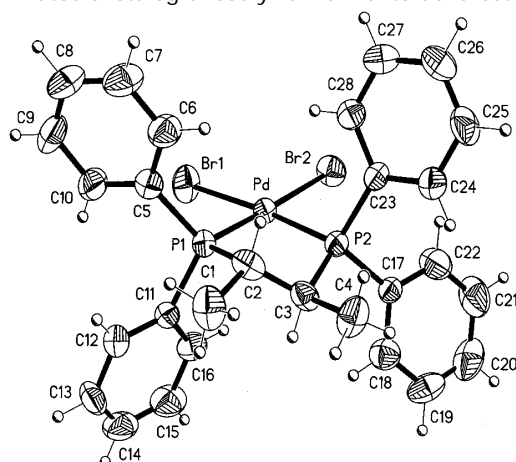
```

A,B



Anexo experimental C.9. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del complejo IIIh.

**Tabla anexo experimental C.6.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **IIIh**.



Fórmula empírica	$C_{28} H_{28} Br_2 P_2 Pd$	
Peso molecular	692.66	
Temperatura	294(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Orthorhombic	
Grupo espacial	$P 2_1 2_1 2_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.1374(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.5065(8)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18.0121(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2716.7(2)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1.694$ Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	$3.757$ mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	1368	
Tamaño del cristal /color /forma	0.184 x 0.152 x 0.088 mm / light-yellow / prism	
Rango Theta	1.67 to 25.35°	
Rangos de índice	$-10 \leq h \leq 10, -19 \leq k \leq 19, -21 \leq l \leq 21$	
Reflexiones colectadas	23044	
Reflexiones independientes	4968 [ $R(\text{int}) = 0.0558$ ]	
Compleción a theta = 25.35°	100.0 %	
Difractómetro usado	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión de max. y min.	0.720 and 0.495	
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$	
Datos /restricciones /parámetros	4968 / 0 / 300	



Bondad del ajuste sobre $F^2$	1.009
Indices $R$ finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0340$ , $wR2 = 0.0687$
Indices $R$ (para todos los datos)	$R1 = 0.0408$ , $wR2 = 0.0710$
Parámetro de estructura absoluta	0.030(8)
Mayor diferencia pico-valle	0.550 y -0.309 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental C.7.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para **CompPd-IIh**.  $U(eq)$  viene definido como un tercio del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Pd	6706(1)	9494(1)	2857(1)	31(1)
Br(1)	6357(1)	9009(1)	1571(1)	56(1)
Br(2)	8151(1)	10695(1)	2481(1)	50(1)
P(1)	5250(1)	8501(1)	3258(1)	32(1)
P(2)	6989(1)	9815(1)	4053(1)	32(1)
C(1)	4184(7)	7918(4)	4658(3)	58(2)
C(2)	4910(6)	8674(3)	4267(3)	40(1)
C(3)	6258(6)	8963(3)	4615(2)	39(1)
C(4)	6118(6)	9165(3)	5457(3)	55(2)
C(5)	3455(5)	8469(3)	2825(3)	38(1)
C(6)	2409(6)	9027(4)	3025(3)	53(2)
C(7)	1088(6)	9045(4)	2672(4)	64(2)
C(8)	789(7)	8522(4)	2101(4)	71(2)
C(9)	1793(8)	7978(4)	1890(4)	83(2)
C(10)	3141(7)	7943(3)	2245(3)	58(2)
C(11)	6106(6)	7518(3)	3183(3)	37(1)
C(12)	5353(6)	6795(3)	3248(3)	48(1)
C(13)	6105(9)	6062(3)	3221(3)	66(2)
C(14)	7579(9)	6054(5)	3134(4)	73(2)
C(15)	8341(8)	6757(4)	3070(3)	68(2)
C(16)	7621(6)	7499(3)	3090(3)	47(1)
C(17)	8825(5)	9993(3)	4385(2)	33(1)
C(18)	9662(6)	9366(4)	4663(3)	50(1)
C(19)	11086(6)	9519(5)	4931(3)	62(2)

C(20)	11639(6)	10257(5)	4914(4)	71(2)
C(21)	10828(7)	10893(4)	4627(4)	74(2)
C(22)	9447(6)	10741(4)	4370(4)	61(2)
C(23)	5951(5)	10716(3)	4288(3)	33(1)
C(24)	6122(6)	11107(3)	4957(3)	48(1)
C(25)	5332(7)	11810(3)	5099(3)	56(2)
C(26)	4377(7)	12107(4)	4582(4)	56(2)
C(27)	4183(6)	11708(3)	3924(3)	51(2)
C(28)	4951(6)	11019(3)	3773(3)	43(1)

**Tabla anexo experimental C.8.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **ComPd-IIh**.

Pd-P(1)	2.2305(13)	C(11)-C(12)	1.383(7)
Pd-P(2)	2.2336(12)	C(11)-C(16)	1.395(7)
Pd-Br(1)	2.4704(6)	C(12)-C(13)	1.392(8)
Pd-Br(2)	2.4769(6)	C(13)-C(14)	1.355(9)
P(1)-C(11)	1.807(5)	C(14)-C(15)	1.359(9)
P(1)-C(5)	1.817(5)	C(15)-C(16)	1.390(7)
P(1)-C(2)	1.865(5)	C(17)-C(22)	1.359(7)
P(2)-C(17)	1.806(5)	C(17)-C(18)	1.381(7)
P(2)-C(23)	1.814(5)	C(18)-C(19)	1.410(8)
P(2)-C(3)	1.858(5)	C(19)-C(20)	1.320(9)
C(1)-C(2)	1.579(7)	C(20)-C(21)	1.385(9)
C(2)-C(3)	1.461(7)	C(21)-C(22)	1.367(8)
C(3)-C(4)	1.559(7)	C(23)-C(24)	1.376(7)
C(5)-C(6)	1.375(7)	C(23)-C(28)	1.394(7)
C(5)-C(10)	1.388(7)	C(24)-C(25)	1.389(7)
C(6)-C(7)	1.365(8)	C(25)-C(26)	1.367(8)
C(7)-C(8)	1.370(9)	C(26)-C(27)	1.367(8)
C(8)-C(9)	1.339(9)	C(27)-C(28)	1.365(7)
C(9)-C(10)	1.389(8)		
P(1)-Pd-P(2)	86.05(5)	P(2)-Pd-Br(1)	174.79(4)
P(1)-Pd-Br(1)	89.38(4)	P(1)-Pd-Br(2)	174.00(4)

P(2)-Pd-Br(2)	90.67(4)	C(8)-C(9)-C(10)	120.3(6)
Br(1)-Pd-Br(2)	94.10(2)	C(5)-C(10)-C(9)	120.3(5)
C(11)-P(1)-C(5)	109.4(2)	C(12)-C(11)-C(16)	119.0(5)
C(11)-P(1)-C(2)	106.4(2)	C(12)-C(11)-P(1)	123.6(4)
C(5)-P(1)-C(2)	105.8(2)	C(16)-C(11)-P(1)	117.3(4)
C(11)-P(1)-Pd	112.17(18)	C(11)-C(12)-C(13)	120.1(6)
C(5)-P(1)-Pd	114.86(15)	C(14)-C(13)-C(12)	120.2(6)
C(2)-P(1)-Pd	107.63(17)	C(13)-C(14)-C(15)	120.7(6)
C(17)-P(2)-C(23)	106.0(2)	C(14)-C(15)-C(16)	120.5(6)
C(17)-P(2)-C(3)	106.1(2)	C(15)-C(16)-C(11)	119.6(6)
C(23)-P(2)-C(3)	107.8(2)	C(22)-C(17)-C(18)	117.1(5)
C(17)-P(2)-Pd	117.75(15)	C(22)-C(17)-P(2)	122.0(4)
C(23)-P(2)-Pd	111.06(16)	C(18)-C(17)-P(2)	120.9(4)
C(3)-P(2)-Pd	107.68(16)	C(17)-C(18)-C(19)	120.1(5)
C(3)-C(2)-C(1)	114.9(4)	C(20)-C(19)-C(18)	120.7(6)
C(3)-C(2)-P(1)	109.1(3)	C(19)-C(20)-C(21)	120.2(6)
C(1)-C(2)-P(1)	112.6(4)	C(22)-C(21)-C(20)	118.8(6)
C(2)-C(3)-C(4)	114.7(4)	C(17)-C(22)-C(21)	123.1(6)
C(2)-C(3)-P(2)	108.5(3)	C(24)-C(23)-C(28)	119.3(5)
C(4)-C(3)-P(2)	113.4(3)	C(24)-C(23)-P(2)	121.9(4)
C(6)-C(5)-C(10)	118.2(5)	C(28)-C(23)-P(2)	118.8(4)
C(6)-C(5)-P(1)	119.7(4)	C(23)-C(24)-C(25)	119.5(5)
C(10)-C(5)-P(1)	121.9(4)	C(26)-C(25)-C(24)	120.4(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.5(6)	C(25)-C(26)-C(27)	120.0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	120.8(6)	C(28)-C(27)-C(26)	120.5(5)
C(9)-C(8)-C(7)	119.9(6)	C(27)-C(28)-C(23)	120.2(5)

**Tabla anexo experimental C.9.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **CompPd-IIh**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$ .

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Pd	33(1)	32(1)	28(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
Br(1)	73(1)	64(1)	31(1)	-9(1)	7(1)	-10(1)

Br(2)	50(1)	45(1)	54(1)	10(1)	8(1)	-8(1)
P(1)	32(1)	32(1)	32(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
P(2)	34(1)	32(1)	30(1)	0(1)	-2(1)	0(1)
C(1)	66(4)	60(4)	47(4)	-2(3)	11(3)	-17(3)
C(2)	50(3)	36(3)	33(3)	6(2)	17(2)	7(3)
C(3)	58(3)	29(3)	31(3)	6(2)	6(2)	-1(3)
C(4)	65(4)	66(4)	33(3)	11(3)	-2(3)	-25(3)
C(5)	38(3)	39(3)	37(3)	3(2)	5(3)	-2(2)
C(6)	47(3)	60(4)	51(4)	-9(3)	-3(3)	13(3)
C(7)	47(3)	77(4)	68(4)	0(4)	-2(3)	21(3)
C(8)	42(3)	82(5)	90(5)	5(4)	-22(4)	9(3)
C(9)	70(4)	79(4)	99(5)	-28(4)	-48(4)	7(4)
C(10)	54(3)	55(3)	65(4)	-22(3)	-18(3)	14(3)
C(11)	43(3)	32(3)	36(3)	-3(2)	-7(2)	4(2)
C(12)	52(3)	41(3)	49(3)	-6(3)	-10(3)	-2(3)
C(13)	114(6)	28(3)	58(4)	-3(3)	-25(4)	-6(4)
C(14)	91(5)	58(4)	71(5)	-16(4)	-28(4)	39(4)
C(15)	61(4)	70(4)	72(4)	-12(3)	-5(4)	33(4)
C(16)	39(3)	52(3)	50(3)	3(3)	-2(3)	6(3)
C(17)	32(3)	35(3)	30(3)	-1(2)	-1(2)	1(2)
C(18)	44(3)	51(4)	55(4)	5(3)	1(3)	1(3)
C(19)	41(3)	86(5)	59(4)	11(4)	-6(3)	17(4)
C(20)	33(3)	99(5)	79(5)	-23(4)	-5(3)	-2(4)
C(21)	45(4)	59(4)	119(6)	-16(4)	-3(4)	-13(3)
C(22)	44(3)	46(4)	93(5)	4(3)	-7(3)	-1(3)
C(23)	30(2)	41(3)	30(3)	-3(2)	-2(2)	1(2)
C(24)	49(3)	46(3)	47(3)	-7(3)	-6(3)	4(3)
C(25)	77(4)	47(3)	44(3)	-17(3)	5(3)	9(3)
C(26)	58(4)	46(3)	62(4)	-7(3)	12(3)	13(3)
C(27)	44(3)	56(4)	52(4)	9(3)	0(3)	11(3)
C(28)	46(3)	42(3)	39(3)	2(2)	-3(2)	1(3)

---

**Tabla anexo experimental C.10.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **ComPd-IIh**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	4872	7478	4672	87
H(1B)	3331	7755	4385	87
H(1C)	3907	8060	5155	87
H(2)	4202	9118	4301	48
H(3)	6970	8521	4575	47
H(4A)	5340	9547	5530	82
H(4B)	7021	9394	5632	82
H(4C)	5909	8678	5729	82
H(6)	2603	9394	3404	63
H(7)	382	9417	2821	77
H(8)	-110	8546	1860	86
H(9)	1586	7621	1505	99
H(10)	3837	7567	2093	70
H(12)	4343	6798	3310	57
H(13)	5596	5577	3263	80
H(14)	8073	5562	3119	88
H(15)	9352	6743	3012	81
H(16)	8145	7979	3041	56
H(18)	9286	8843	4674	60
H(19)	11641	9094	5121	75
H(20)	12577	10351	5095	85
H(21)	11215	11414	4610	89
H(22)	8909	11169	4175	73
H(24)	6762	10902	5312	57
H(25)	5454	12079	5548	67
H(26)	3859	12581	4678	67
H(27)	3523	11909	3576	61
H(28)	4808	10750	3325	51

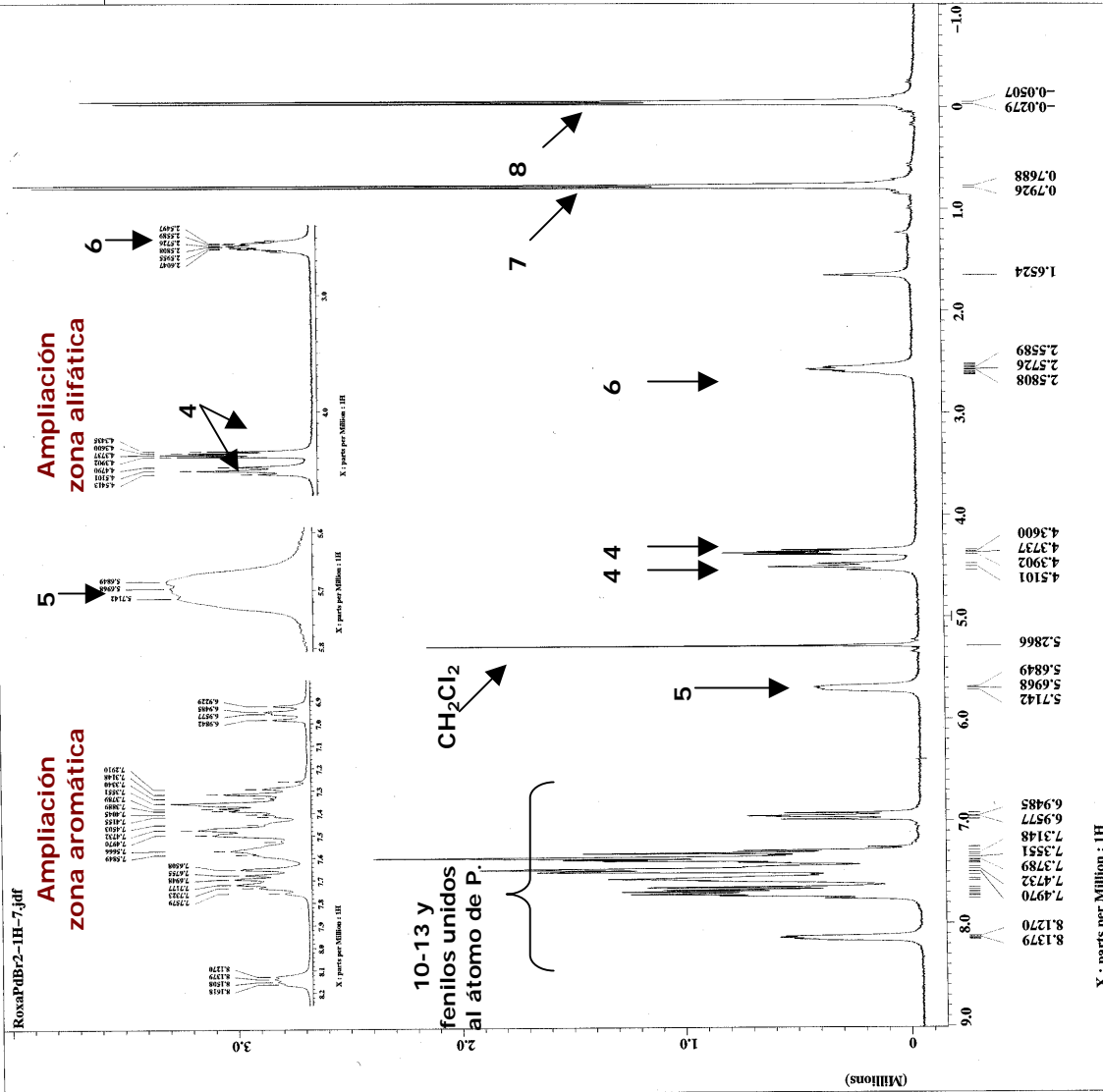
```

File name      = RoxaPdBr2-1H-7.jdf
Author        = Cabrera
Experiment    = CH2Cl2 pulse.exp
Sample ID     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time = 20-JUN-2008 04:57:52
Revision time = 8-SEP-2008 07:10:16
Current time  = 8-SEP-2008 07:11:49

Comment       = Single Pulse Experiment
Date_1       = 04SEP2008
Dim. 1       = 16384
Dim. 2       = 1H
Dim. units   = [ppm]
Dimensions    = X
Site         = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz]
X_acc_duration = 3.6339712 [s]
X_domain       = 1H
X_freq         = 300.52965592 [MHz]
X_offset       = 16384
X_points       = 5
X_prescans     = 0
X_resolution   = 0.27518105 [Hz]
X_sweep        = 4.50856628 [kHz]
Clipped       = FALSE
Mod_return     = 1
Scans          = 32
Total_scans   = 32

X_90_width    = 9.5 [us]
X_90_time     = 3.6339712 [s]
X_angle       = 45 [deg]
X_pulse       = 4.75 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
Phase_preset  = 3 [us]
Recvr_gain    = 24
Relaxation_delay = 1 [s]
Substanc_time = 2 [us]
  
```



Anexo experimental C.10. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo III.

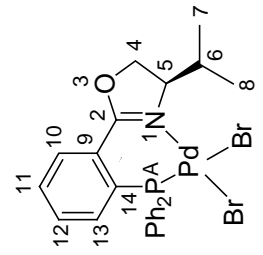
X : parts per Million : 1H



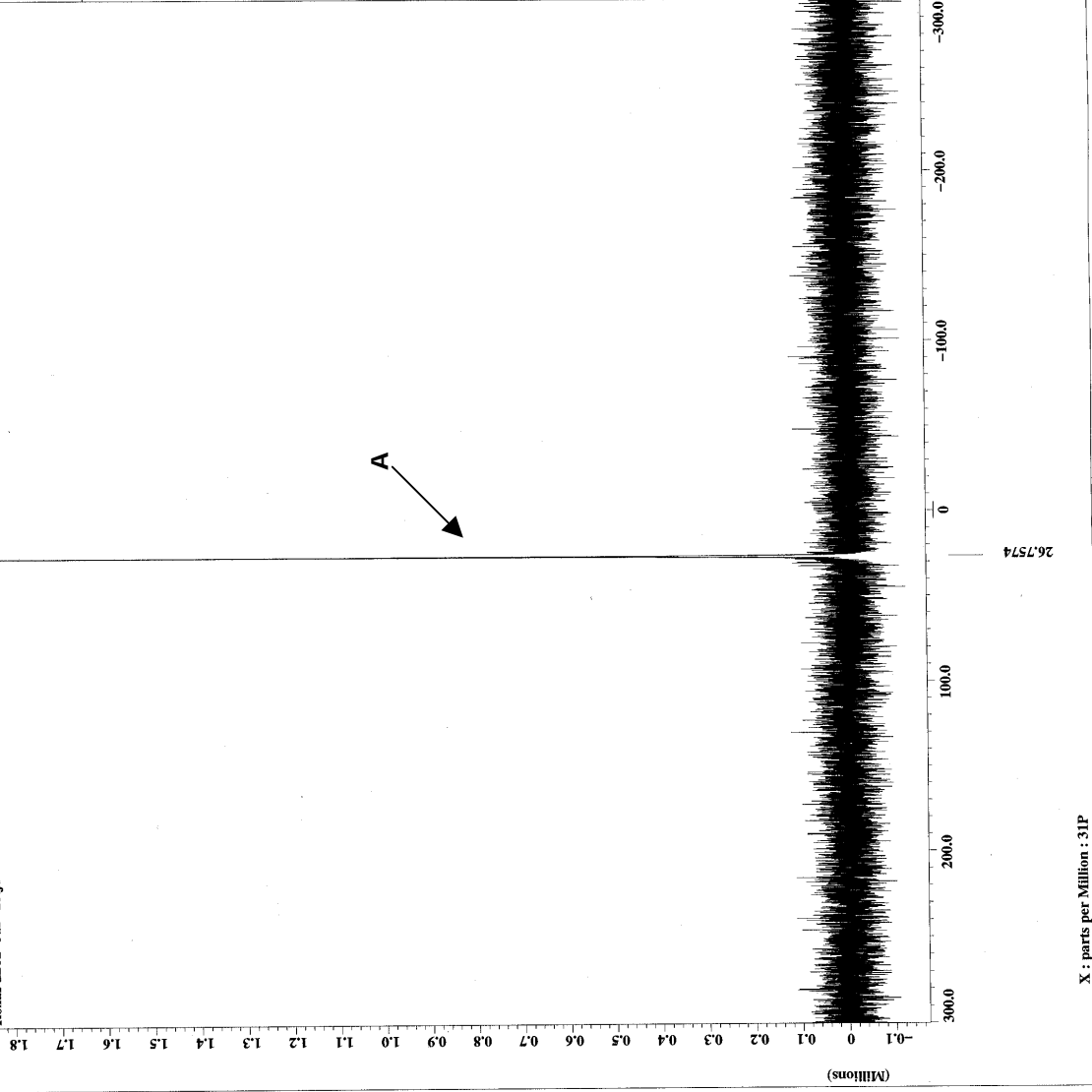
RoxaPdBr2-31P-23.jdf

(Millions)

=====  
RoxaPdBr2-31P-23.jdf  
Acqbr2 = Cabrcr2  
Experiment = single\_pulse\_dec  
Sample\_id = Laura  
Solvent = CHLOROFORM-D  
Creation\_time = 27-JUN-2008 05:33:45  
Revision\_time = 8-SEP-2008 13:43:45  
Current\_time = 8-SEP-2008 13:43:53  
=====  
Comment = Single Pulse with BrO  
Data\_format = 1D COMPLEX  
Data\_size = 32768  
Dim\_title = 31P  
Dim\_units = [ppm]  
Dimensions = X  
Site = Eclipse+ 300  
Spectrometer = DELTA\_MM  
=====  
Field\_strength = 7.0586013[T] (300[MHZ]  
X\_acq\_duration = 0.3833856[s]  
X\_domain = 31P  
X\_freq = 121.65655406[MHZ]  
X\_offset = 0[ppm]  
X\_points = 32768  
X\_prescans = 4  
X\_resolution = 2.60834001[Hz]  
X\_sweep = 85.47008547[MHZ]  
Irr\_domain = 1H  
Irr\_freq = 300.52965592[MHZ]  
Irr\_offset = 5[ppm]  
Mod\_return = TRUE  
Scans = 1  
Total\_scans = 139  
=====  
X\_90\_width = 11.5[us]  
X\_acq\_time = 0.3833856[s]  
X\_angle = 30[deg]  
X\_pulse = 3.8333333[us]  
Initial\_wait = 1[s]  
Purge\_delay = 26[us]  
Relaxation\_delay = 1[s]  
Temp\_get = 19.5[dc]  
Unblank\_time = 2[us]  
=====



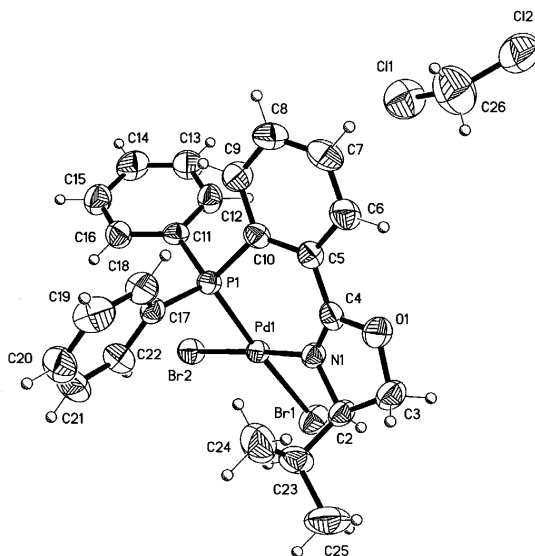
III



X : parts per Million : 31P

Anexo experimental C.11. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del complejo III.

**Tabla anexo experimental C.11.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **III**.



Fórmula empírica (Suma con disolvente)	$C_{25} H_{26} Br_2 Cl_2 N O P Pd$	
Peso molecular	724.56	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P 2_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10.283(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 12.951(1) \text{ \AA}$	$\beta = 112.013(1)^\circ$
	$c = 10.932(1) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1349.8(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	$1.783 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$3.924 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	712	
Tamaño cristal/color /forma	0.204 x 0.174 x 0.166 mm /anaranjado / block	
Rango a theta	2.14 to 25.36°	
Rangos de índice	$-12 \leq h \leq 12, -15 \leq k \leq 15, -13 \leq l \leq 13$	
Reflexiones colectadas	14849	
Reflexiones independientes	4932 [ $R(\text{int}) = 0.0318$ ]	
Compleción a theta = 25.36°	99.7 %	
Difractómetro utilizado	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión de max. y min.	0.5239 and 0.4043	



Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$
Datos/restricciones/parámetros	4928 / 1 / 298
Bondad del ajuste sobre $F^2$	0.984
Indices $R$ finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0269$ , $wR2 = 0.0559$
Indices $R$ (para todos los datos)	$R1 = 0.0296$ , $wR2 = 0.0568$
Parámetro de estructura absoluta	0.034(6)
Mayor diferencia pico-valle	0.600 y -0.241 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental C.12.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para **CompPd-III**.  $U(\text{eq})$  viene definido como un tercio del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	7050(1)	4755(1)	-36(1)	31(1)
Br(1)	5207(1)	5251(1)	-2217(1)	51(1)
Br(2)	8068(1)	3593(1)	-1158(1)	43(1)
P(1)	8568(1)	4199(1)	1894(1)	32(1)
O(1)	5655(3)	6614(2)	2404(3)	49(1)
N(1)	6362(3)	5824(3)	965(3)	34(1)
C(2)	5841(4)	6845(3)	346(4)	40(1)
C(3)	5203(5)	7293(4)	1277(4)	48(1)
C(4)	6307(4)	5814(3)	2114(4)	37(1)
C(5)	6879(4)	5051(3)	3170(4)	35(1)
C(6)	6495(5)	5143(4)	4273(4)	50(1)
C(7)	7084(5)	4528(4)	5356(5)	54(1)
C(8)	8061(5)	3793(4)	5384(4)	50(1)
C(9)	8451(5)	3676(4)	4315(4)	47(1)
C(10)	7870(4)	4318(3)	3194(4)	36(1)
C(11)	9049(4)	2834(3)	1963(4)	34(1)
C(12)	8070(5)	2107(4)	1950(5)	44(1)
C(13)	8367(5)	1066(4)	1958(5)	54(1)
C(14)	9659(6)	762(4)	1987(5)	57(1)
C(15)	10641(5)	1481(4)	2000(5)	54(1)
C(16)	10334(5)	2513(4)	1969(4)	45(1)
C(17)	10155(4)	4970(3)	2454(4)	35(1)

C(18)	10760(5)	5334(4)	3716(4)	50(1)
C(19)	11956(6)	5939(4)	4066(5)	64(2)
C(20)	12527(6)	6192(4)	3149(6)	63(2)
C(21)	11928(6)	5839(4)	1892(6)	62(1)
C(22)	10747(5)	5234(4)	1541(5)	48(1)
C(23)	6973(6)	7478(4)	142(5)	55(1)
C(24)	8218(6)	7704(5)	1407(7)	83(2)
C(25)	6349(8)	8466(4)	-587(7)	84(2)
C(26)	3776(8)	3405(6)	5036(8)	105(2)
Cl(1)	4253(2)	2507(2)	4091(2)	90(1)
Cl(2)	2308(2)	3082(2)	5324(2)	105(1)

**Tabla anexo experimental C.13.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **ComPd-III**.

Pd(1)-N(1)	2.048(3)	C(8)-C(9)	1.379(6)
Pd(1)-P(1)	2.223(1)	C(9)-C(10)	1.414(6)
Pd(1)-Br(2)	2.414(1)	C(11)-C(12)	1.375(6)
Pd(1)-Br(1)	2.511(1)	C(11)-C(16)	1.383(6)
P(1)-C(17)	1.813(4)	C(12)-C(13)	1.381(7)
P(1)-C(10)	1.823(4)	C(13)-C(14)	1.375(7)
P(1)-C(11)	1.829(4)	C(14)-C(15)	1.369(7)
O(1)-C(4)	1.335(5)	C(15)-C(16)	1.370(7)
O(1)-C(3)	1.441(5)	C(17)-C(18)	1.368(6)
N(1)-C(4)	1.279(5)	C(17)-C(22)	1.392(6)
N(1)-C(2)	1.491(5)	C(18)-C(19)	1.386(7)
C(2)-C(23)	1.507(6)	C(19)-C(20)	1.378(7)
C(2)-C(3)	1.517(6)	C(20)-C(21)	1.358(8)
C(4)-C(5)	1.465(6)	C(21)-C(22)	1.374(7)
C(5)-C(10)	1.385(6)	C(23)-C(25)	1.517(7)
C(5)-C(6)	1.408(6)	C(23)-C(24)	1.520(8)
C(6)-C(7)	1.366(7)	C(26)-Cl(2)	1.706(7)
C(7)-C(8)	1.375(7)	C(26)-Cl(1)	1.744(7)
N(1)-Pd(1)-P(1)	88.40(9)	N(1)-Pd(1)-Br(2)	174.42(9)

P(1)-Pd(1)-Br(2)	89.79(3)	C(7)-C(8)-C(9)	119.9(4)
N(1)-Pd(1)-Br(1)	92.61(9)	C(8)-C(9)-C(10)	120.5(4)
P(1)-Pd(1)-Br(1)	175.06(3)	C(5)-C(10)-C(9)	119.2(4)
Br(2)-Pd(1)-Br(1)	89.645(19)	C(5)-C(10)-P(1)	123.0(3)
C(17)-P(1)-C(10)	104.95(19)	C(9)-C(10)-P(1)	117.6(3)
C(17)-P(1)-C(11)	108.85(19)	C(12)-C(11)-C(16)	119.3(4)
C(10)-P(1)-C(11)	103.26(19)	C(12)-C(11)-P(1)	118.4(3)
C(17)-P(1)-Pd(1)	111.38(14)	C(16)-C(11)-P(1)	122.3(3)
C(10)-P(1)-Pd(1)	111.79(14)	C(11)-C(12)-C(13)	120.6(4)
C(11)-P(1)-Pd(1)	115.80(14)	C(14)-C(13)-C(12)	119.3(5)
C(4)-O(1)-C(3)	107.5(3)	C(15)-C(14)-C(13)	120.5(5)
C(4)-N(1)-C(2)	108.3(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120.0(5)
C(4)-N(1)-Pd(1)	132.0(3)	C(15)-C(16)-C(11)	120.3(5)
C(2)-N(1)-Pd(1)	119.7(2)	C(18)-C(17)-C(22)	118.9(4)
N(1)-C(2)-C(23)	112.5(3)	C(18)-C(17)-P(1)	122.8(3)
N(1)-C(2)-C(3)	102.0(3)	C(22)-C(17)-P(1)	118.3(3)
C(23)-C(2)-C(3)	116.4(4)	C(17)-C(18)-C(19)	119.6(5)
O(1)-C(3)-C(2)	105.0(3)	C(20)-C(19)-C(18)	120.7(5)
N(1)-C(4)-O(1)	115.8(4)	C(21)-C(20)-C(19)	120.1(5)
N(1)-C(4)-C(5)	128.9(4)	C(20)-C(21)-C(22)	119.5(5)
O(1)-C(4)-C(5)	115.2(4)	C(21)-C(22)-C(17)	121.2(5)
C(10)-C(5)-C(6)	118.8(4)	C(2)-C(23)-C(25)	109.8(4)
C(10)-C(5)-C(4)	123.6(4)	C(2)-C(23)-C(24)	113.8(4)
C(6)-C(5)-C(4)	117.3(4)	C(25)-C(23)-C(24)	111.2(5)
C(7)-C(6)-C(5)	121.2(4)	Cl(2)-C(26)-Cl(1)	114.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)	120.4(4)		

**Tabla anexo experimental C.14.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **ComPd-III**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [ h^2 a^*^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$ .

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Pd(1)	35(1)	29(1)	31(1)	-1(1)	15(1)	1(1)
Br(1)	54(1)	56(1)	36(1)	0(1)	10(1)	11(1)

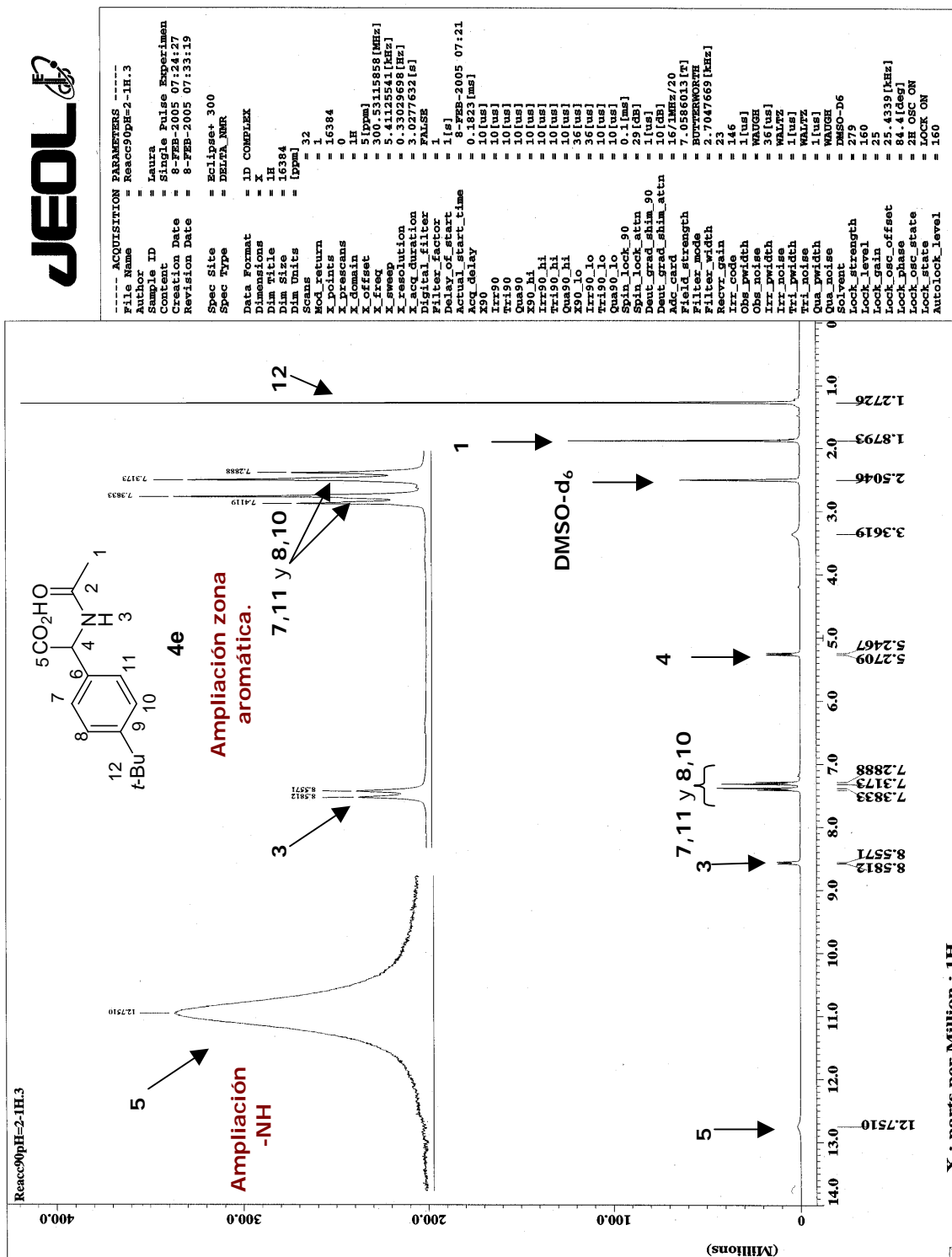
Br(2)	54(1)	40(1)	41(1)	-4(1)	26(1)	4(1)
P(1)	35(1)	30(1)	33(1)	0(1)	15(1)	2(1)
O(1)	60(2)	39(2)	57(2)	-1(2)	33(2)	15(2)
N(1)	33(2)	31(2)	37(2)	0(2)	14(2)	3(2)
C(2)	43(3)	34(2)	42(2)	4(2)	17(2)	11(2)
C(3)	53(3)	42(3)	50(3)	6(2)	21(2)	14(2)
C(4)	34(2)	33(2)	49(3)	-6(2)	21(2)	-4(2)
C(5)	38(2)	32(2)	39(2)	-5(2)	18(2)	-2(2)
C(6)	61(3)	47(3)	52(3)	-1(2)	34(2)	8(2)
C(7)	67(3)	65(4)	38(2)	-5(2)	30(2)	-8(3)
C(8)	64(3)	50(3)	39(2)	7(2)	22(2)	1(3)
C(9)	51(3)	48(3)	42(2)	-1(2)	18(2)	5(2)
C(10)	38(2)	32(2)	39(2)	-2(2)	18(2)	-4(2)
C(11)	45(3)	28(2)	33(2)	2(2)	18(2)	5(2)
C(12)	38(2)	38(3)	58(3)	-4(2)	19(2)	0(2)
C(13)	57(3)	36(3)	70(3)	0(2)	25(3)	-5(2)
C(14)	73(4)	32(3)	67(3)	-1(2)	28(3)	11(3)
C(15)	50(3)	56(3)	59(3)	2(3)	22(3)	12(3)
C(16)	44(3)	38(3)	57(3)	2(2)	25(2)	5(2)
C(17)	33(2)	29(3)	42(2)	1(2)	12(2)	2(2)
C(18)	47(3)	55(3)	41(2)	-4(2)	11(2)	-6(2)
C(19)	71(4)	53(3)	54(3)	-7(3)	6(3)	-11(3)
C(20)	51(3)	43(3)	91(4)	-3(3)	23(3)	-16(2)
C(21)	61(3)	52(3)	83(4)	-2(3)	38(3)	-18(3)
C(22)	53(3)	48(3)	50(3)	-4(2)	26(2)	-7(2)
C(23)	77(4)	33(3)	72(3)	4(2)	48(3)	3(3)
C(24)	65(4)	64(4)	128(6)	6(4)	47(4)	-10(3)
C(25)	130(6)	45(3)	97(5)	21(3)	66(4)	11(4)
C(26)	111(6)	98(6)	124(6)	-21(5)	65(5)	-11(5)
Cl(1)	97(1)	88(1)	82(1)	-4(1)	32(1)	1(1)
Cl(2)	93(1)	138(2)	76(1)	24(1)	24(1)	33(1)

---

**Tabla anexo experimental C.15.** Coordenadas de hidrógeno (  $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **CompD-III**.

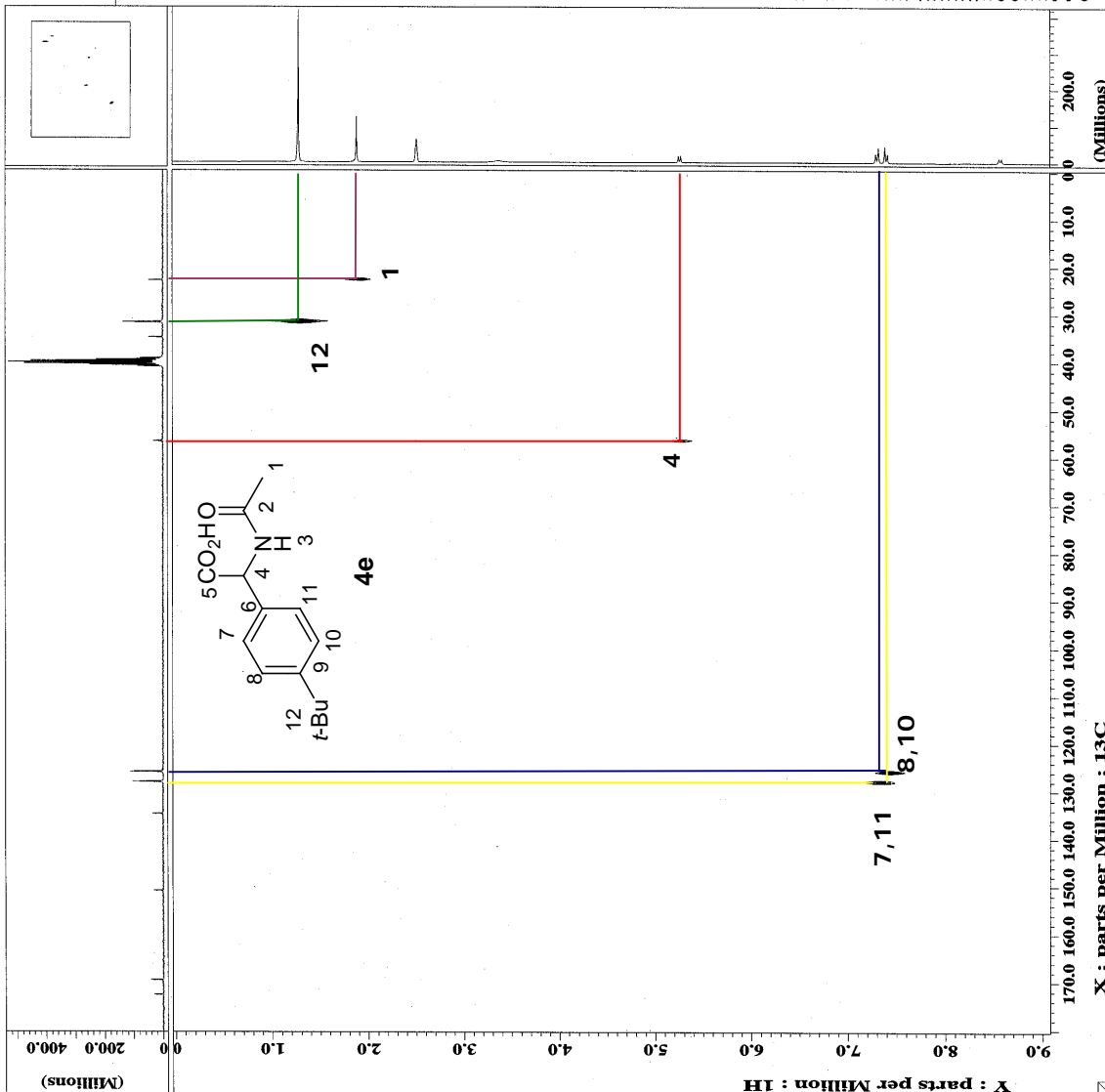
	x	y	z	U(eq)
H(2)	5088	6728	-514	48
H(3A)	5538	7990	1534	57
H(3B)	4188	7305	863	57
H(6)	5828	5631	4264	59
H(7)	6823	4606	6078	65
H(8)	8457	3376	6124	60
H(9)	9100	3172	4331	56
H(12)	7200	2317	1936	53
H(13)	7700	577	1944	65
H(14)	9869	63	1999	68
H(15)	11516	1269	2029	65
H(16)	10992	2999	1953	54
H(18)	10371	5176	4336	59
H(19)	12377	6177	4928	77
H(20)	13324	6605	3392	75
H(21)	12315	6005	1273	75
H(22)	10335	4996	677	58
H(23)	7324	7077	-430	66
H(24A)	8607	7067	1836	124
H(24B)	7916	8115	1982	124
H(24C)	8919	8075	1200	124
H(25A)	5575	8301	-1387	126
H(25B)	7051	8831	-797	126
H(25C)	6026	8891	-39	126
H(26A)	4551	3486	5877	126
H(26B)	3622	4067	4589	126

### III. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de un *N*-acetil- $\alpha$ -(4-*t*-butilfenil)glicina con un complejo de paladio quiral.



Anexo experimental C.12. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 4e.





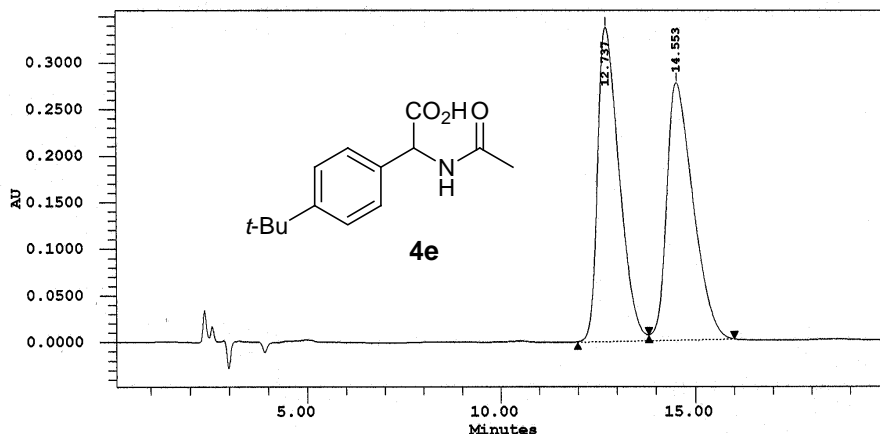
Anexo experimental C.14. Espectro bidimensional HETCOR (<sup>13</sup>C-1H) del compuesto 4e.



Proyecto: dosmilseis  
 Fecha adquisición: 02/14/06 01:22:52 PM  
 Metodo adquisición: quiral  
 Fecha procesamiento: 02/14/06 06:17:04 PM  
 Metodo de adquisición: quiral

Nombre de la muestra: 5ac  
 Tipo de muestra: Unknown  
 Longitud de onda del cromatograma PDA 228.0 nm

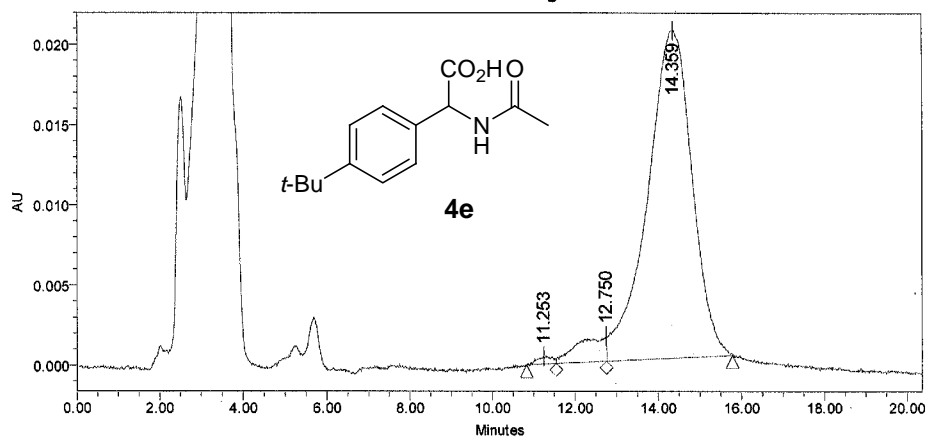
Analizó: Carmen Márquez



Peak Results

#	Name	Ret Time (min)	Area (uV*sec)	% Area	Int Type
1		12.737	12972800	49.94	BV
2		14.553	13003822	50.06	VB

Auto-Scaled Chromatogram



SampleName reacción 90 4aaa; Vial 1; Injection 4; Channel W2996; Date Acquired 28/11/2005 09:34:52 p.m.

Peak Results

Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	11.253	12036	0.75	bv
2	12.750	77375	4.82	vv
3	14.359	1514891	94.43	vB

Complejo: (S)-BINAPPd<sub>2</sub> con 150mg /L<sub>0</sub>r ⇒ ee = 89.61 ~ 90%

Anexo experimental C.15. HPLC's del compuesto **4e** racémico y quiral respectivamente, después de haber sido derivatizados en la forma de éster en un sistema: H<sub>2</sub>O/EtOH/Py/EtCF.

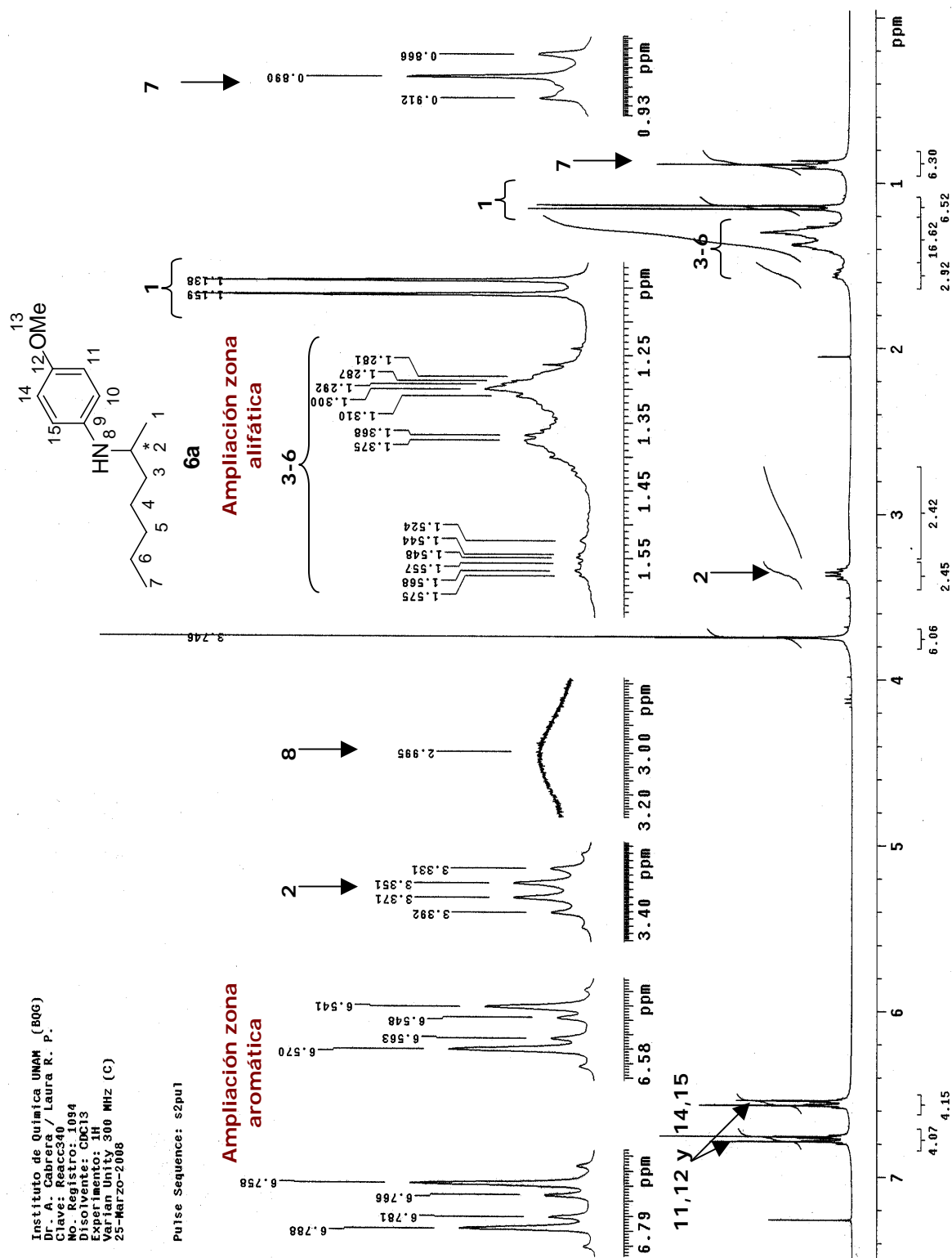
# ANEXO EXPERIMENTAL D.

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO VI.

## AMINACION REDUCTIVA ASIMETRICA DIRECTA (DARA) DE COMPUESTOS CARBONILICOS CATALIZADA CON COMPLEJOS DE Pd QUIRALES.

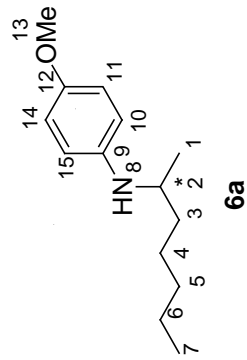
Compuesto 6a.....	AE-62
Compuesto 6g.....	AE-65
Compuesto 6q.....	AE-69
Compuesto 6r.....	AE-77
Compuesto 7.....	AE-80
Compuesto 8a.....	AE-82
Compuesto 9.....	AE-85
Compuesto 10c.....	AE-88
Compuesto 11a.....	AE-91
Compuesto 11d.....	AE-97
Compuesto 12b.....	AE-100
Compuesto 13a.....	AE-103

I. DARA de cetonas alifáticas: RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC o CG-EM (IE) de tres aminas quirales.



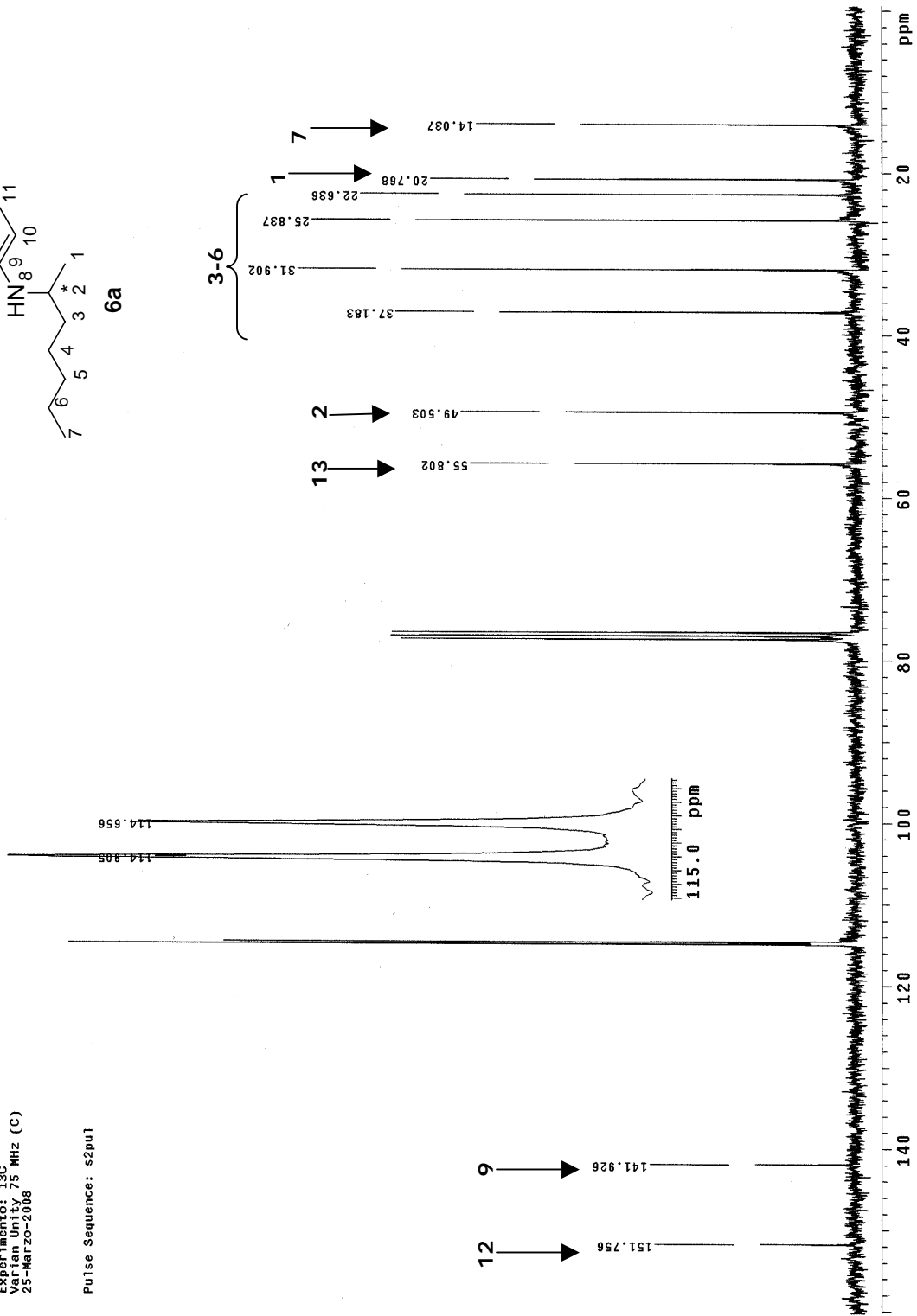
Anexo experimental D.1. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 6a.

Instituto de Química UNAM (BQI)  
Dr. A. Cabrera / Laura R. P.  
Clave: Reacc340  
No. Registro: 1094  
Disolvente: CDCl3  
Experimento: ISC  
Varian Unity, 75 MHz (C)  
23-Marzo-2008



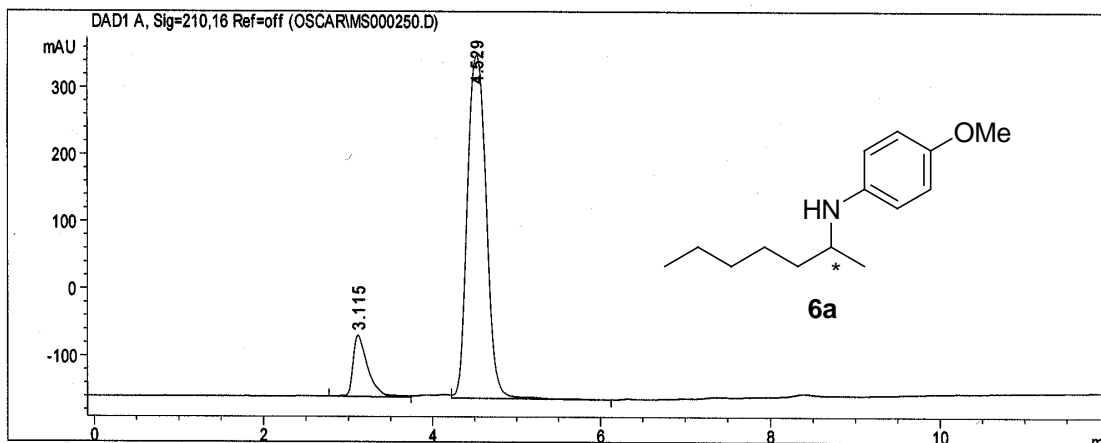
Pulse Sequence: s2pu1

11,14 y 10,15



Anexo experimental D.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 6a.

Reacc340  
080616-coa-01



Data File C:\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000250.D Sample Name: Reacc340  
HPLC IQ 19/06/08 10:23:33 AM carmen  
Chiralcel OD 25x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 95/5  
flujo 1 ml/min  
UV 210

=====  
Injection Date : 18/06/08 3:48:25 PM  
Sample Name : Reacc340 Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 18/06/08 3:38:29 PM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 19/06/08 10:08:54 AM by carmen  
(modified after loading)

=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

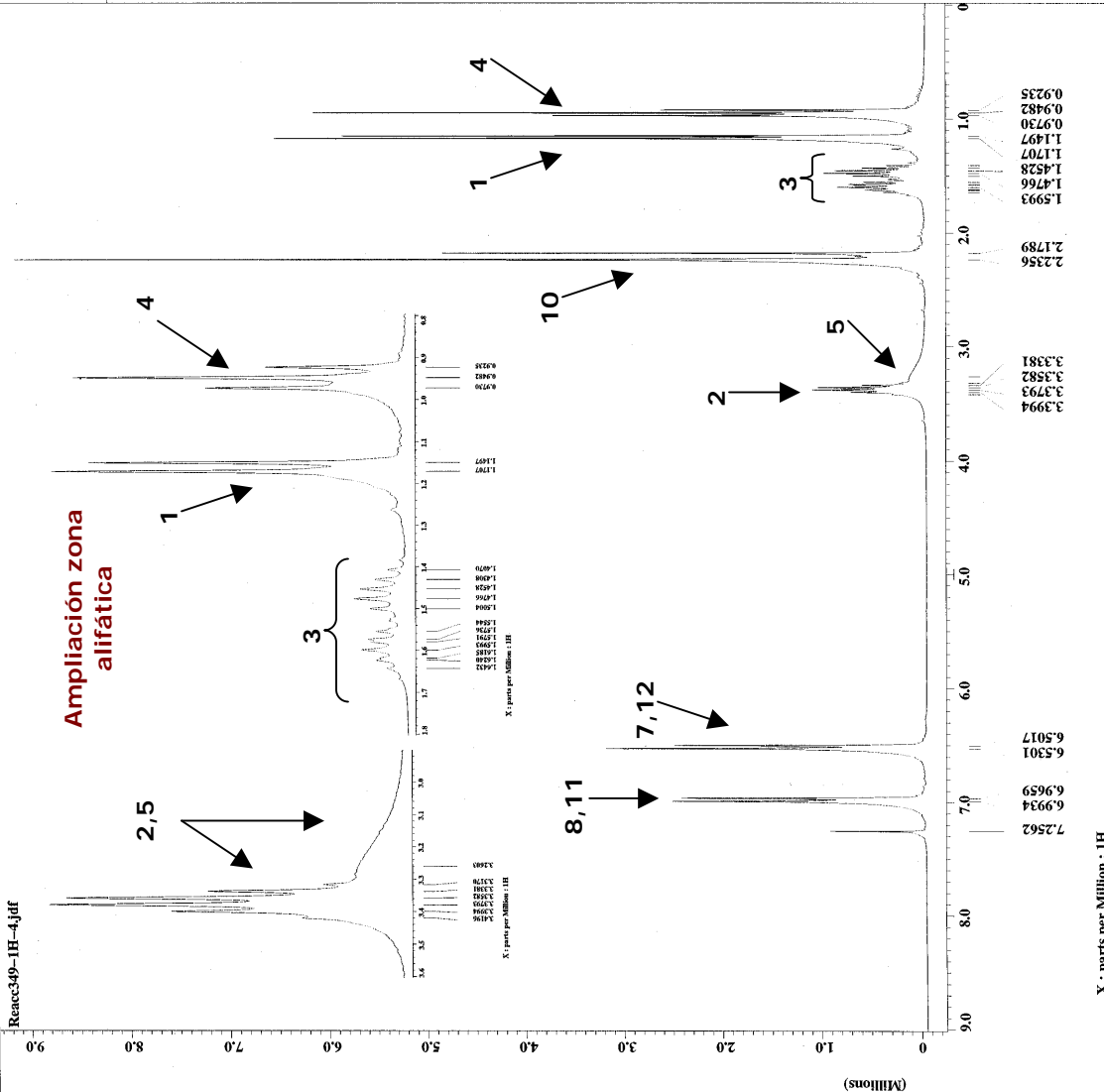
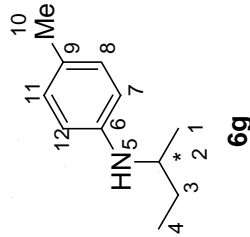
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.115	BV	0.1834	1095.69629	91.72173	12.0154
2	4.529	VP	0.2551	8023.39697	511.09534	87.9846
Totals :				9119.09326	602.81706	

% cc = 75.96

Anexo experimental D.3. HPLC del compuesto 6a.



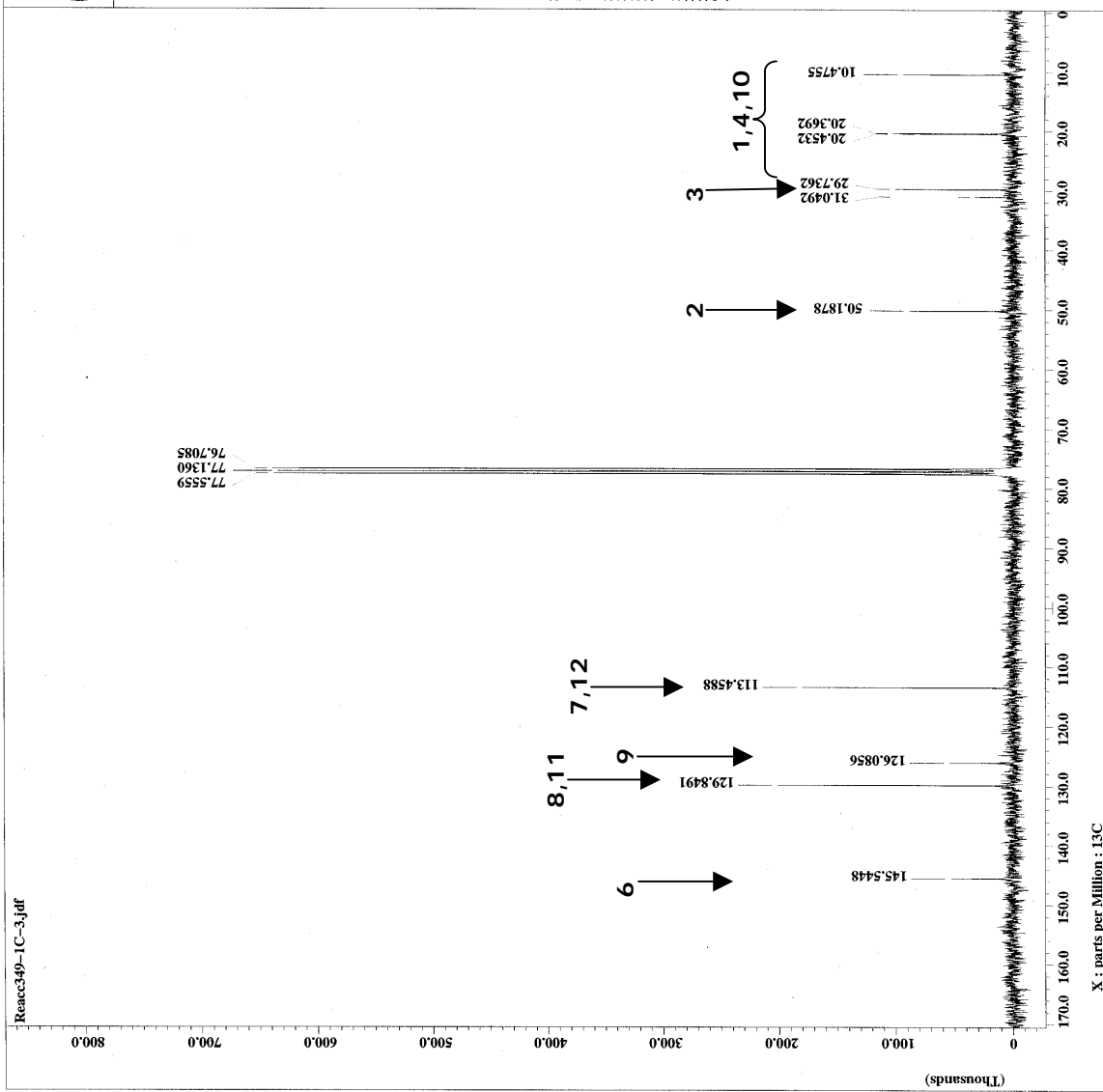
Reacc349-1H-4.jdf  
Cabrera  
single\_pulse.exp  
Laura  
CHLOROFORM-D  
22-JAN-2008 15:47:34  
4-APR-2008 08:40:51  
4-APR-2008 08:44:17  
Single Pulse Experime  
1D COMPLEX  
16384  
1H  
[ppm]  
Kolsing+ 300  
DELTA\_NMR  
7.0586013 [T] (300 MHz)  
3.6339712 [s]  
1H  
50.5296552 [MHz]  
16384  
0  
0.27518105 [Hz]  
4.50856628 [kHz]  
FALSE  
1  
2  
32  
9.5 [us]  
3.6339712 [s]  
45 [deg]  
4.75 [us]  
1 [s]  
3 [us]  
19  
4 [s]  
18 [dc]  
2 [us]



Anexo experimental D.4. Espectro de RMN-1H del compuesto 6g.



Reacc349-1C-3.jdf

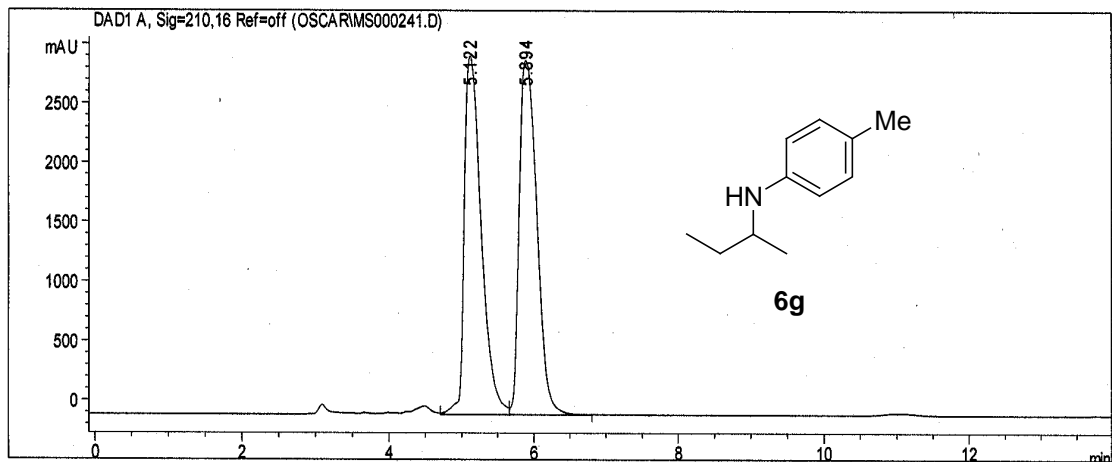


```

Filename = Reacc349-1C-3.jdf
Author = Cabrera
Experiment = Single_pulse_dec
ProcId = 1
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 22-JAN-2008 17:03:17
Revision_time = 4-APR-2008 09:47:27
Current_time = 4-APR-2008 09:47:41
Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = ID COMPLEX
Date_1 = 27/68
Date_2 = 13/0
Dim title =
Dim units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR
Field_strength = 7.0586013[F] (300[Mhz]
P1 = 13.0
P2 = 17.34272[S]
X_freq = 75.56823426[MEHz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MEHz]
Irr_domain = 300.52965592[MEHz]
Irr_offset = 51[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 1563
X_90_width = 11.3[us]
X_90_time = 1.7334272[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 20[DC]
Undrunk_time = 2[us]
  
```

Anexo experimental D.5. Espectro de RMN - <sup>13</sup>C del compuesto 6g.

Reacc349 rac  
080617-coa07



Data File C:\HPCHEM\1\DATA\OSCARMS000241.D Sample Name: Reacc331rac  
HPLC IQ 09/09/08 5:50:01 PM carmen  
Chiralcel OD 25x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 95/5  
flujo 1 ml/min  
UV 254

=====  
Injection Date : 09/09/08 12:24:12 PM  
Sample Name : Reacc349rac Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 10/09/08 9:44:12 AM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 10/09/08 9:02:34 AM by carmen  
(modified after loading)

=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.122	VV	0.2500	4.91991e4	3021.12646	49.2589
2	5.894	VV	0.2743	5.06794e4	2981.29468	50.7411
Totals :				9.98785e4	6002.42114	

Anexo experimental D.6. HPLC del compuesto **6g** racémico.

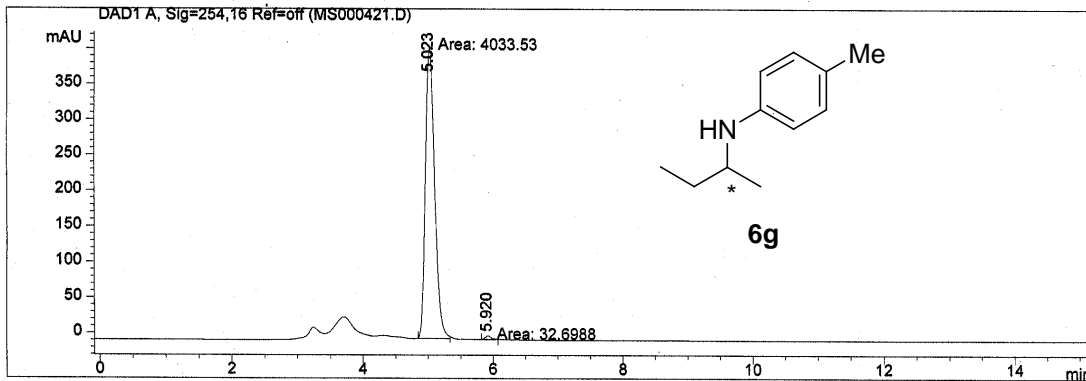


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\MS000421.D  
080825-coa-07

Sample Name: Reacc\_431F24  
Reacc349

Chiralcel OD 100 5 250x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 95/5  
flujo 1 ml/min  
UV 254 nm

=====  
Injection Date : 11/09/08 12:13:20 PM  
Sample Name : Reacc349 Vial : 1  
Acq. Operator : 428  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 11/09/08 11:09:31 AM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 08/09/08 7:24:29 PM by carmen  
para Le legadec  
=====



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.023	MM	0.1634	4033.52783	411.43063	99.1958
2	5.920	MM	0.1086	32.69881	5.01843	0.8042

Totals : 4066.22664 416.44907

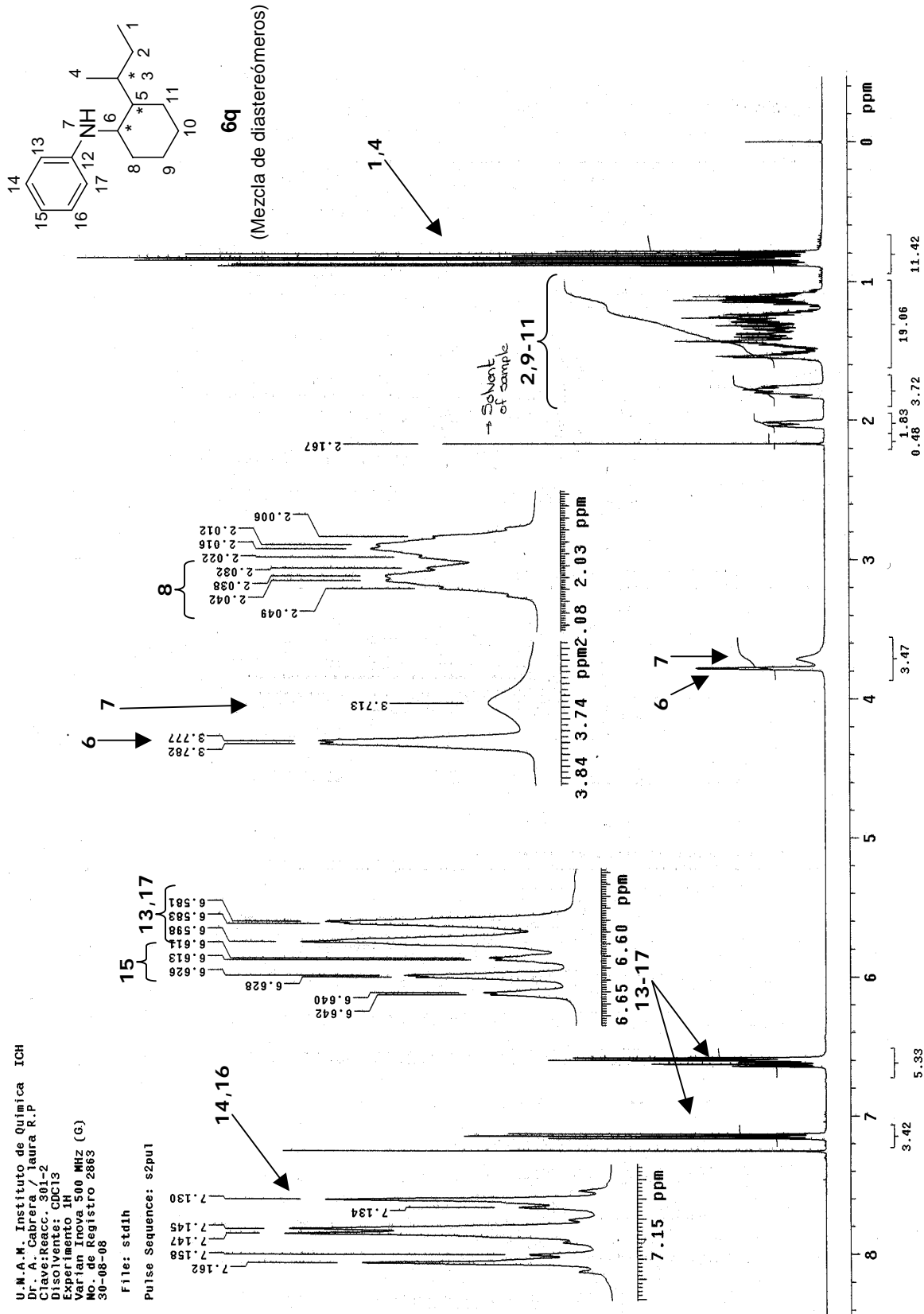
=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

Anexo experimental D.7. HPLC del compuesto **6g** quiral.

U.M.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera / Iaura R.P.  
 Clave: Reacc. 301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: 14  
 Fecha: 30-08-08  
 No. de Registro: 2863

File: std1h

Pulse Sequence: s2pu1

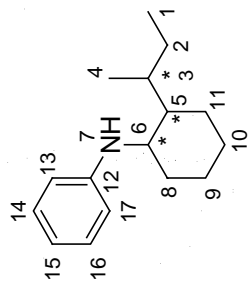


Anexo experimental D.8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **6q**.

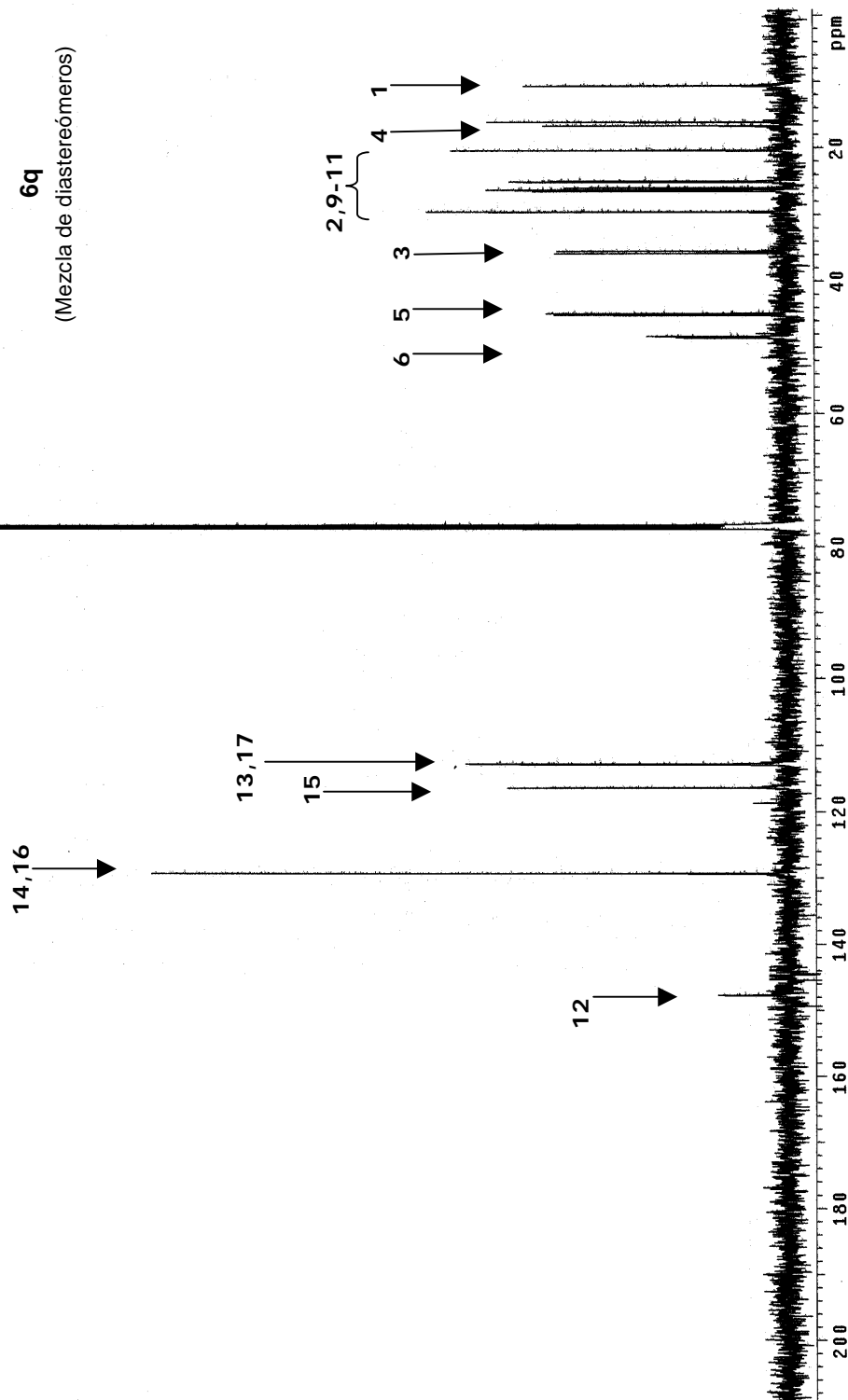
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
D. Carlos Castañeda R. P.  
Clave: Reg-301-2  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: 13C  
Varian Inova 125 MHz (G)  
No. de Registro 2863  
30-08-08

File: 13C

Pulse Sequence: s2pu1



**6q**  
(Mezcla de diastereómeros)

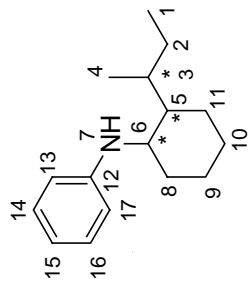


Anexo experimental D.9. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 6q.

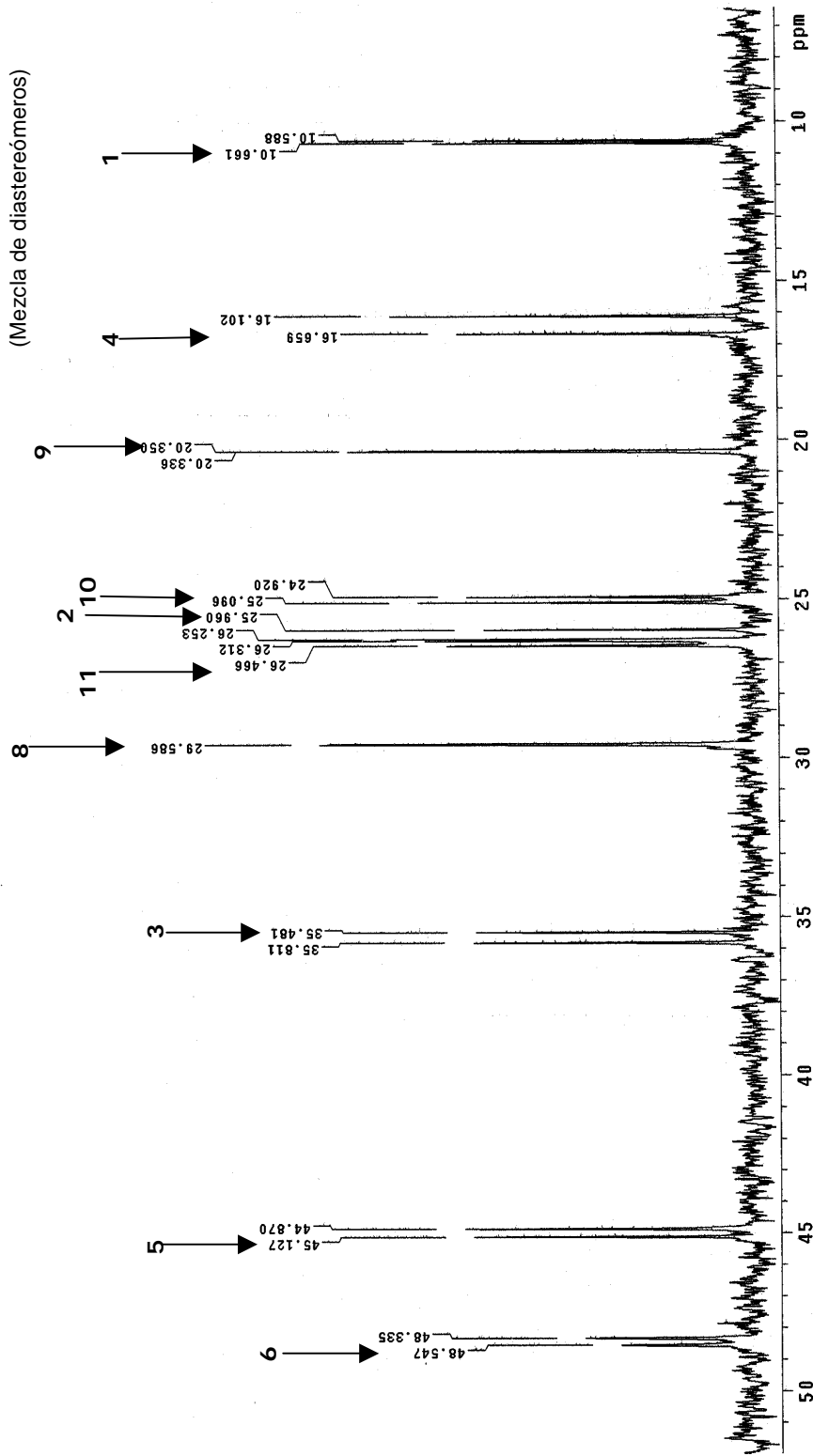
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera / Laura R.P.  
 Clave: Reacc. 301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: 13C  
 Varian Inova 125 MHz (G)  
 No. de Registro 2863  
 30-08-06

File: 13C

Pulse Sequence: s2pu1



**6q**  
 (Mezcla de diastereómeros)

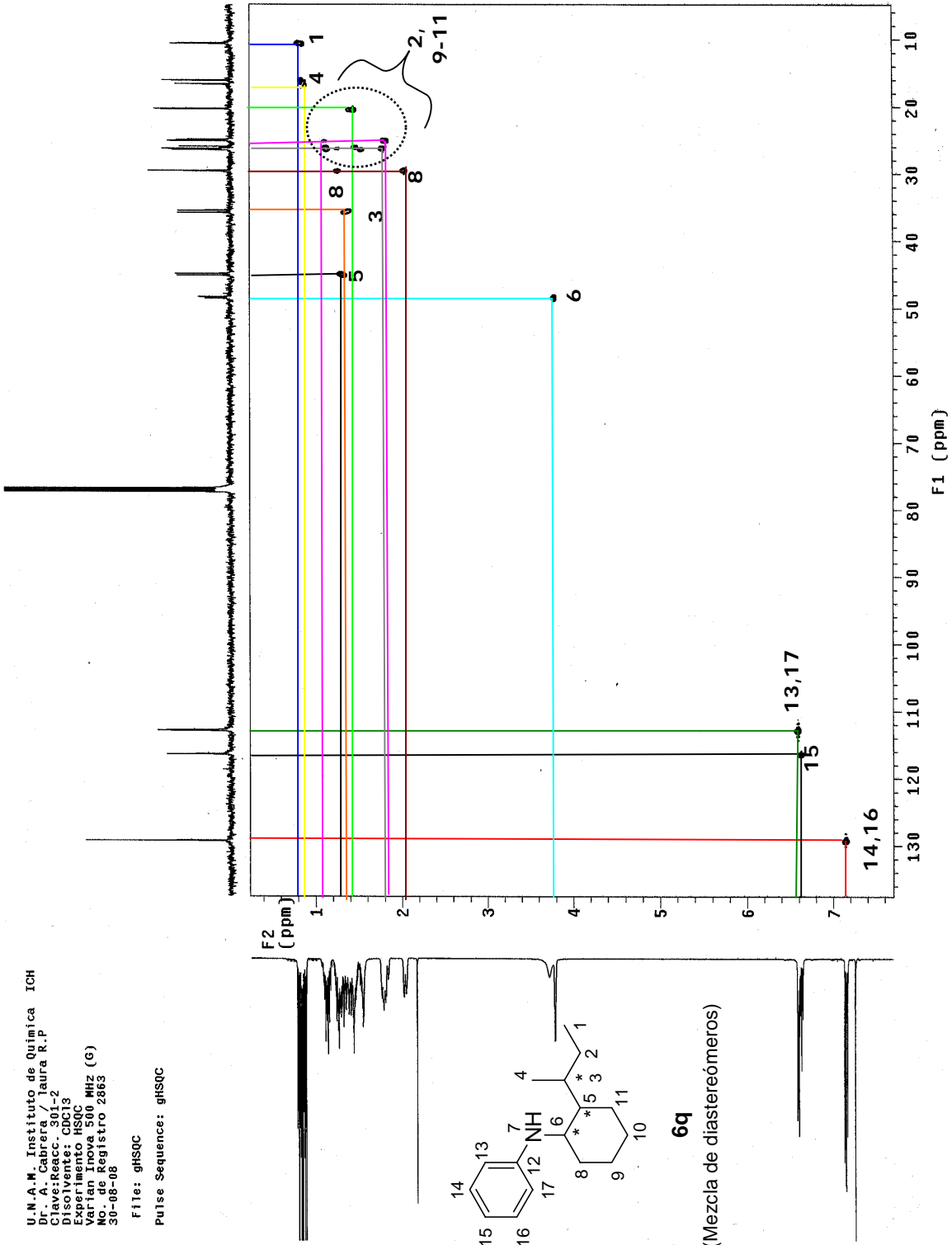


Anexo experimental D.10. Ampliación del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **6q** mostrando señalamientos de un solo diastereómero. Señales sin marcar corresponden al otro diastereómero.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Cd. Cuernavaca, Puebla R.P.  
 Clave: PQR-301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: HSQC  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de Registro 2863  
 30-08-08

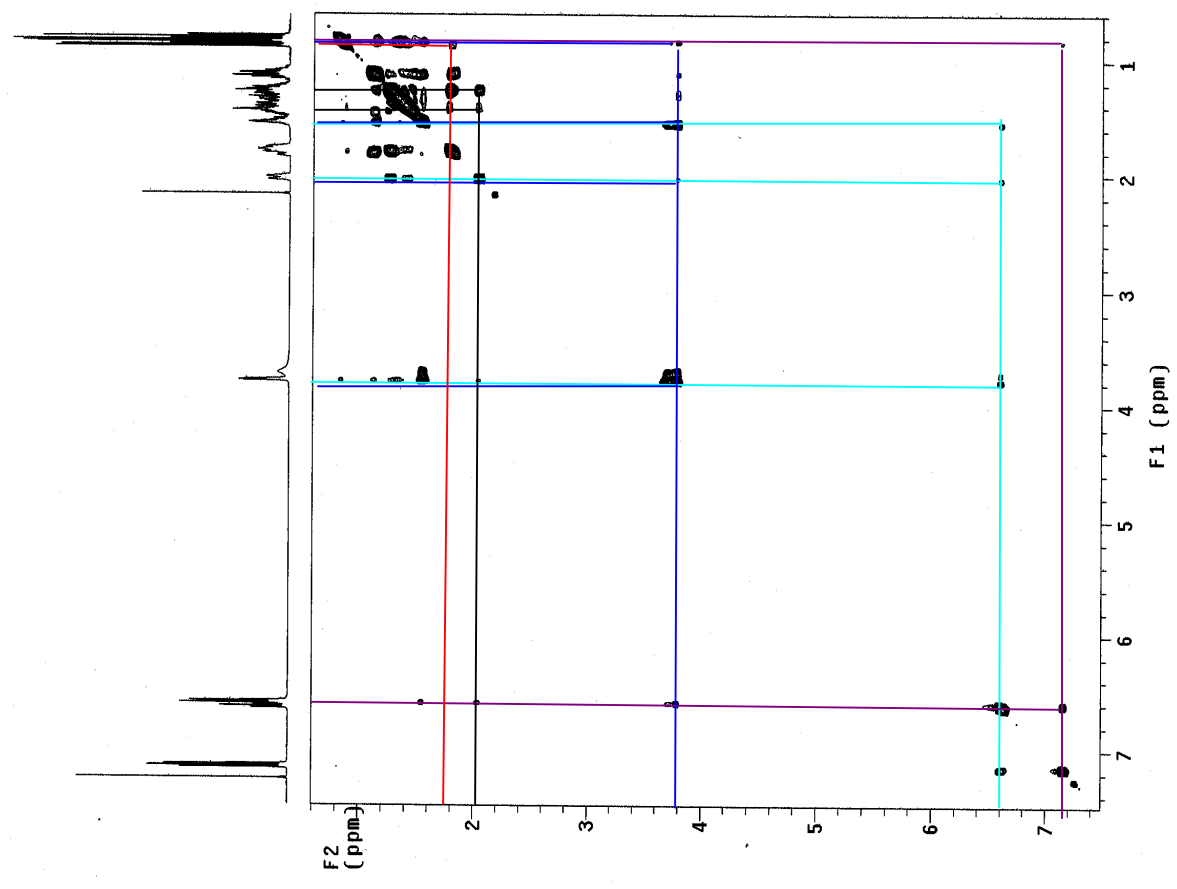
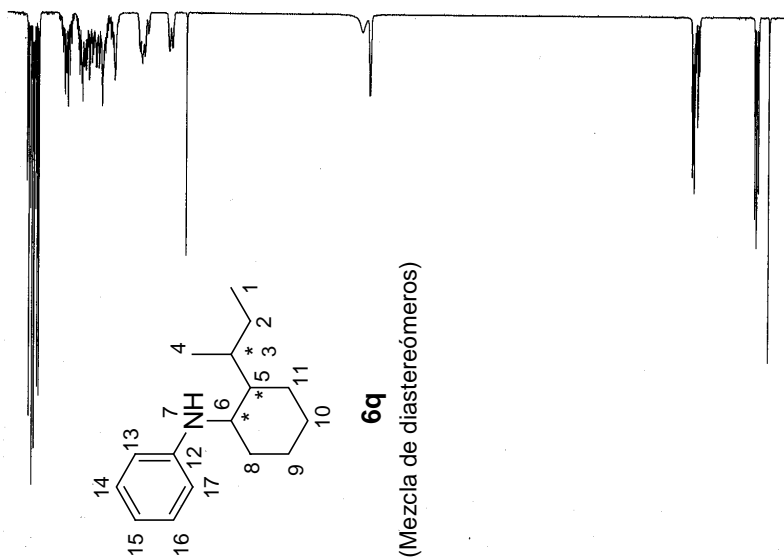
File: gHSQC

Pulse Sequence: gHSQC



Anexo experimental D.11. Espectro bidimensional HSQC (correlación <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H) del compuesto **6q** mostrando correlaciones de un solo diastereómero.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera  
 Clave: Reacc. 301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: NOESY  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de Registro 2863  
 30-08-08  
 Pulse Sequence: NOESY

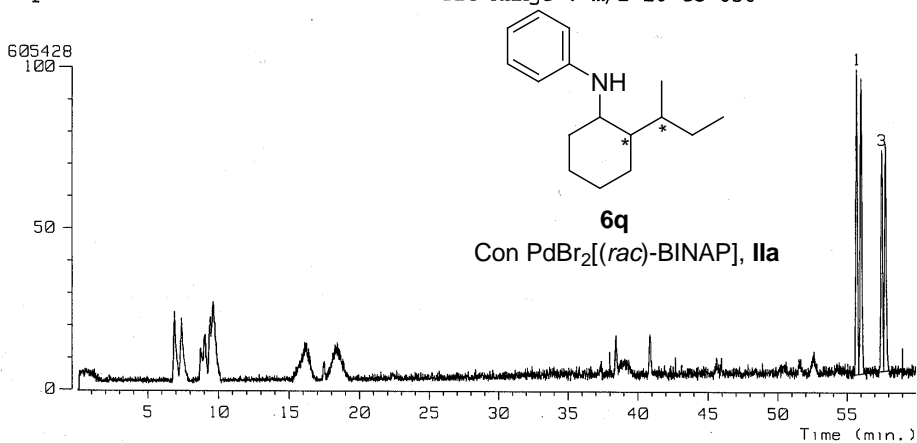


Anexo experimental D.12. Espectro bidimensional NOESY del compuesto **6q** mostrando Principales correlaciones de un solo diastereómero.

[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-091  
Sample: 1742 G Reacc 306 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion

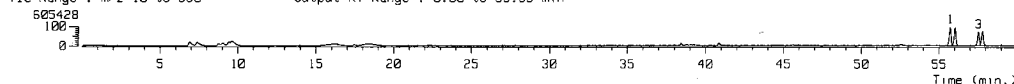
Date : 06-Aug-120 09:34  
Ion Mode : EI+  
TIC Range : m/z 10 to 650



No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	55.71	436.93	27.30	54.64	29.08	7.51	BV
2	56.05	457.54	28.59	52.97	28.19	8.11	VV
3	57.53	346.95	21.68	39.64	21.09	8.22	VV
4	57.79	358.96	22.43	40.68	21.64	8.29	VB

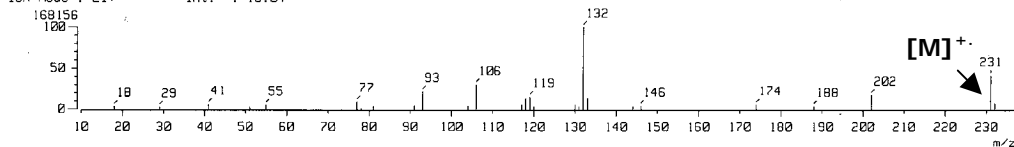
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-091 Date : 06-Aug-120 09:34  
Sample: 1742 G Reacc 306 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 650 Output RT Range : 0.00 to 59.99 min



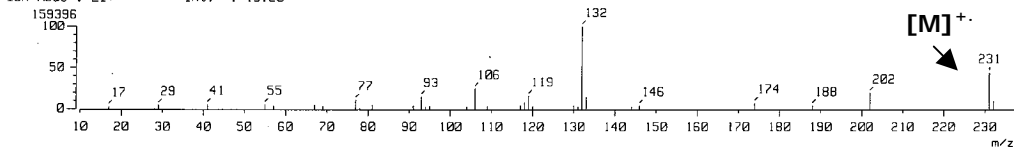
[ Mass Spectrum ]

RT : 55.71 min Scan# : 4325-4329-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 16.04



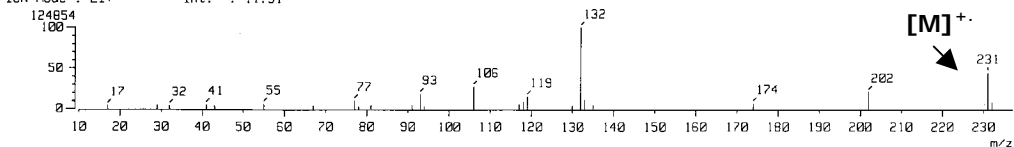
[ Mass Spectrum ]

RT : 56.05 min Scan# : 4351-4309-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 15.20



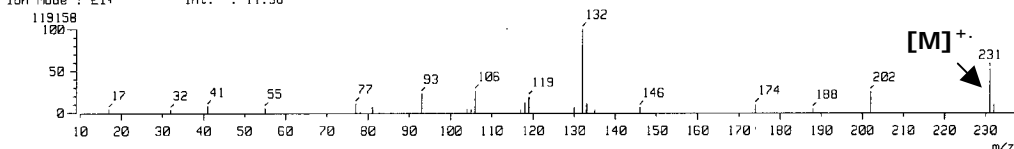
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.53 min Scan# : 4466-4309-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 11.91



[ Mass Spectrum ]

RT : 57.79 min Scan# : 4486-4309-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 11.36

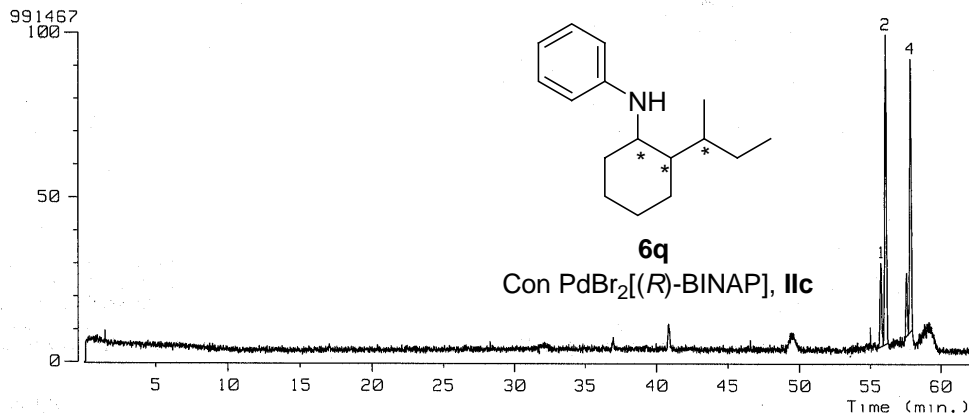


Anexo experimental D.13. Cromatograma de CG-EM del compuesto **6q** racémico.

[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-095  
Sample: 1747 G Reacc 301 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion

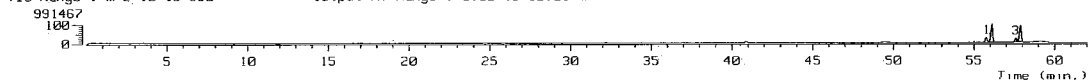
Date : 07-Aug-120 11:43  
Ion Mode : EI+  
TIC Range : m/z 10 to 650



No.	RT[min]	Area	Area%	Height	Height%	Width[sec]	INTEG
1	55.75	218.04	13.06	24.56	11.67	8.34	BV
2	56.10	714.49	42.79	89.17	42.38	7.52	VB
3	57.57	126.39	7.57	18.18	8.64	6.53	BV
4	57.86	611.02	36.59	78.51	37.31	7.31	VB

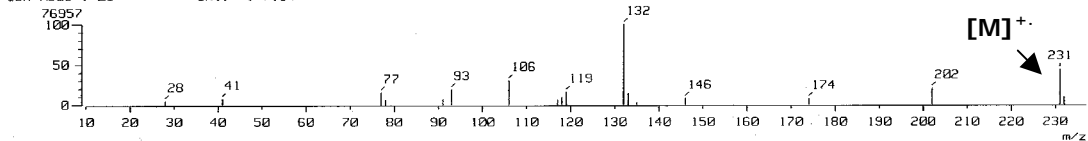
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-095 Date : 07-Aug-120 11:43  
Sample: 1747 G Reacc 301 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [M<sup>+</sup>-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 650 Output RT Range : 0.00 to 62.01 min



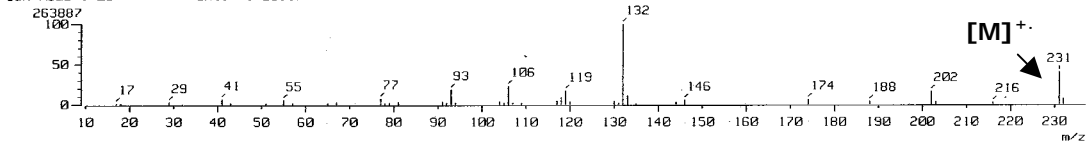
[ Mass Spectrum ]

RT : 55.75 min Scan# : 4328-4299-4367 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 7.34



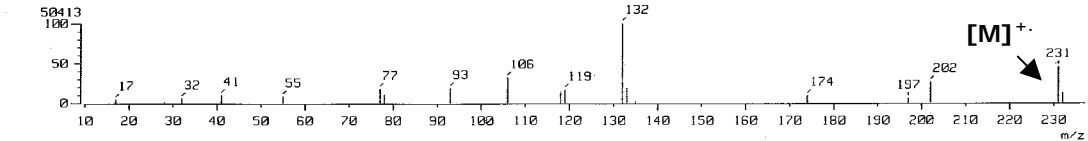
[ Mass Spectrum ]

RT : 56.10 min Scan# : 4355-4299-4367 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 25.17



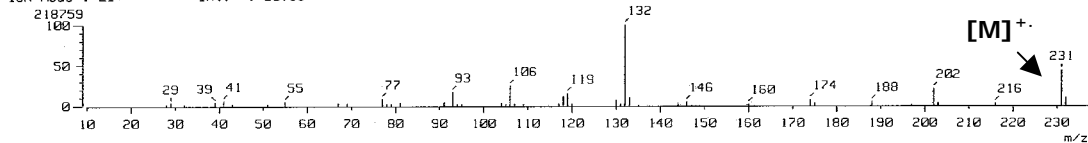
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.57 min Scan# : 4469-4461-4502 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 4.81



[ Mass Spectrum ]

RT : 57.86 min Scan# : 4492-4461-4502 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 20.86

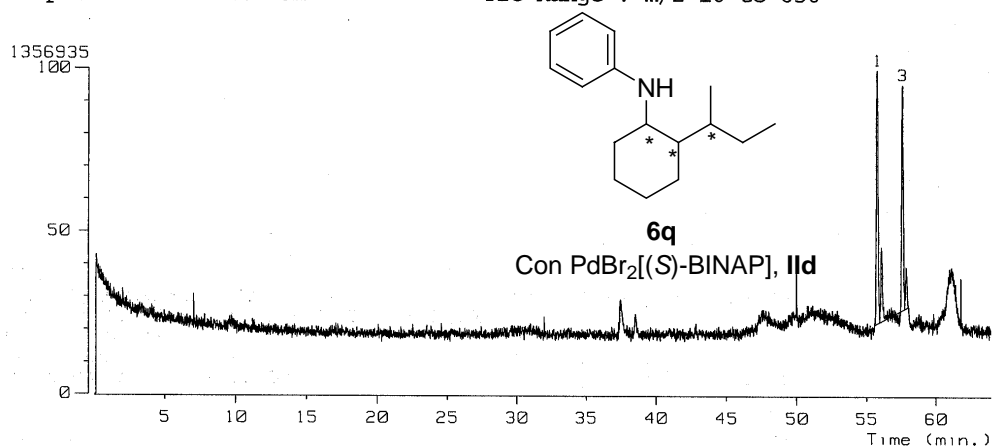


Anexo experimental D.14. Cromatograma de CG-EM del compuesto 6q quiral obtenido con el catalizador IIc.



[ TIC ]

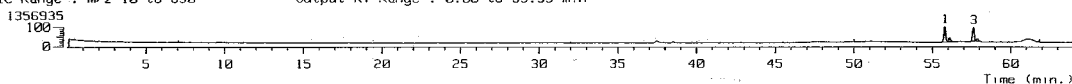
Data : Dr-Cabrera-Armando-114 Date : 22-Aug-120 09:28  
Sample: 1914 G Reacc 301-3 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion TIC Range : m/z 10 to 650



No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	55.79	854.25	44.10	100.62	42.65	7.97	BV
2	56.07	234.92	12.13	29.48	12.49	7.48	VV
3	57.62	716.21	36.97	89.52	37.94	7.51	VV
4	57.84	131.84	6.81	16.32	6.92	7.59	VB

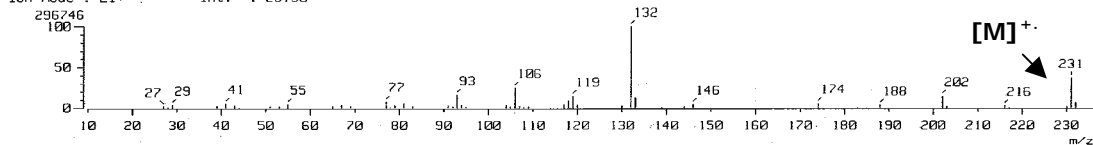
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-114 Date : 22-Aug-120 09:28  
Sample: 1914 G Reacc 301-3 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [M-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 650 Output RT Range : 0.00 to 63.99 min



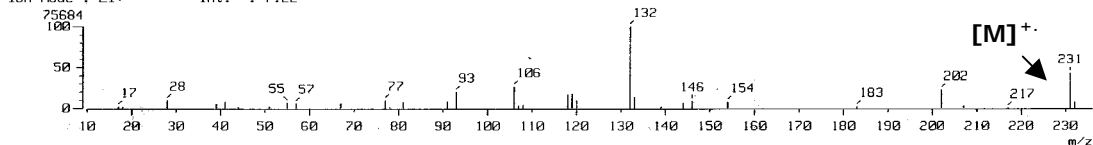
[ Mass Spectrum ]

RT : 55.79 min Scan# : 4331-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 28.30



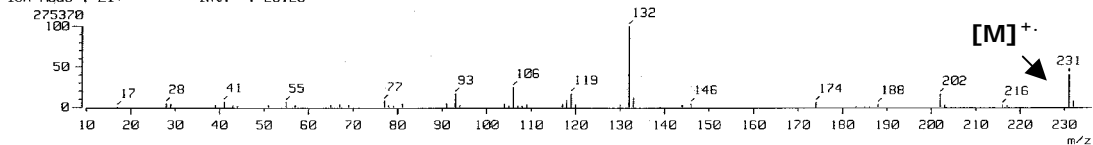
[ Mass Spectrum ]

RT : 56.07 min Scan# : 4353-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 7.22



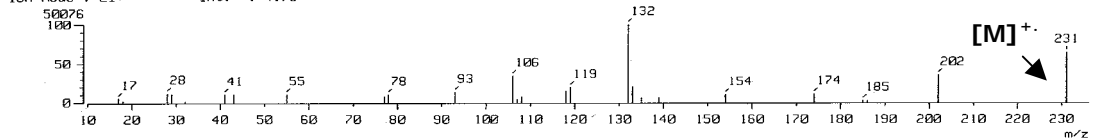
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.62 min Scan# : 4473-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 26.26



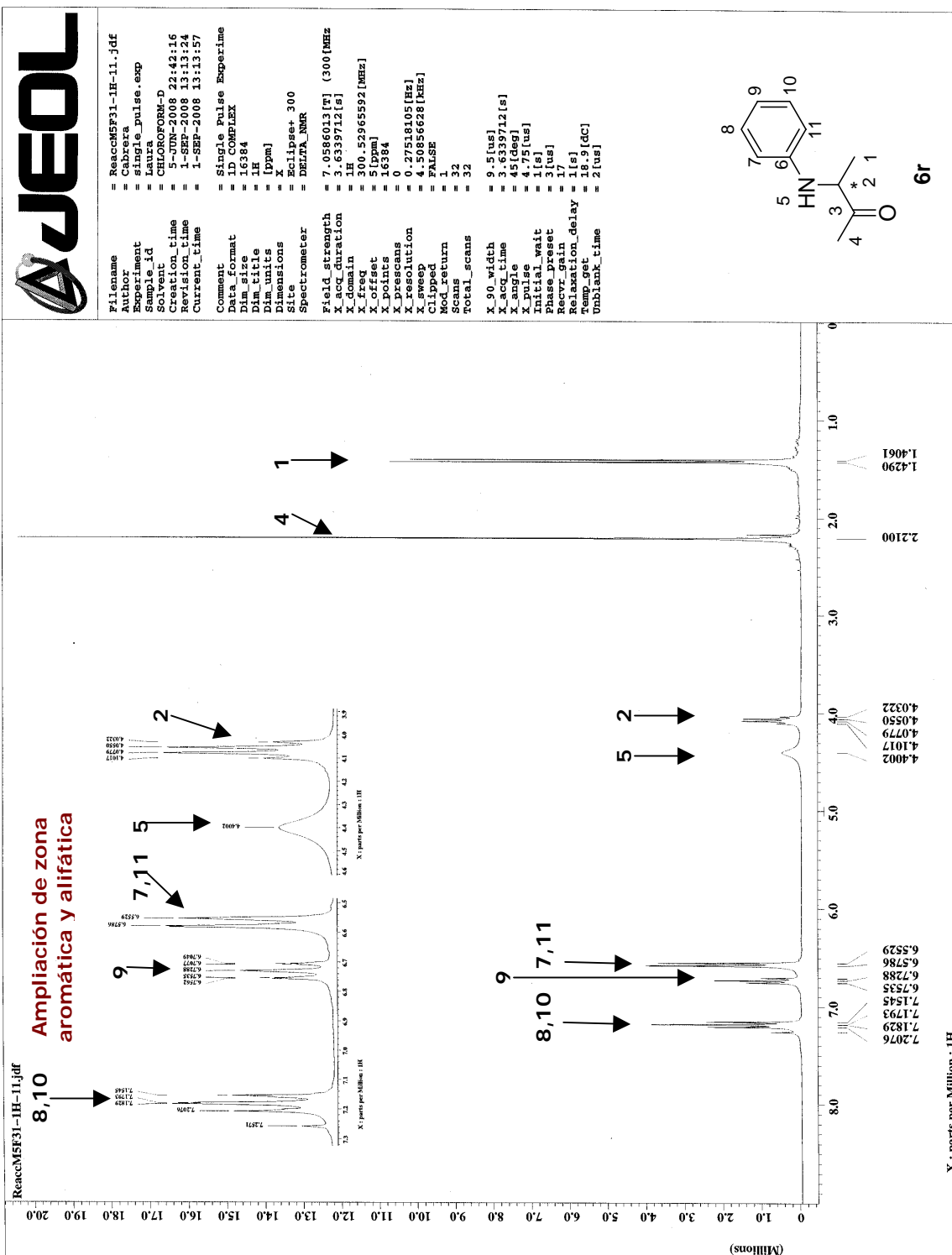
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.84 min Scan# : 4490-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 4.78



Anexo experimental D.15. Cromatograma de CG-EM del compuesto 6q quiral obtenido con el catalizador IIId.

## II. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de una amina quiral y su aplicación hacia la obtención de 2,3-dimetil-1H-indol.



Anexo experimental D.16. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 6r.



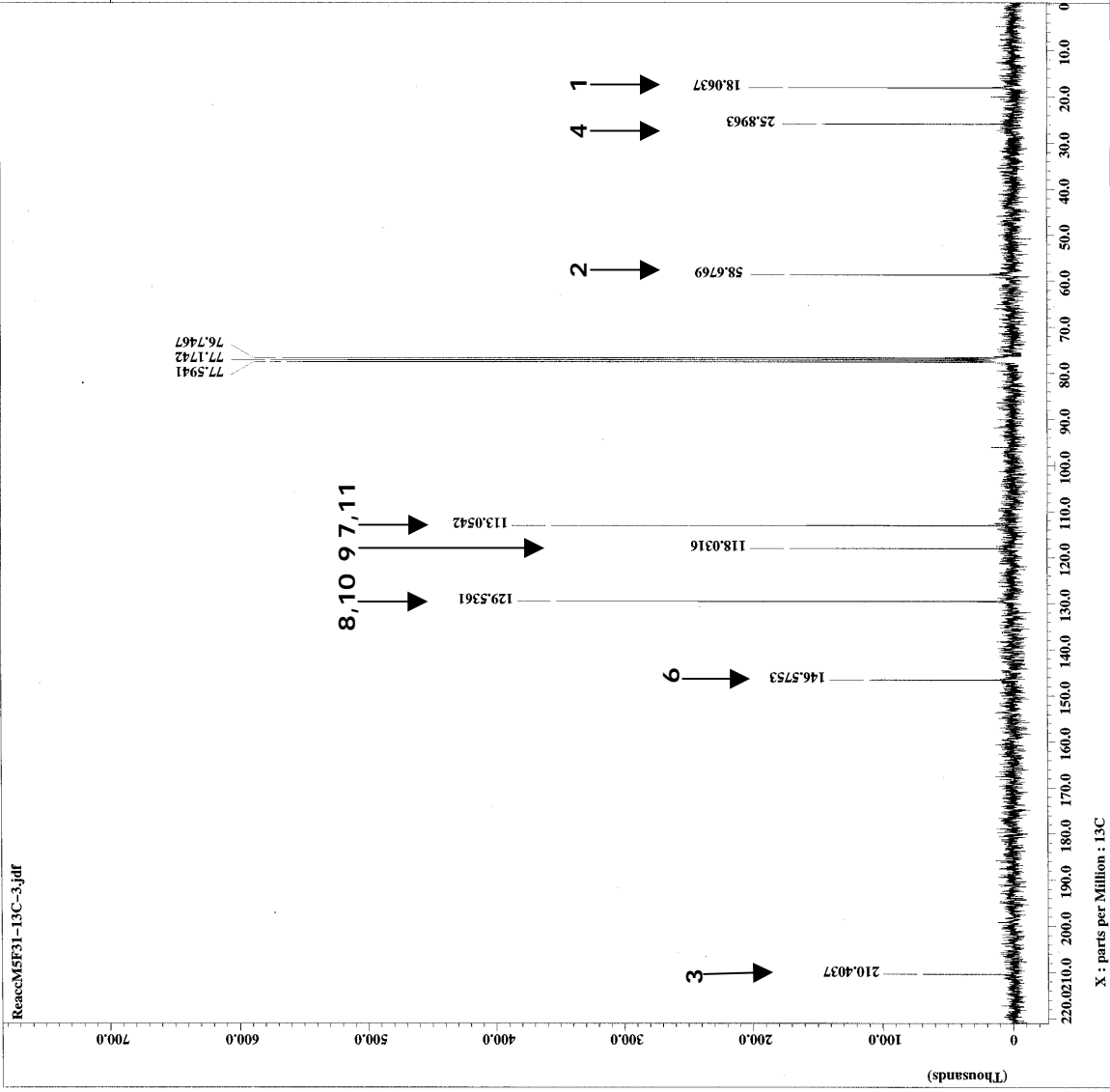
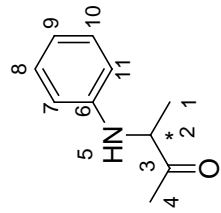
```

File name      = ReaccMSF31-13C-3.jdf
Acq date      = 
Experiment    = single_pulse_dec
Sample id     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time  = 4-JUN-2008 03:11:18
Revision time = 1-SEP-2008 13:15:15
Current time  = 1-SEP-2008 13:15:24

Comment       = single Pulse with Bro
Data format   = D3
Dir name      = 32768
Dir size      = 13C
Dim title     = [ppm]
Dim units     = X
Dimensions    = X
Site          = DELTA_NMR
Spectrometer  = Eclipse+ 300

Field strength = 7.0566013 [T] (300 [MHz]
X_nu           = 1.7334272 [s]
X_domain       = 13C
X_freq        = 75.5682346 [MHz]
X_offset      = 100 [ppm]
X_points      = 32768
X_prescans    = 4
X_resolution   = 0.57689184 [Hz]
X_sweep       = 18.90359168 [MHz]
Xr1_domain    = 300.52965592 [MHz]
Xr1_freq      = 5 [ppm]
Xr1_offset    = FALSE
Clipped       = 1
Mod_return    = 1725
Total_scans   = 1725

X_90_width    = 11.3 [us]
X_acq_time    = 1.7334272 [s]
X_angle       = 30 [deg]
X_pulse       = 3.76666667 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
Phase_preset  = 3 [us]
Recvr_gain    = 30
Relaxation_delay = 1 [s]
Temp_get      = 20.8 [dc]
Unblank_time  = 2 [us]
    
```



Anexo experimental D.17. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 6r.

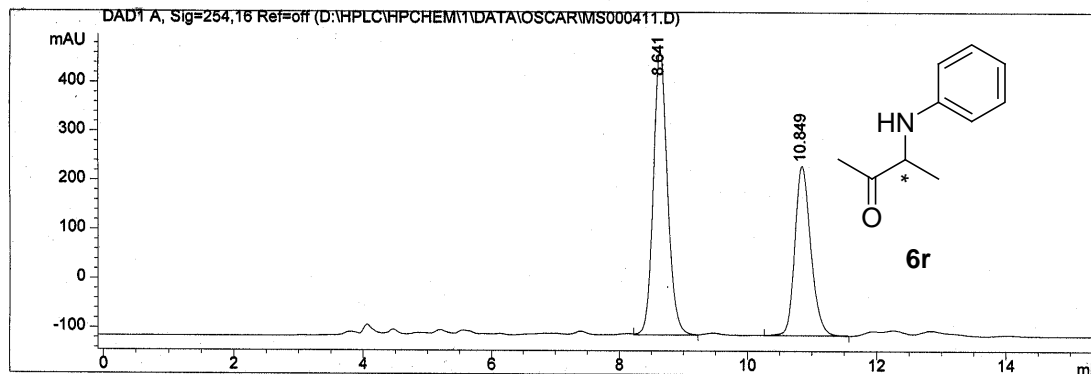
X : parts per Million : 13C

Data File D:\HPLC\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000411.D  
080825-coa-01

Sample Name: Reacc H5F31

Chiralcel OD 100 5 250x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 90/10  
flujo 1 ml/min  
UV 254 nm

=====  
Injection Date : 04/09/08 6:16:33 PM  
Sample Name : Reacc H5F31 Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 04/09/08 5:41:33 PM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 11/09/08 11:09:31 AM by carmen  
(modified after loading)  
para Le legadec  
=====



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.641	VV	0.2346	8898.23145	581.41614	59.9473
2	10.849	VP	0.2608	5945.19336	345.46396	40.0527

Totals : 1.48434e4 926.88010 ee = 19.89 ~ 20%

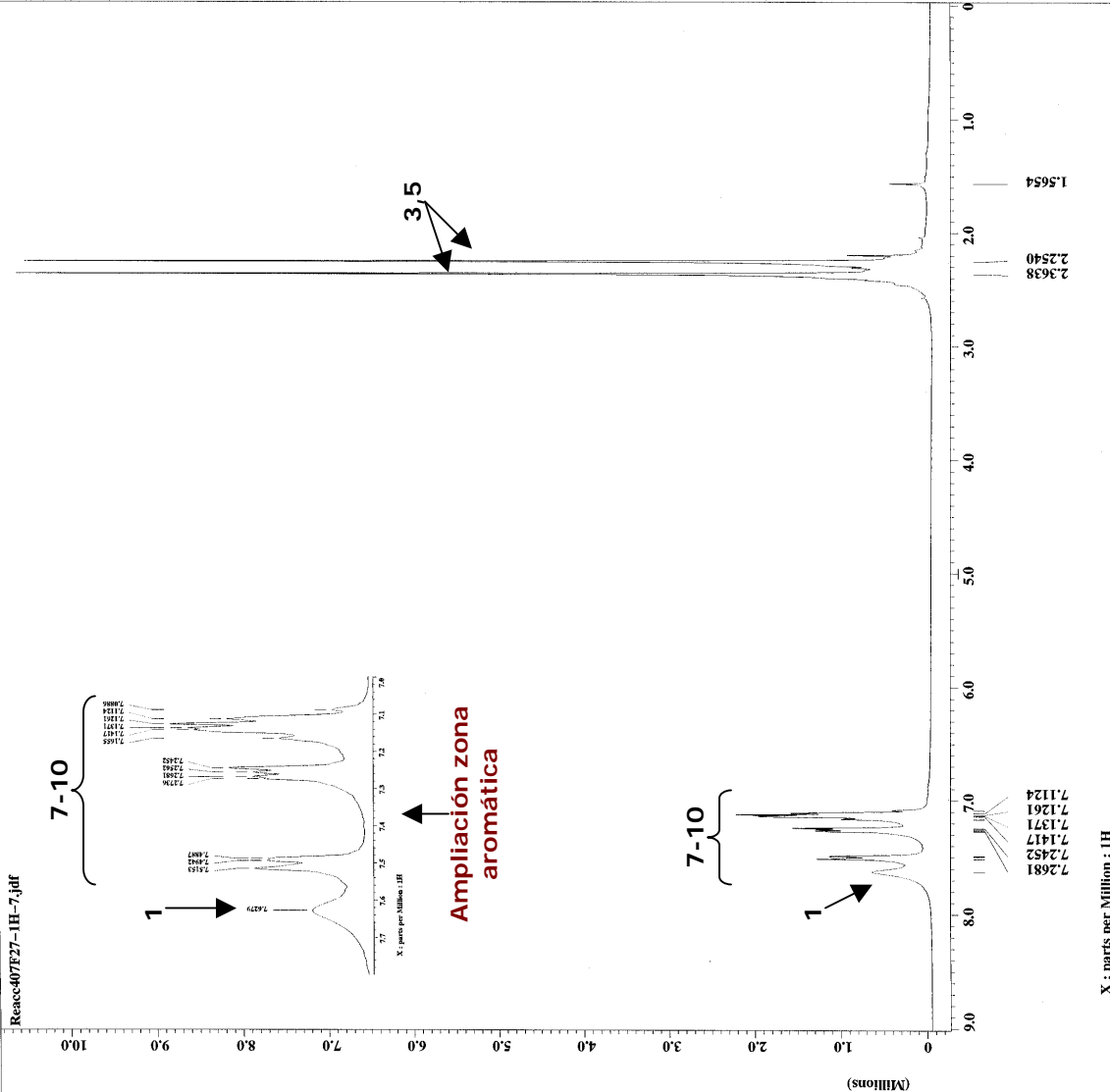
=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*  
=====

Anexo experimental D.18. HPLC del compuesto 6r.



```

= Reacc407E27-1H-7.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse.exp
Sample_id = laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Acq_date_time = 2-SEP-2008 16:46:52
Revision_time = 2-SEP-2008 07:16:59
Current_time = 2-SEP-2008 07:18:14
Comment = Single Pulse Experiment
Data_format = ID COMPLEX
Dir_size = 16384
Dir_title = 1H
Dir_units = [ppm]
Dir_extensions =
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR
Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 3.6339712[s]
X_domain = 1H
X_freq = 300.135095592[MHz]
X_gain = 50000
X_offset = 16384
X_prescans = 0
X_resolution = 0.27518105[Hz]
X_sweep = 4.50856628[MHz]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 32
Total_scans = 32
X_90_width = 9.5[us]
X_acq_time = 3.6339712[s]
X_angle = 45[deg]
X_pulse = 4.75[us]
Initial_wait = [s]
Release_preset = 18[us]
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 16.3[dc]
Unblank_time = 2[us]
  
```



Anexo experimental D.19. Espectro de RMN-1H del compuesto 7.

X : parts per Million : 1H

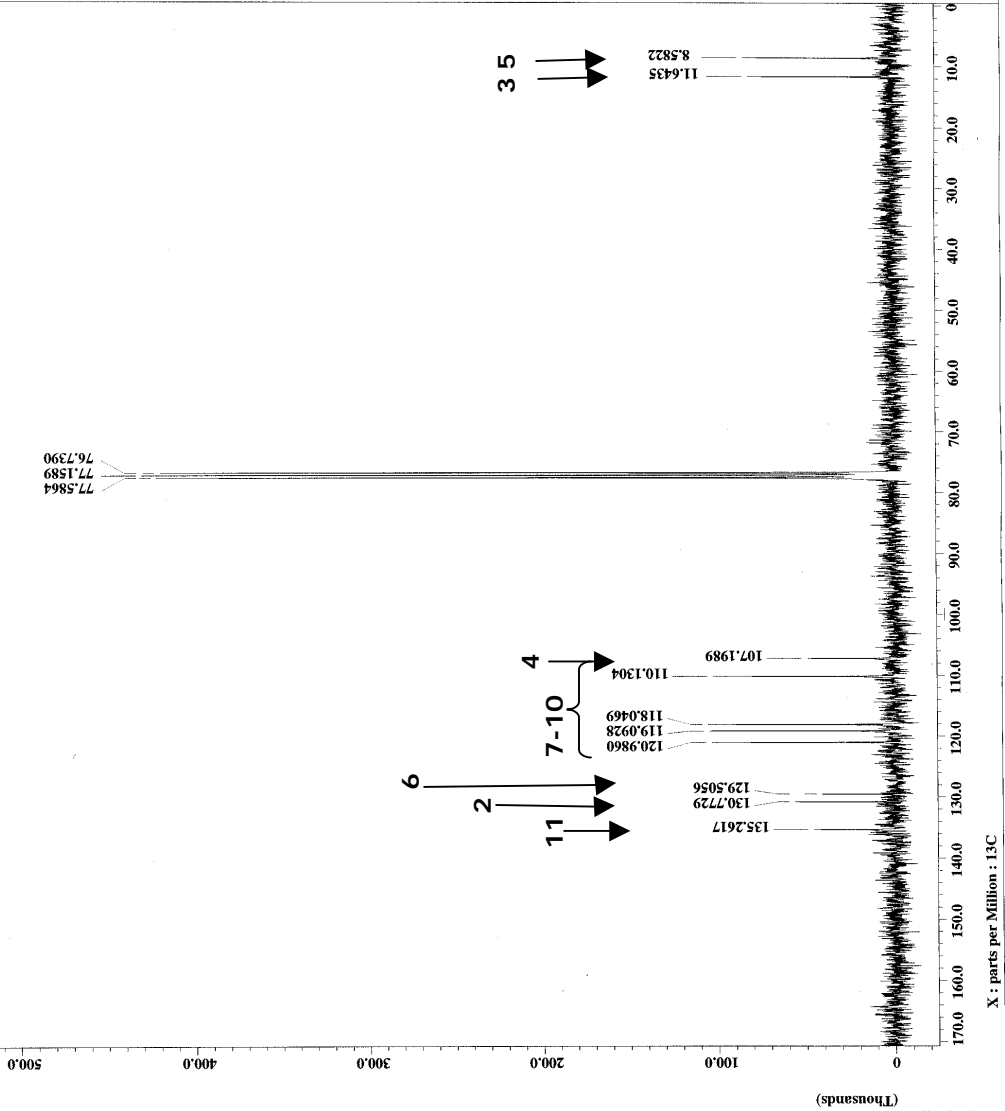
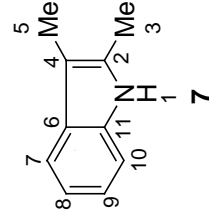


```

File name      = Reacc407E27-13C-8.jdf
Author        = Cabrera
Experiment    =
Sample        =
Sample_pulse_dec =
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time  = 12-MAR-2008 18:37:25
Revision time  = 2-SEP-2008 07:19:03
Current time   = 2-SEP-2008 07:19:28

Comment       = Single Pulse with Bro
Data format   = COMPLEX
Date_         = 2008
Time          = 13C
Dim title     =
Dim units     = [ppm]
Dimensions    = X
Site          = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_RMR

Field strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz]
X_acquisition = 1.7334272 [s]
X_domain       = 13C
X_freq         = 75.56823426 [MHz]
X_offset       = 100 [ppm]
X_points       = 32768
X_prescans     = 4
X_resolution   = 0.57668184 [Hz]
X_sweep        = 18.30959108 [MHz]
Irr_domain     =
Irr_freq       = 300.52965592 [MHz]
Irr_offset     = 5 [ppm]
Clipped        = FALSE
Mod_return     = 1
Total_scans    = 1906
X_90_width     = 11.3 [us]
X_acq_time     = 1.7334272 [s]
X_angle        = 30 [deg]
X_pulse        = 3.766666667 [us]
Initial_wait   = 1 [s]
Phase_preset   = 3 [us]
Recvr_gain     = 1 [s]
Temp_mon_delay = 1 [s]
Temp_set       = 18.9 [dC]
Unblank_time   = 2 [us]
    
```

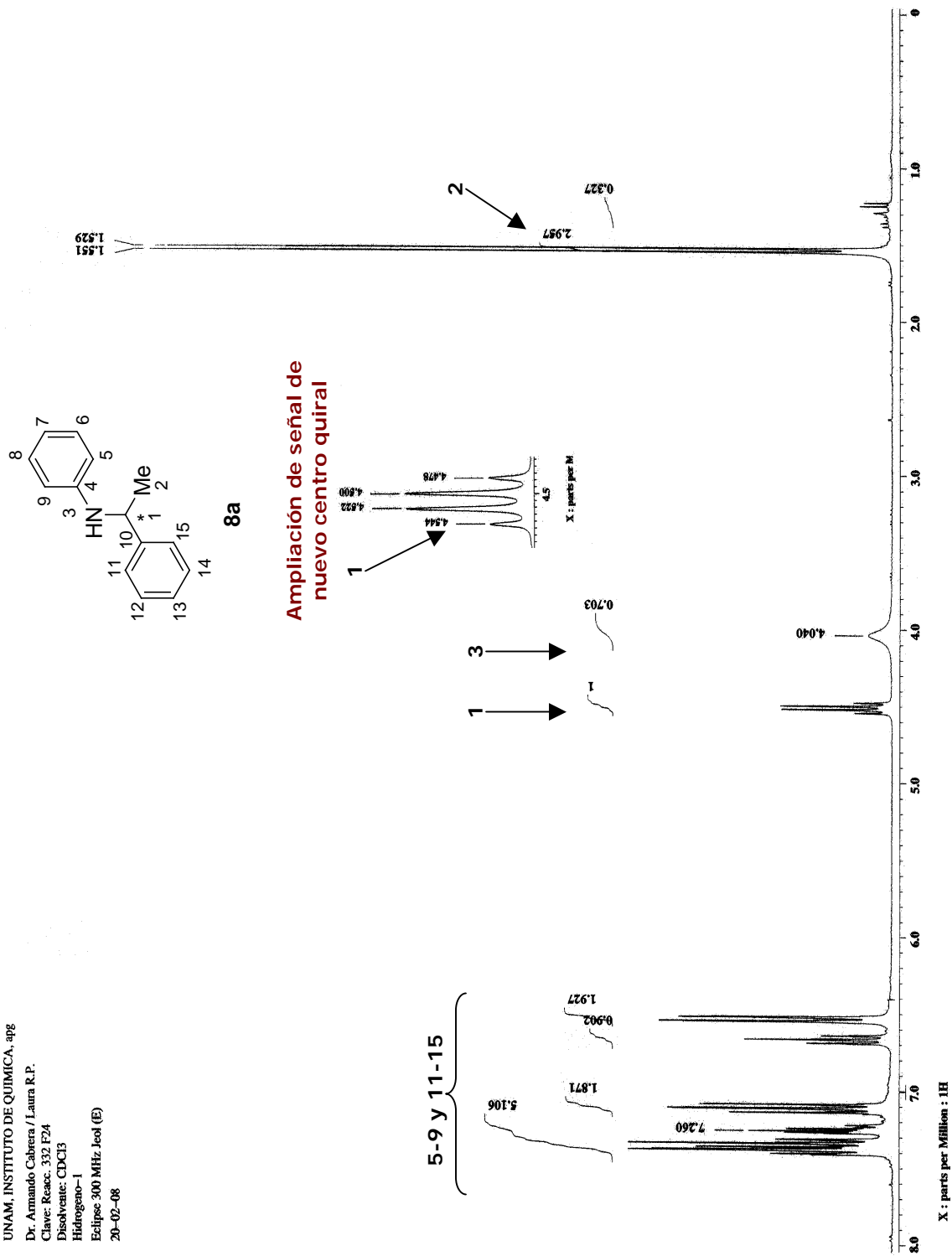


Anexo experimental D.20. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 7.

X : parts per Million : 13C

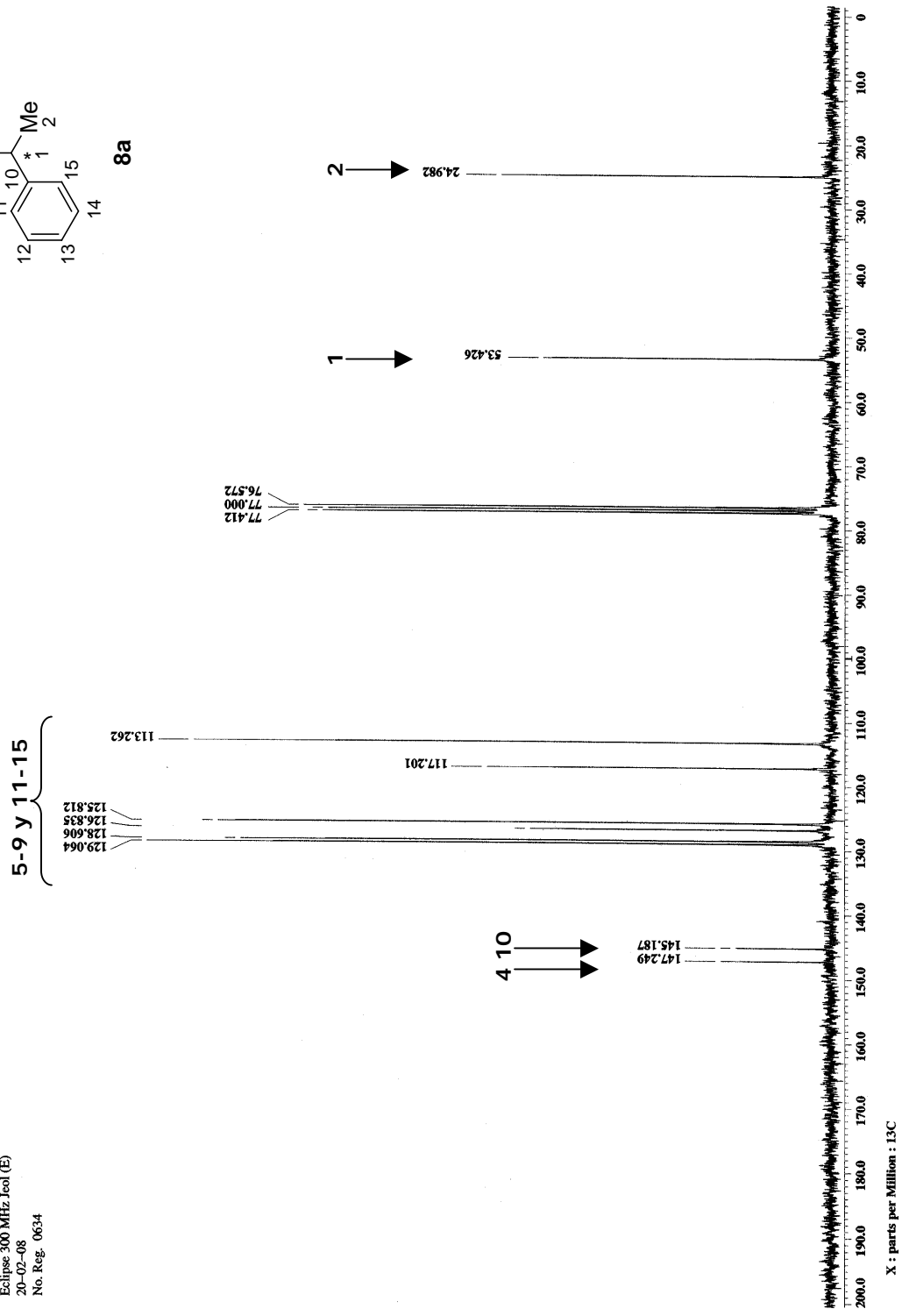
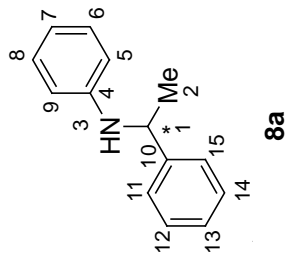
III. DARA de cetonas aromáticas: Espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de una amina quiral.

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg  
 Dr. Armando Cabrera / Laura R.P.  
 Clave: Reacc. 332 E24  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Hidrogeno-1  
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)  
 20-02-08



Anexo experimental D.21. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 8a.

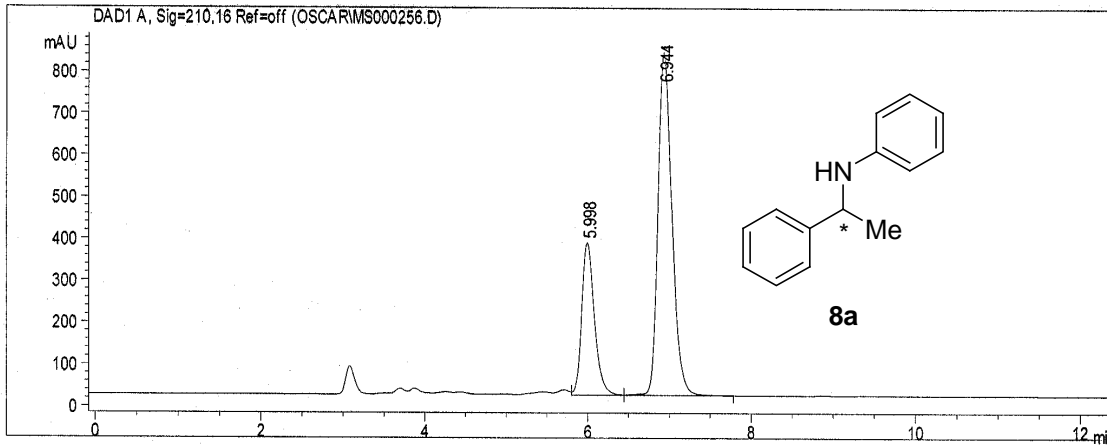
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA,  
 Dr. Armando Cabrera / Laura R.P.  
 Clave: Reacc. 332 F24  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Carbono-13  
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)  
 20-02-08  
 No. Reg. 0634



Anexo experimental D.22. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 8a.



Reacc332  
080619-coa-04



Data File C:\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000256.D Sample Name: Reacc332  
HPLC IQ 20/06/08 2:39:48 PM carmen  
Chiralcel OD 25x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 92/8  
flujo 1 ml/min  
UV 210

=====  
Injection Date : 20/06/08 11:53:01 AM  
Sample Name : Reacc332 Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 20/06/08 9:08:55 AM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 20/06/08 12:36:04 PM by carmen  
(modified after loading)  
para Le legadec

=====  
Area Percent Report  
=====

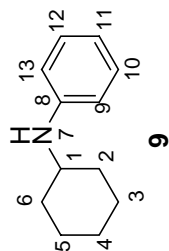
Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.998	VV	0.1615	3923.38159	364.84668	28.6245
2	6.944	VP	0.1830	9782.97656	821.06763	71.3755
Totals :				1.37064e4	1185.91431	

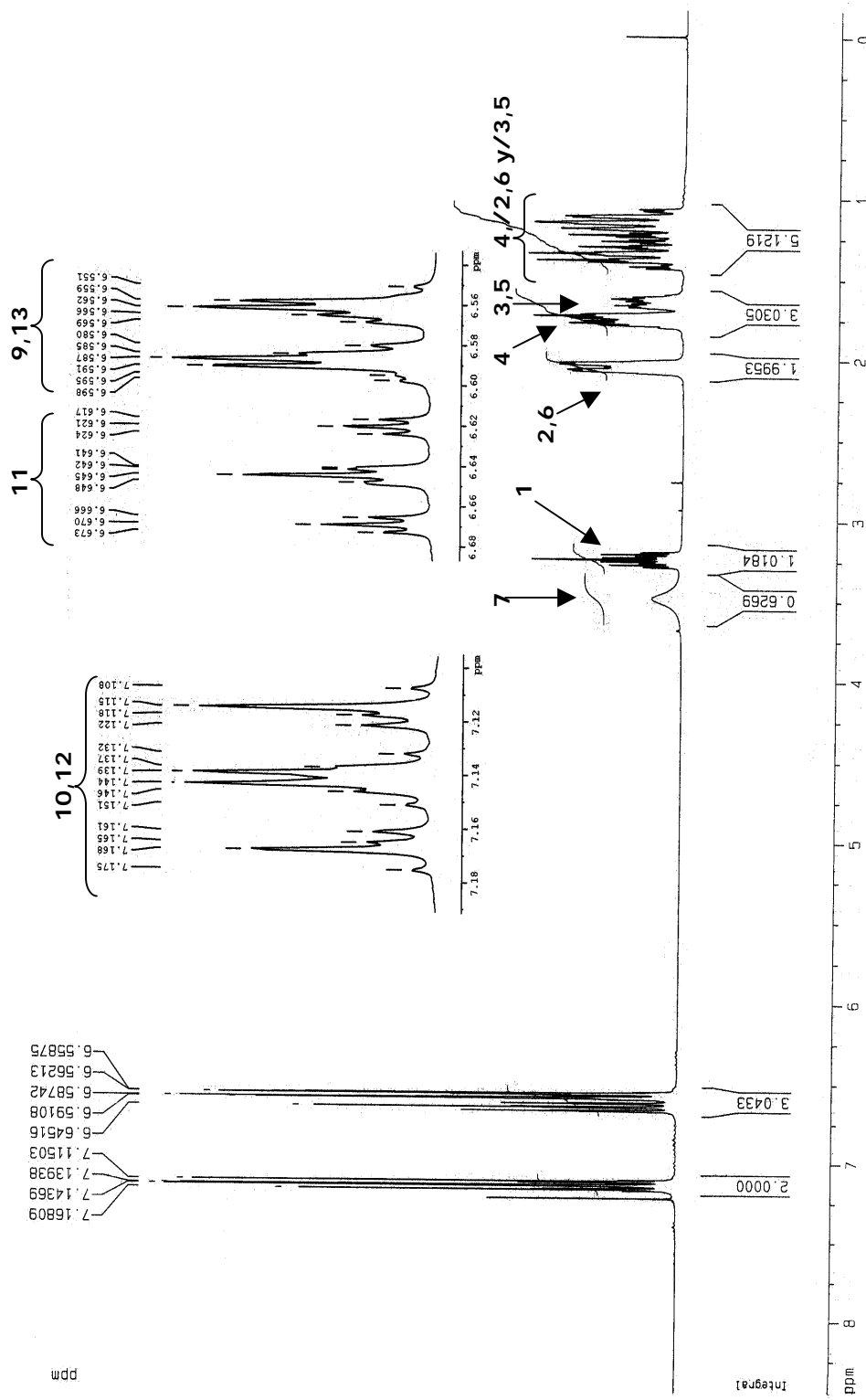
Anexo experimental D.23. HPLC del compuesto 8a.

IV. DARA de cetonas cicloalifáticas no proquirales: Espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y RMN-bidimensionales de dos aminas aquirales.



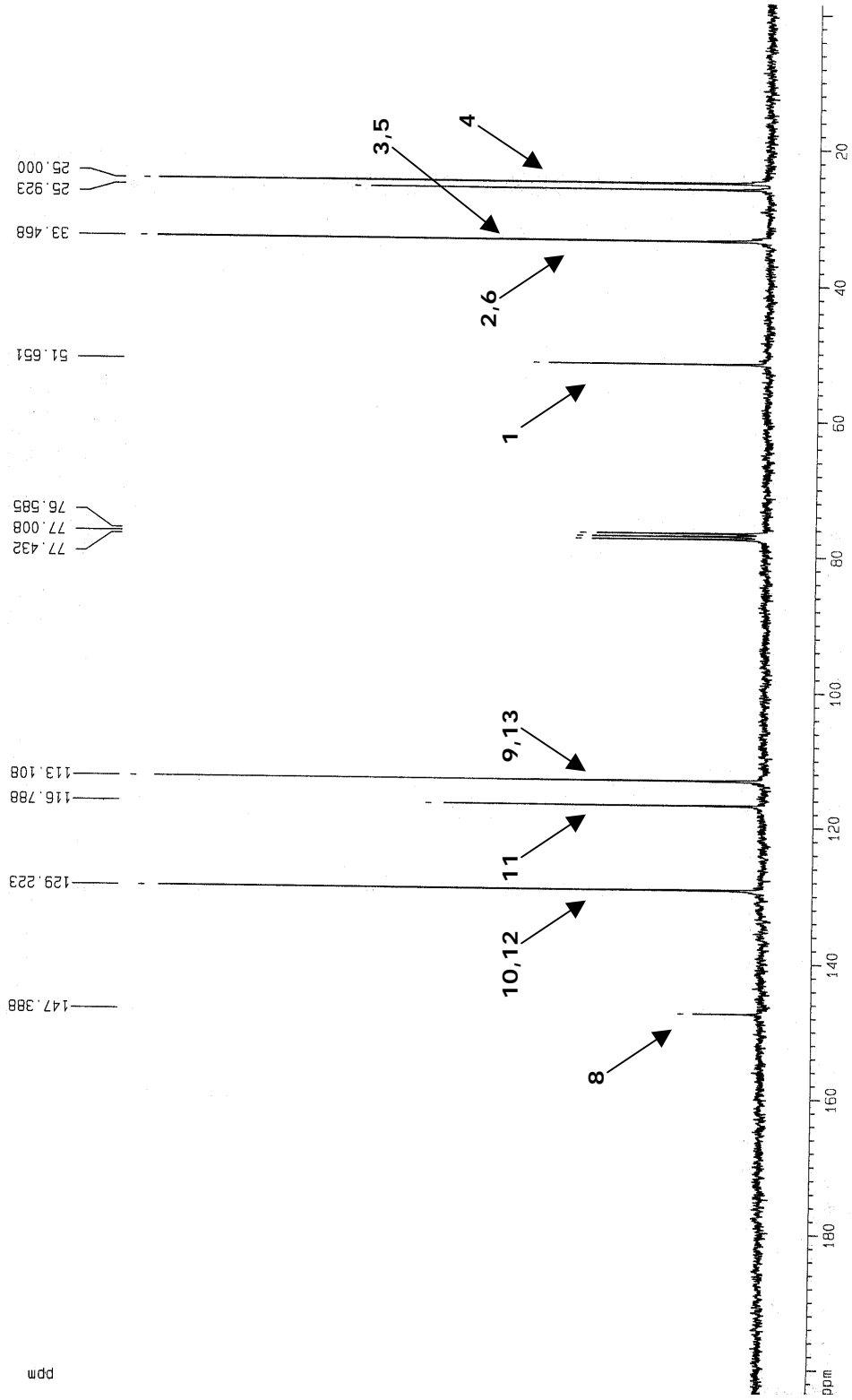
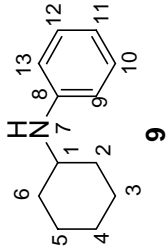
Instituto de Química UNAM NZ  
 Dr. A. Cabrera/Laura R.  
 Clave: Reacc 520  
 CDCl<sub>3</sub>  
 Bruker-Avance 300MHz-F  
<sup>1</sup>H  
 No. Registro: 442  
 9-02-09

Ampliación zona aromática

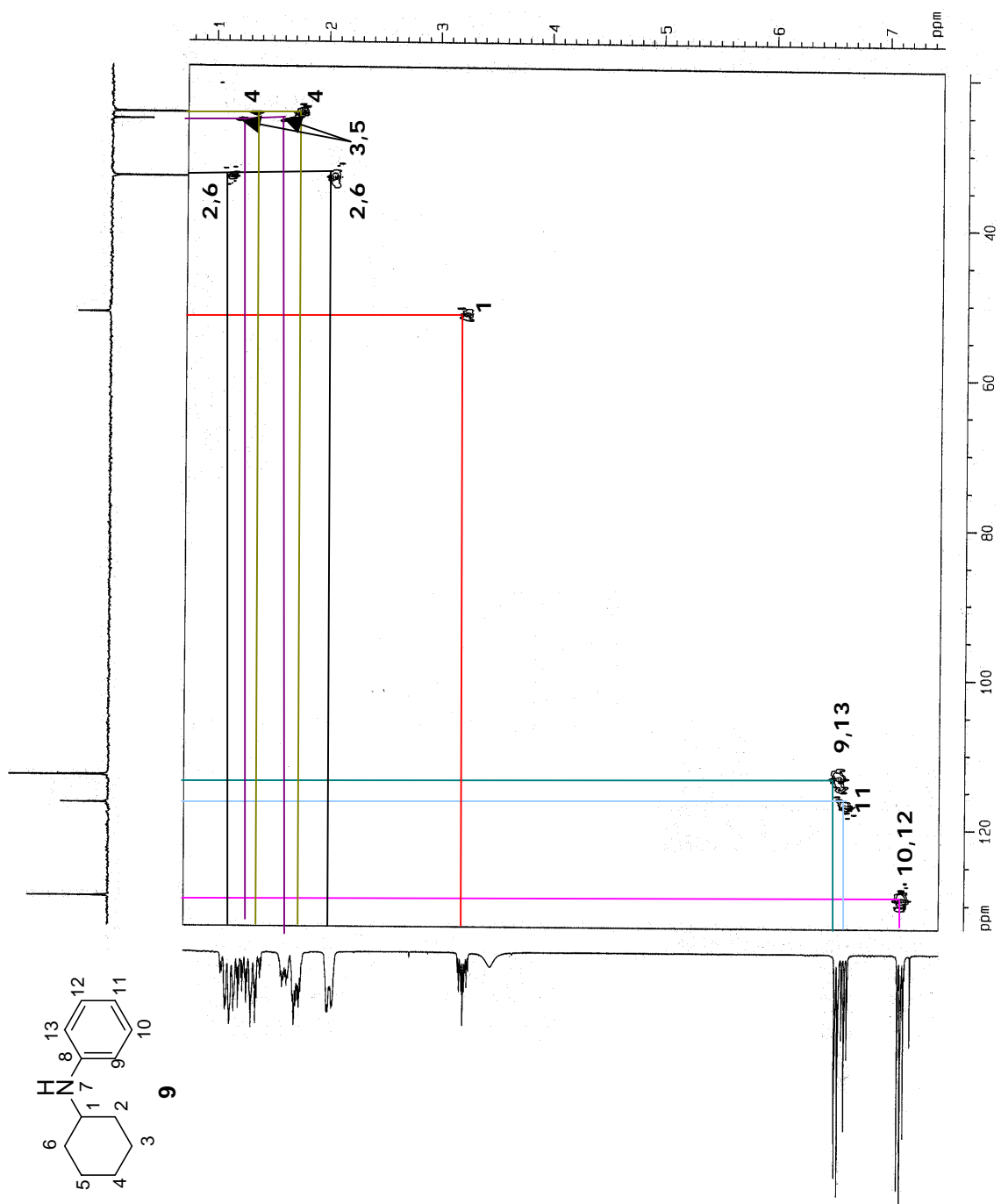


Anexo experimental D.24. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 9.

Instituto de Química UNAM NZ  
Dr. A. Cabrera/Laura R.  
Clave: Reacc 520  
CDCl<sub>3</sub>  
Bruker-Avance 300MHz-F  
<sup>13</sup>C  
No. Registro: 442  
9-02-09



Anexo experimental D.25. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 9.



Anexo experimental D.26. Espectro bidimensional HETCOR del compuesto **9**.



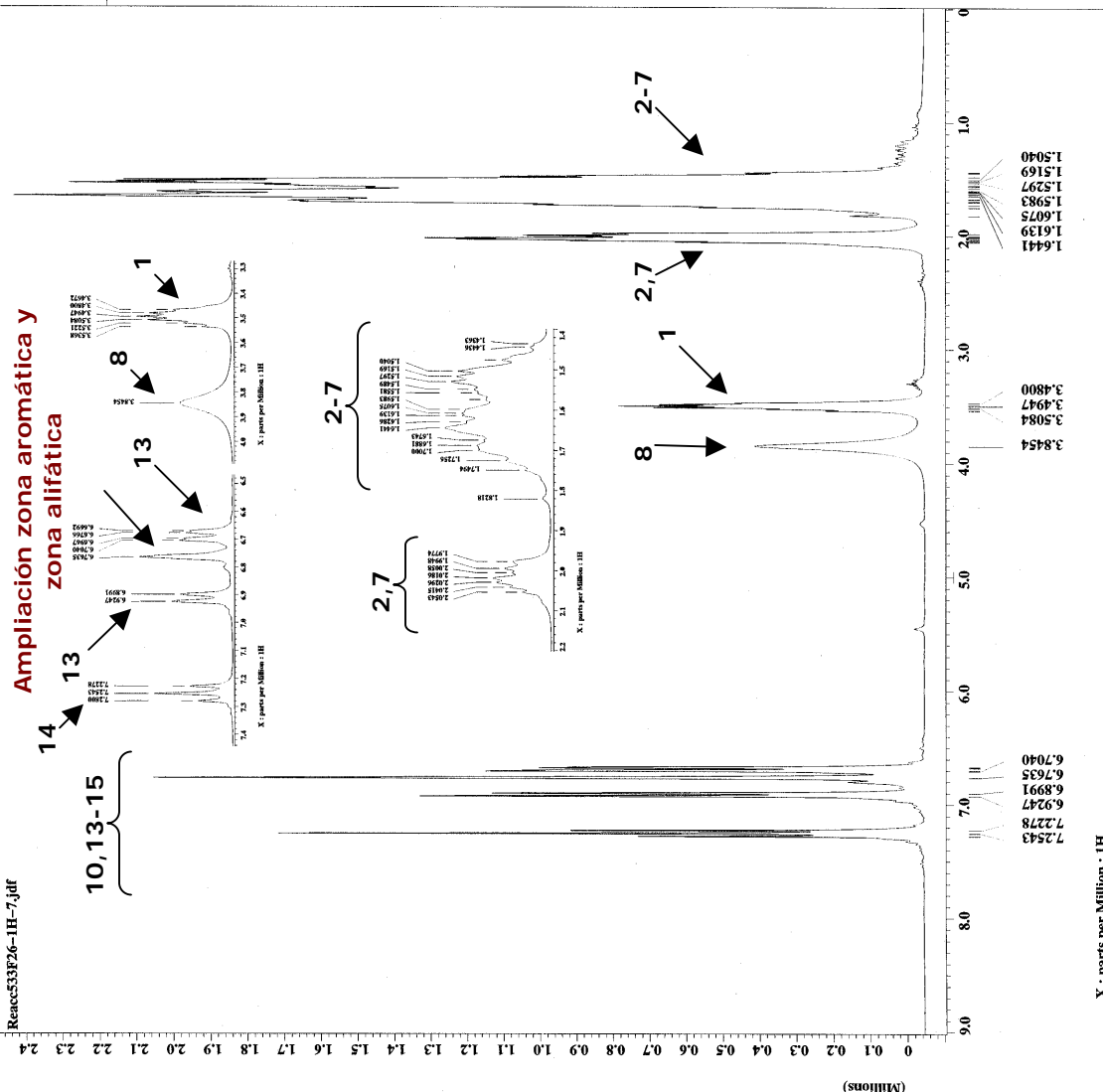
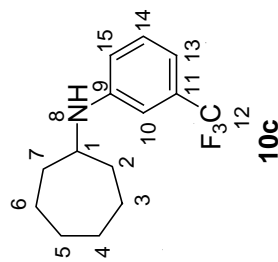
```

File Name      = Reacc53F26-1H-7.jdf
Experiment    = single_pulse.exp
Sample ID     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation Time = 29-DEC-2008 08:01:30
Revision Time = 17-MAR-2009 13:07:04
Current Time  = 17-MAR-2009 13:07:53

Comment      = Single Pulse Experiment
ID           = ID COMPLEX
Dim Size     = 16384
Dim Title    = 1H
Dim Units    = [ppm]
Dimensions   = X
Site         = Eclipse 300
Spectrometer = DEURA_MMR

Field Strength = 7.0586013 [T] (300 [MHZ])
X Acq Duration = 3.6339712 [s]
X Freq         = 300.52965592 [MHZ]
X Offset       = 5 [ppm]
X Points       = 6584
X Resolution   = 0.27518105 [Hz]
X Sweep        = 4.50856628 [MHZ]
Mod Return     = FALSE
Scans          = 1
Total Scans    = 32

X 90 Width     = 9.5 [us]
X Acq Time     = 3.6339712 [s]
X Angle        = 45 [deg]
X Pulse        = 4.75 [us]
Initial Wait   = 1 [s]
Phase Preset  = 2 [us]
Relaxation Delay = 1 [s]
Temp Get       = 18.9 [dC]
Unblank Time  = 2 [us]
  
```

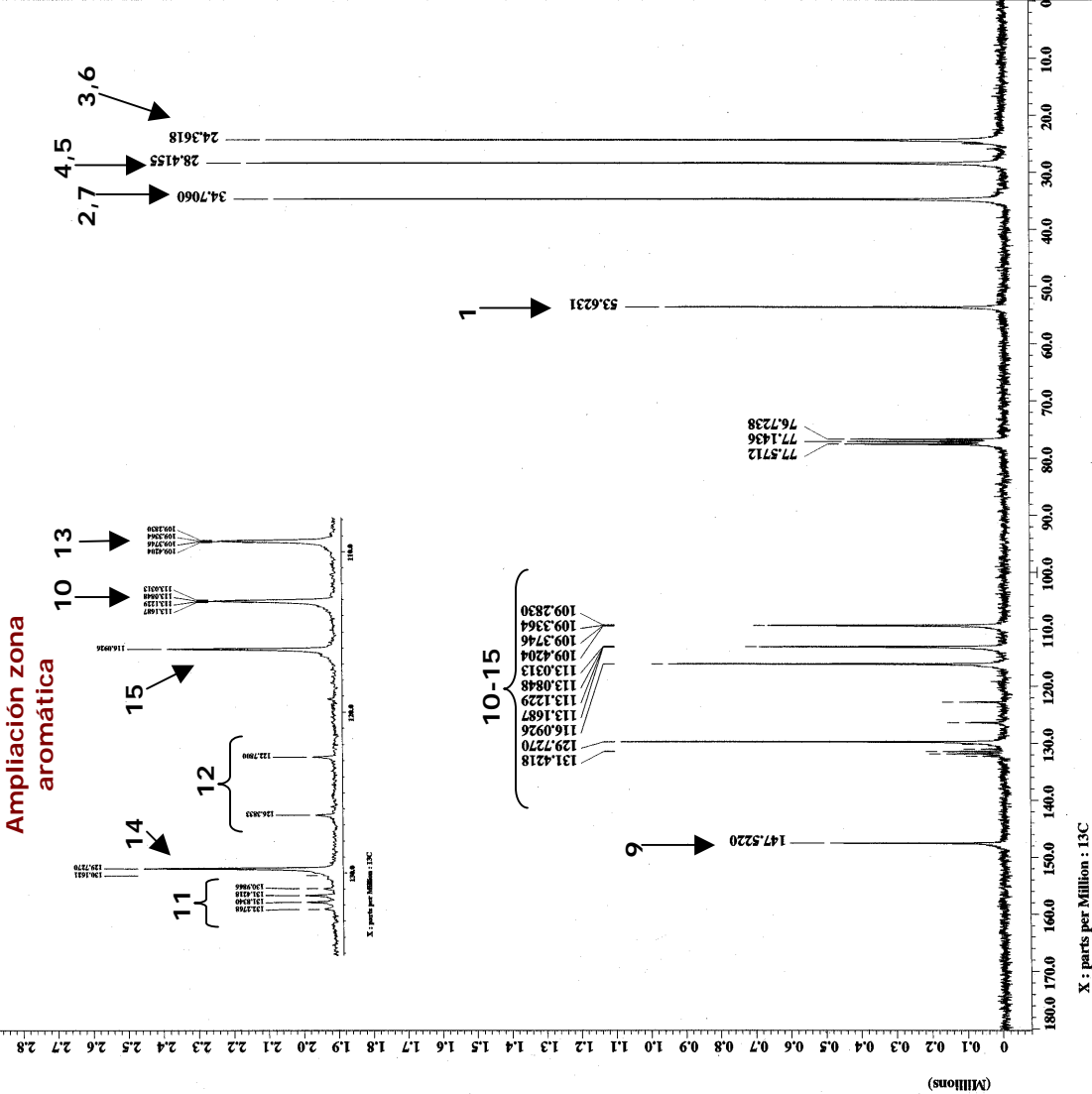


Anexo experimental D.27. Espectro de RMN-1H del compuesto 10c.

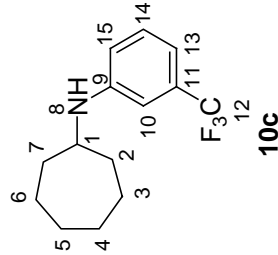


Reacc53F26-13C-7.jdf

Ampliación zona aromática



Filename = Reacc53F26-13C-7.jdf  
Author = Cabrera  
Experiment = 13c\_pulse\_dec  
Sample\_id = LAURA  
Solvent = CHLOROFORM-D  
Creation\_time = 3-JAN-2009 05:15:39  
Revision\_time = 17-MAR-2009 13:22:30  
Current\_time = 17-MAR-2009 13:22:52  
Comment = Single Pulse with Bro  
13C NMR  
Dim\_format = 32768  
Dim\_size = 13C  
Dim\_title = 13C  
Dim\_units = [ppm]  
Dimensions = X  
Site = Eclipse+ 300  
Spectrometer = DEPTA\_MMR  
Field\_strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz])  
X\_acq\_duration = 1.7334272 [s]  
X\_domain = 13C  
X\_freq = 75.56823426 [MHz]  
X\_offset = 100 [ppm]  
X\_points = 32768  
X\_prescans = 6  
X\_resolution = 0.57688184 [Hz]  
X\_sweep = 18.90359168 [MHz]  
Irr\_domain = 1H  
Irr\_freq = 300.52965592 [MHz]  
Irr\_offset = 5 [ppm]  
Clipped = FALSE  
Mod\_return = 1  
Scan = 106.0  
Total\_scans = 406.0  
X\_90\_width = 11.3 [us]  
X\_acq\_time = 1.7334272 [s]  
X\_angle = 30 [deg]  
X\_pulse = 3.76666667 [us]  
X\_initial\_wait = [s]  
X\_post\_wait = 3 [us]  
Recvr\_gain = 30  
Relaxation\_delay = 1 [s]  
Temp\_get = 20.8 [dC]  
Unblank\_time = 2 [us]



Anexo experimental D.28. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 10c.



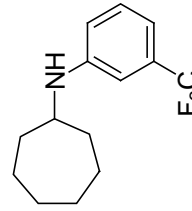
```

File Name      = Reacc533F26-dept-4.j
Author        = Cabreriz
Experiment    = dept_dec_exp
Sample ID     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation Time = 3-JAN-2009 05:24:18
Revision Time = 17-MAR-2009 13:34:57
Current Time  = 17-MAR-2009 13:35:50
Comment      = DEPT with decoupling
Data Format   = 1D COMPLEX
Dir Size     = 32768
Dir Title    = 13C
Dir Units    = ppm
Dimensions   = X
Spectrometer = DELTA_300

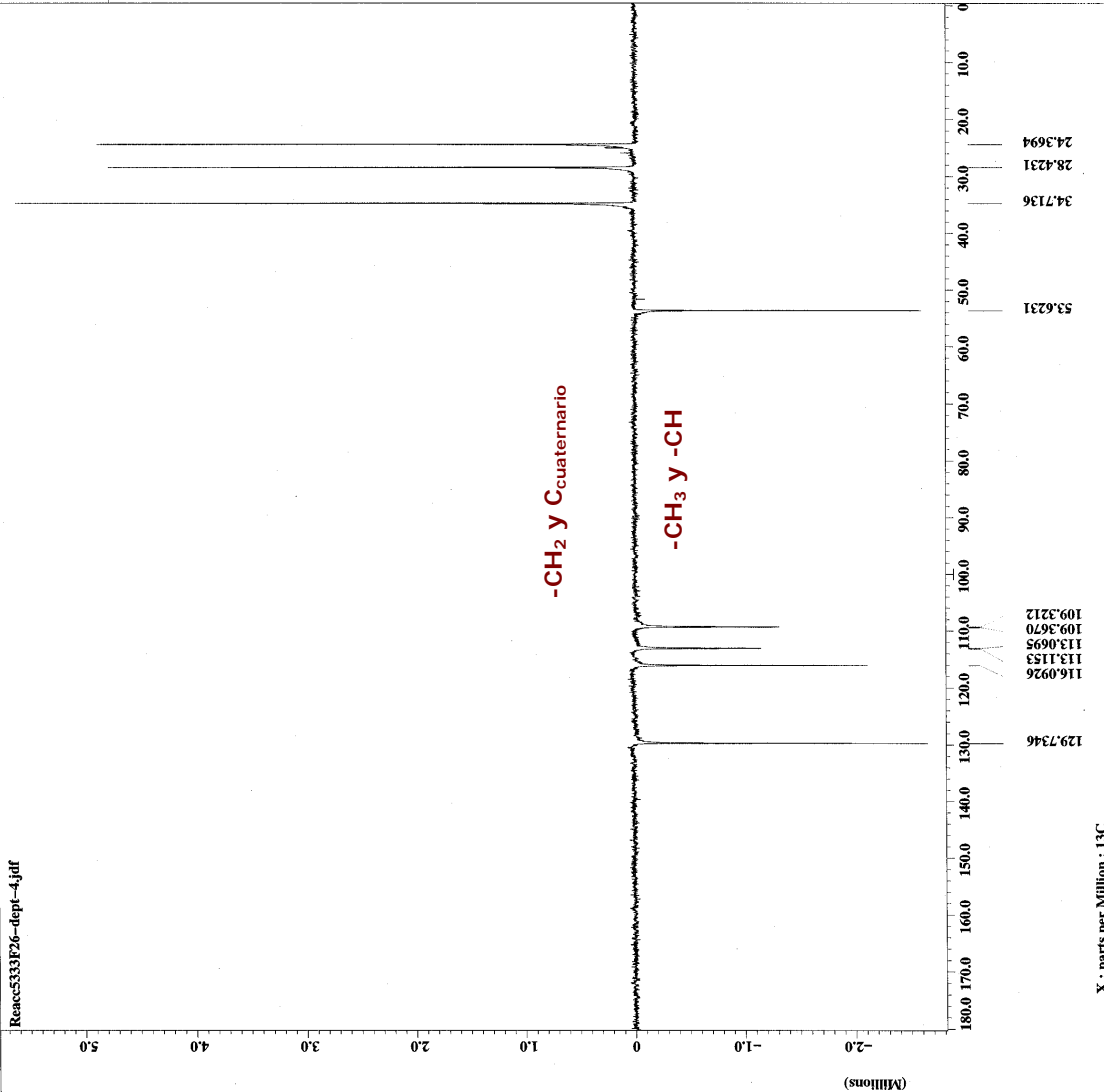
Field Strength = 7.0586013 [T] (300 [MEZ]
X_acq_duration = 1.7334272 [s]
X_domain       = 13C
X_freq        = 75.56823426 [MEZ]
X_offset      = 170 [ppm]
X_p1         = 32768
X_p2         = 4
X_prescans    = 0.57689184 [HZ]
X_resolution  = 18.90359168 [MEZ]
X_sweep       = IR
X_domain     = 13C
X_freq      = 500.52965592 [MEZ]
X_offset    = 50 [ppm]
X_p1       = FALSE
X_p2       = 1
Mod_return  = 121
Scans      = 121
Total_scans = 121

X_acq_time = 1.7334272 [s]
X_offset   = 11.3 [us]
X_p1       = 37 [us]
X_p2       = 1 [s]
Initial_wait = 1 [s]
J_constant   = 140 [Hz]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain   = 30
Relaxation_delay = 2 [s]
Selection_delay = 135 [deg]
SOLVENT_LOCK = 55.5 [us]
Selection_pulse = 20 [dc]
Temp_get     = 20 [us]
Unblank_time = 2 [us]

```



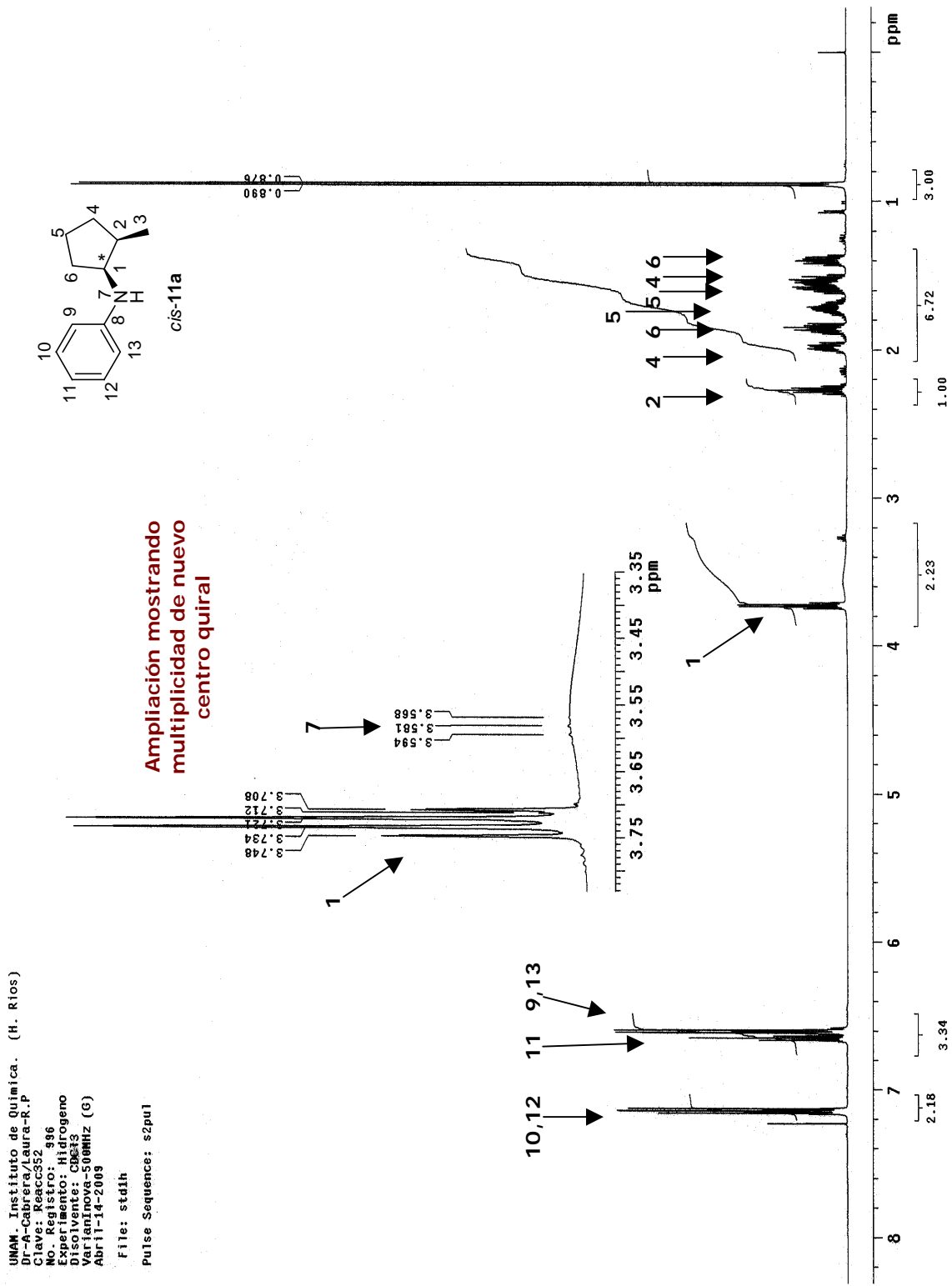
10c



X : parts per Million : 13C

Anexo experimental D.29. Espectro DEPT del compuesto 10c.

V. DARA de cetonas cicloalifáticas proquirales sustituidas: Espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y RMN-bidimensionales de cuatro aminas quirales.



UNAM. Instituto de Química. (H. Rios)  
 Dr-A-Cabrera/Laura-R.P  
 Clave: Keccc32 886  
 Exp. registro: 886  
 Es. activo: H<sub>2</sub>O/geno  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Varianova-500MHz (G)  
 Abril-14-2009  
 File: stdih  
 Pulse Sequence: s2pu1

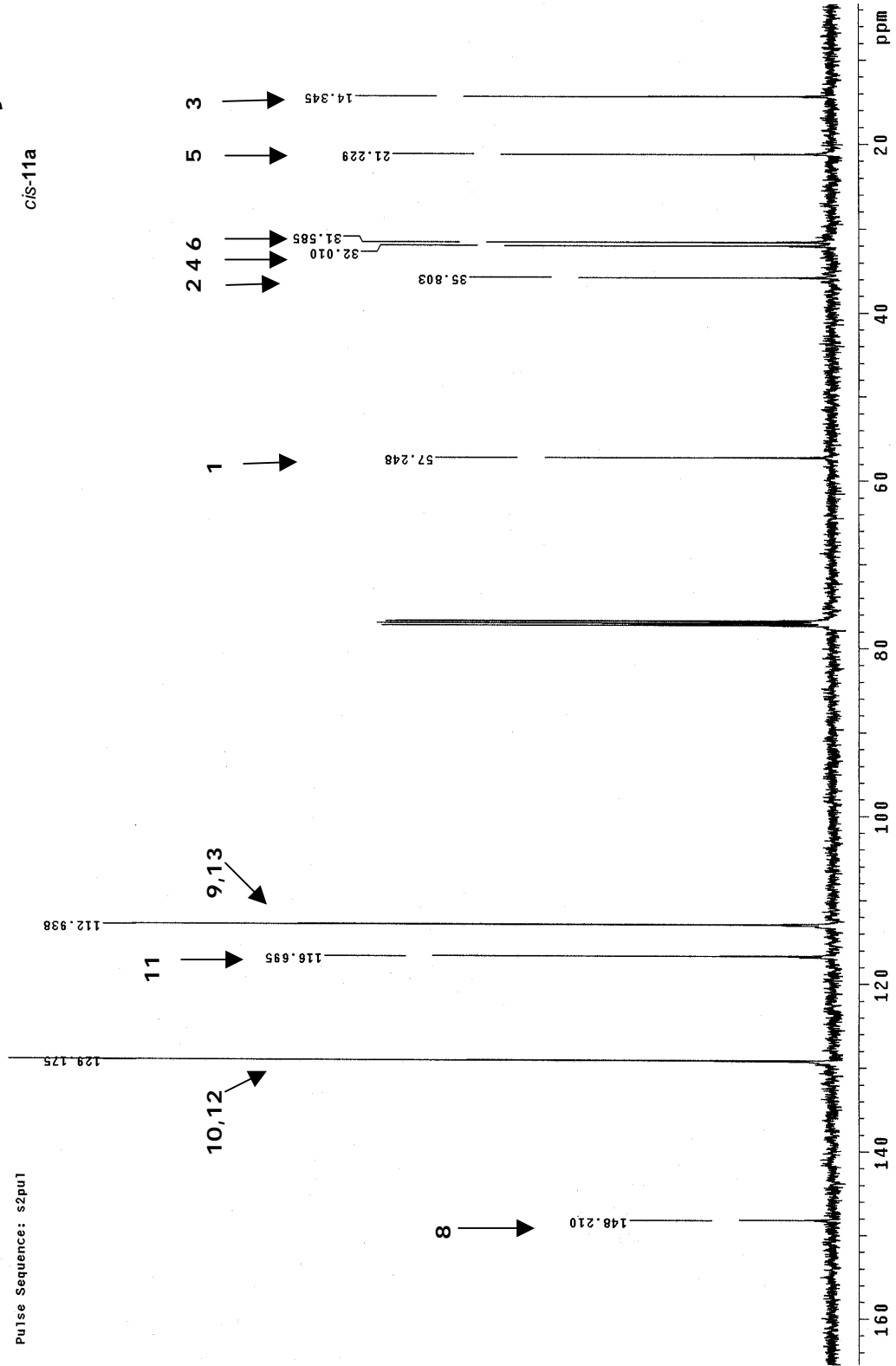
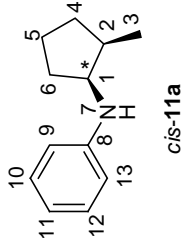
Anexo experimental D.30. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 11a.



UNAM, Instituto de Química (H. Ríos)  
Dpto. Cátedra Laura-R.P.  
Clave: Reacc352  
No. Registro: 996  
Experimento: C13  
Disolvente: CDCl3  
UnityInova-125.71MHz (G)  
Abril-14-2009

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul1

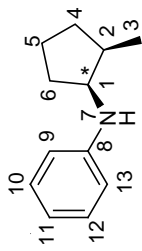


Anexo experimental D.31. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 11a.

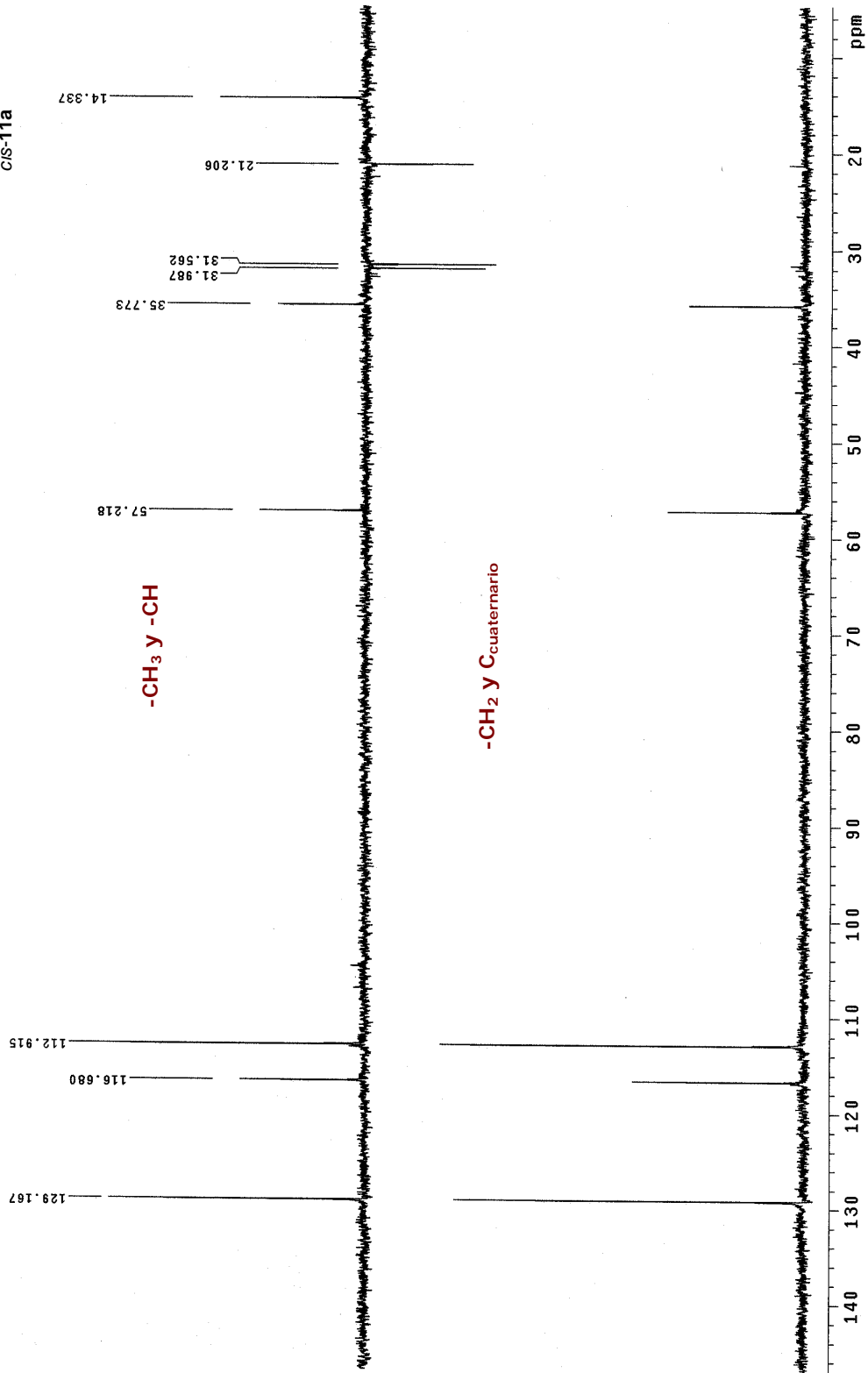
UNAM. Instituto de Química. (H. Ríos)  
Dr-A-Cabrera/Laura-R.P  
Clave: Reacc352  
No. Registro: 998  
Ej. Registro: DEPT  
Vigencia: 125.7 MHz (G)  
Abril-14-2008

File: Dept

Pulse Sequence: DEPT

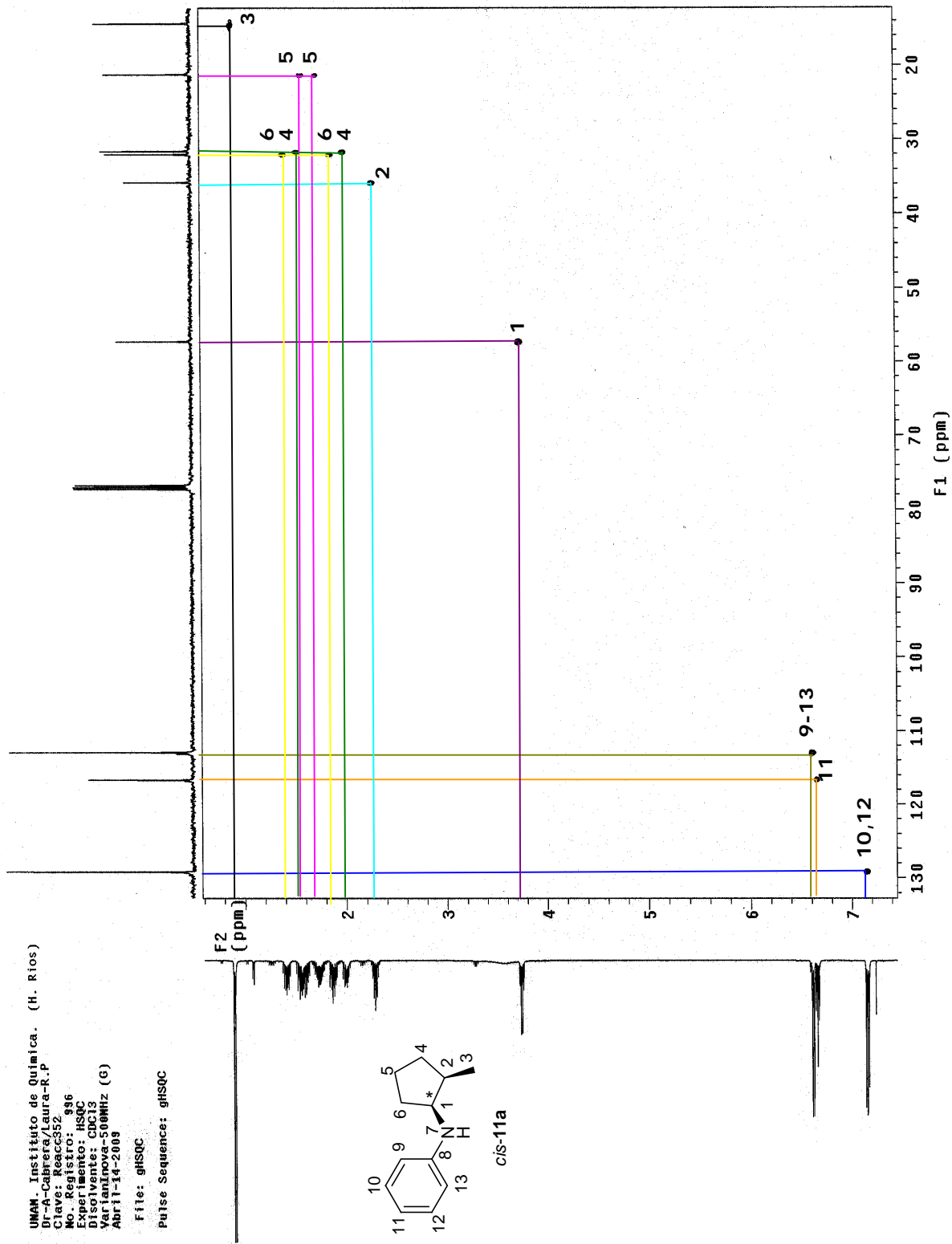


cis-11a



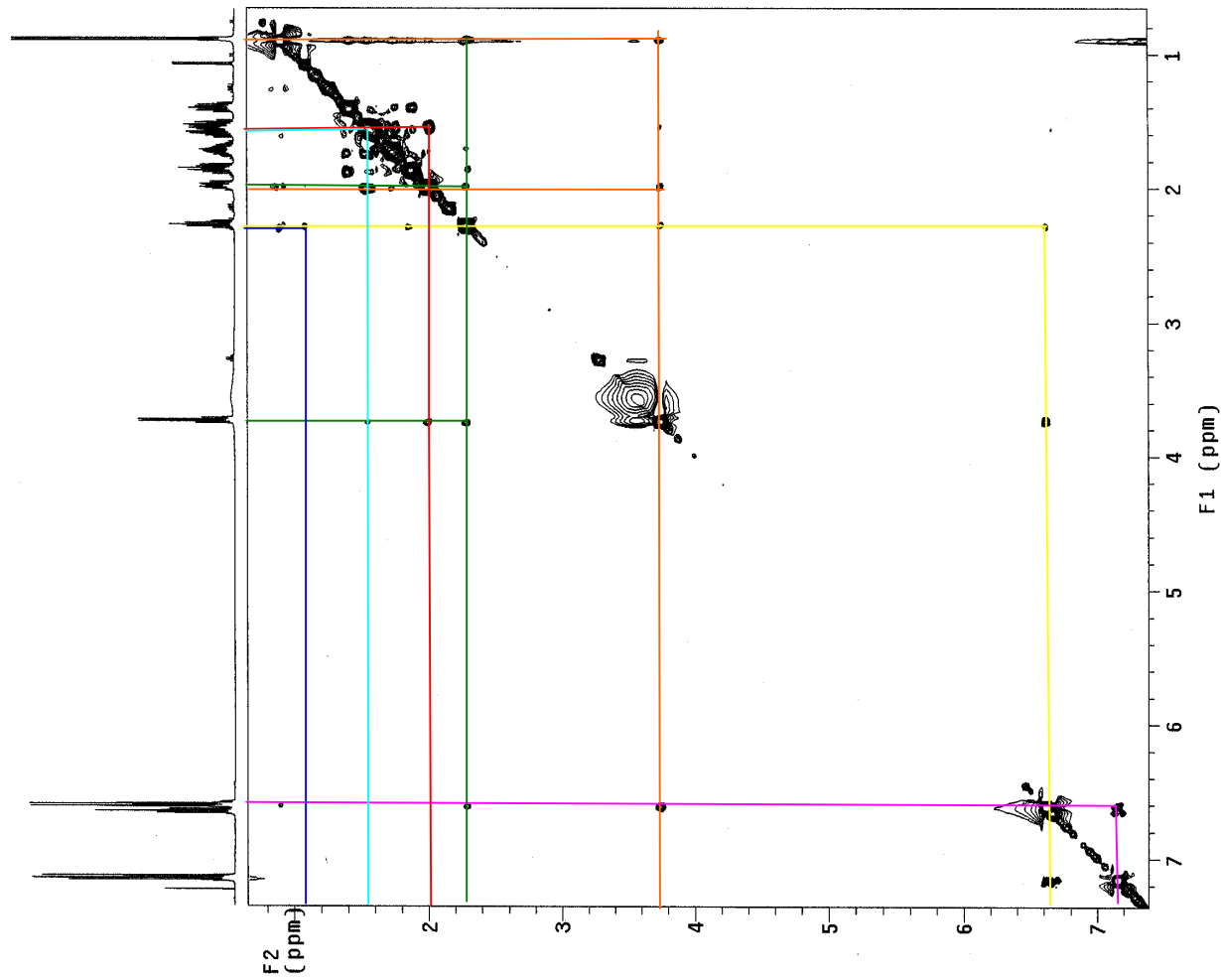
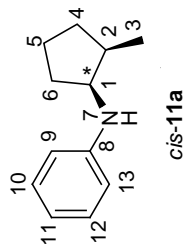
Anexo experimental D.32. DEPT del compuesto 11a.

UNAM, Instituto de Química. (H. Ríos)  
 Dr-A-Cabrera/Laura-R.P  
 Clave: Reacc352  
 No. Registro: 996  
 Experimento: HSQC  
 Disolvente: CDCl3  
 Variante: 0606miniz (G)  
 Abril 14 2003  
 File: ghsqc  
 Pulse Sequence: ghsqc



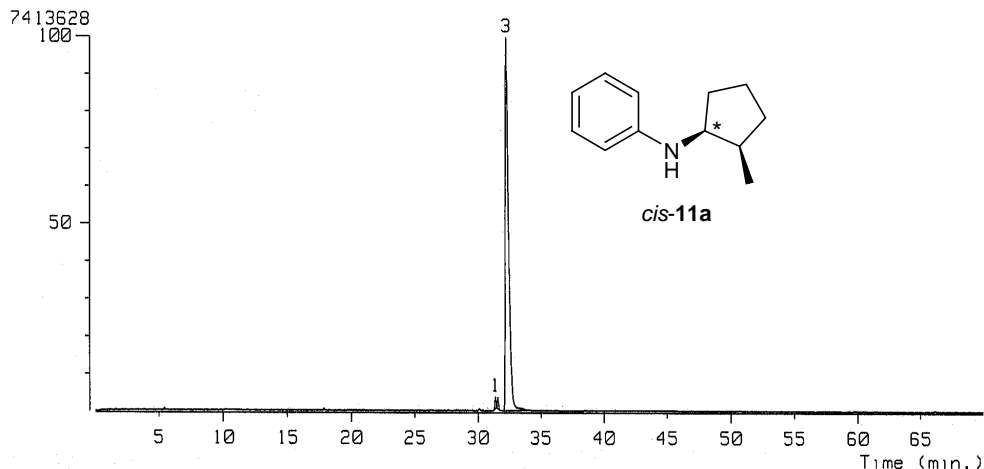
Anexo experimental D.33. Espectro bidimensional HSQC (correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) del compuesto **11a**.

UNAM Instituto de Química.  
 UNAM-Cátedra/Laura-R.P.  
 Clave Registro: 352996  
 No. Registro: 352996  
 Experimento: Nocsy  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Varianova-500MHz (G)  
 Abril-14-2009  
 Pulse Sequence: nocsy



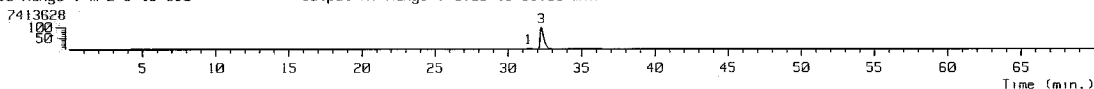
**Anexo experimental D.34.** Espectro bidimensional NOESY del compuesto **11a** mostrando principales correlaciones para la asignación de la configuración relativa.

[ TIC ]  
 Data : Dr-Cabrera-Armando-870 Date : 23-Nov-107 12:41  
 Sample: 2324 G Reacc 352 AX505HA  
 Note :  
 Inlet : GC Ion Mode : EI+  
 Ion Species : Normal Ion TIC Range : m/z 5 to 650

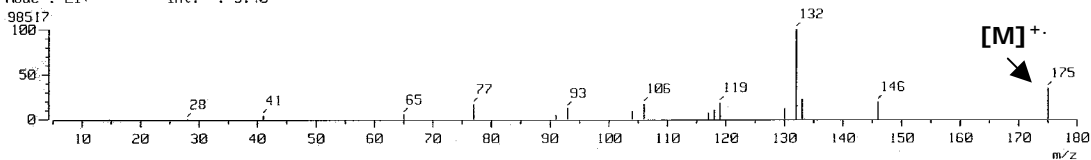


No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	31.35	135.68	1.06	22.01	2.95	5.79	BB
2	31.55	135.08	1.05	20.51	2.75	6.18	BB
3	32.24	12542.16	97.89	704.79	94.31	16.71	BB

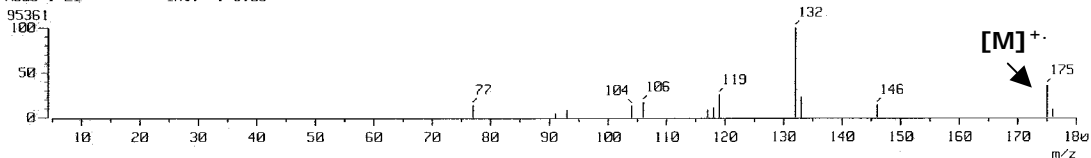
[ TIC ]  
 Data : Dr-Cabrera-Armando-870 Date : 23-Nov-107 12:41  
 Sample: 2324 G Reacc 352 AX505HA  
 Note :  
 Inlet : GC Ion Mode : EI+  
 Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)  
 TIC Range : m/z 5 to 650 Output RT Range : 0.00 to 69.99 min



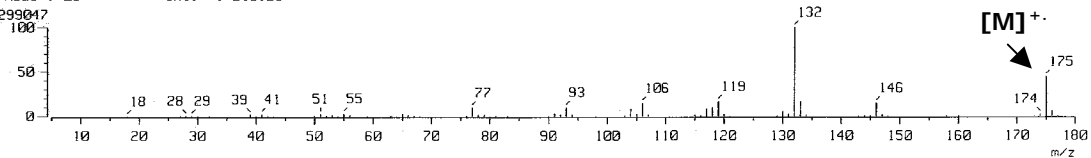
[ Mass Spectrum ]  
 RT : 31.35 min Scan# : 2352-2343-2360 Temp : 0.0 deg.C  
 Ion Mode : EI+ Int. : 9.40



[ Mass Spectrum ]  
 RT : 31.55 min Scan# : 2367-2360-23 Int. : 9.09 Temp : 0.0 deg.C  
 Ion Mode : EI+



[ Mass Spectrum ]  
 RT : 32.24 min Scan# : 2419-2403-2555 Int. : 219.25 Temp : 0.0 deg.C  
 Ion Mode : EI+



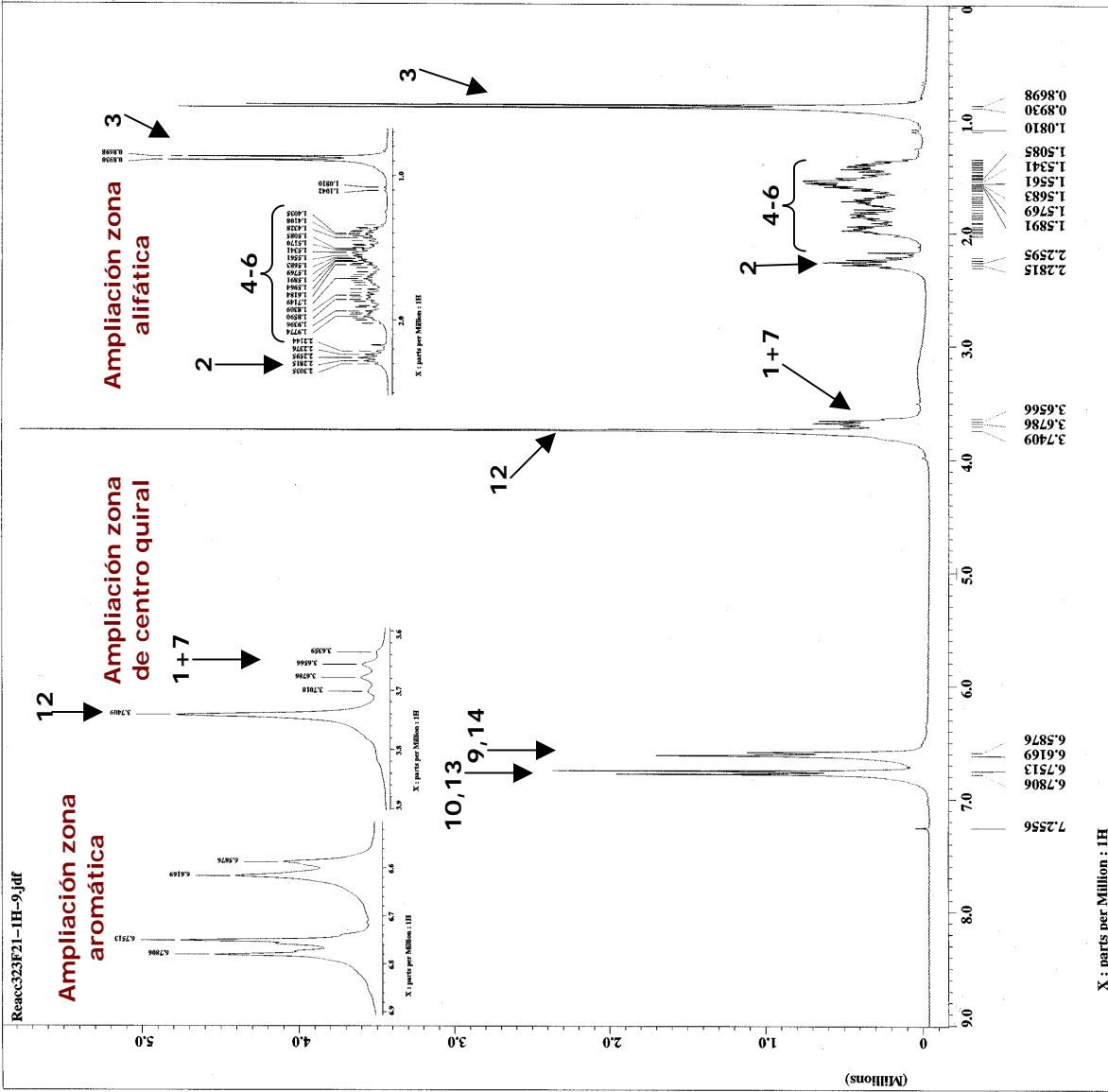
Anexo experimental D.35. Cromatograma de CG-EM del compuesto 11a quiral.

Reacc323F21-1H-9.jdf

Ampliación zona aromática

Ampliación zona de centro quiral

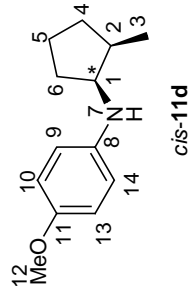
Ampliación zona alifática



```

Filename = Reacc323F21-1H-9.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse.exp
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Acquisition_time = 12-DEC-2008 12:52:13
Current_time = 11-DEC-2008 12:53:37
Comment = Single Pulse Experiment
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 16384
Dim_title = 1H
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_MMX
Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 2.7246592[s]
X_domain = 1H
X_freq = 300.5295592[MHz]
X_offset = 5[ppm]
X_points = 16384
X_prescans = 0
X_resolution = 0.36701838[Hz]
X_sweep = 0.0132291[MHz]
X_start = 0.000000000
Mod_return = 1
Scans = 32
Total_scans = 32
X_90_width = 9.5[us]
X_acq_time = 2.7246592[s]
X_angle = 45[deg]
X_pulse = 4.75[us]
X_pulse_wait = 3[us]
X_phase_set = 22
Recv_gain = 22
Relaxation_delay = 4[s]
Temp_get = 15.8[degC]
Unblank_time = 2[us]

```



Anexo experimental D.36. Espectro de RMN-1H del compuesto 11d.

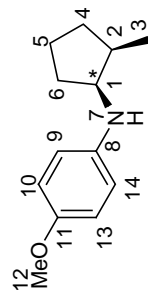
Reacc323F21-1C-6.jdr



```

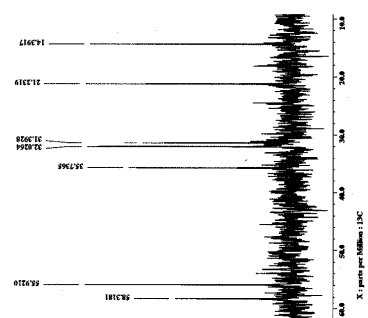
= Reacc323F21-1C-6.jdr
= Cabrera
= single_pulse_dec
= Laura
= CHELORFORM-D
= 12-MSC-2007 14:18:40
= 11-MSC-2008 14:18:40
= 11-MSC-2008 12:57:16
= Single Pulse with Bro
= 1D COMPLEX
= 32768
= 13C
= [ppm]
= X
= Eclipses: 300
= BMRB_RMR
Field strength = 7.0586013[F] (300 [MEz]
X_acq_duration = 1.7334272[is]
X_domain = 13C
X_freq = 75.56823426[MEz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescan = 0
X_resolution = 0.57688184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MEz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 300.52965592[MEz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = TRUE
Mod_return = 1
Scans = 4000
Total_scans = 4000
X_90_width = 11.3[us]
X_acq_time = 1.7334272[is]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = [is]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 10
Relaxation_delay = 1[is]
Temp_set = 17.7[dc]
Unblank_time = 2[us]

```



c/s-11d

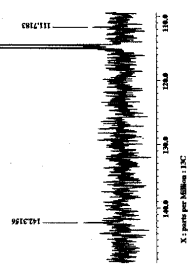
Ampliación zona alifática



1 12  
2 4,6 5 3

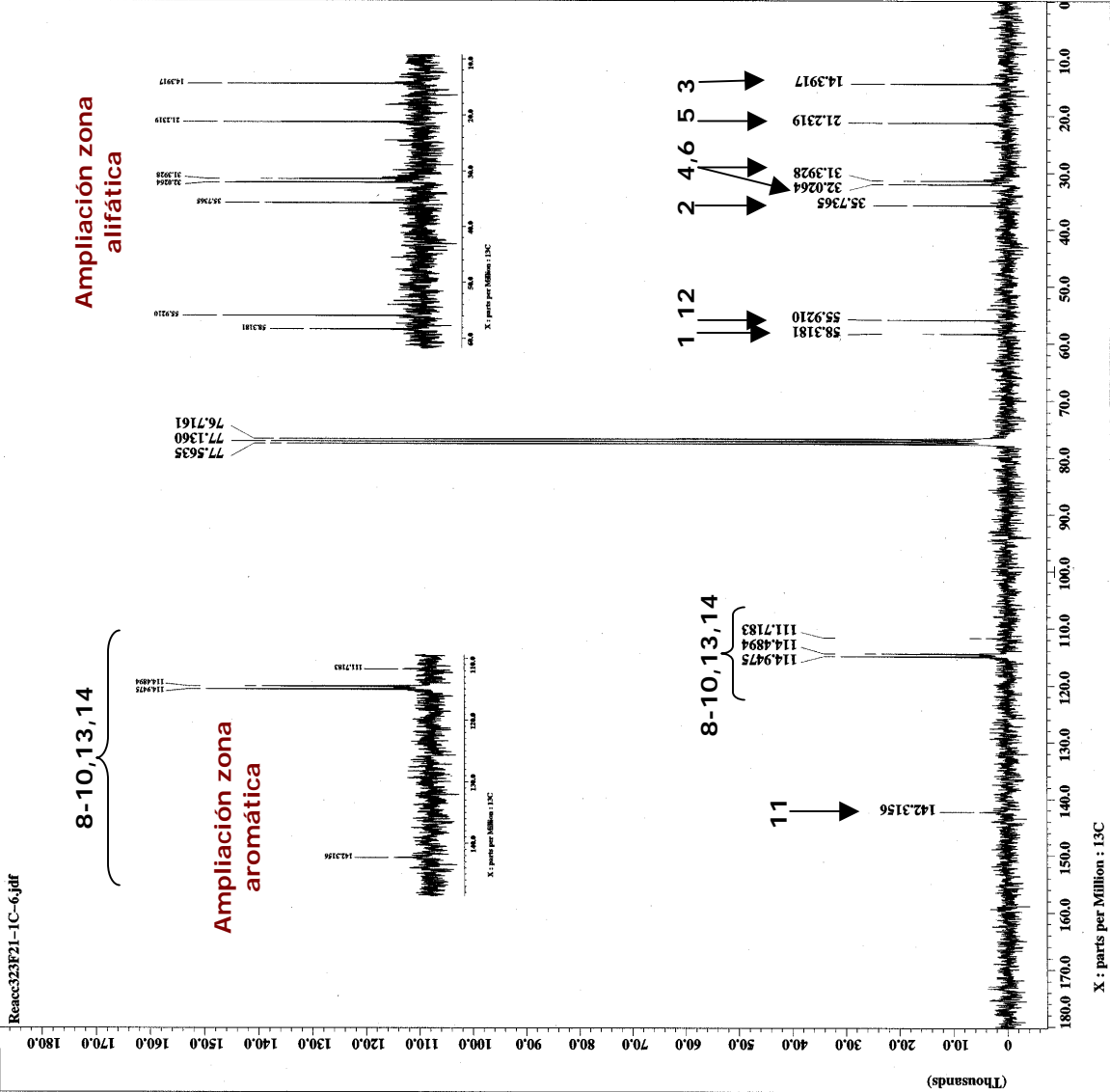
8-10,13,14

Ampliación zona aromática



8-10,13,14

11



Anexo experimental D.37. Espectro de RMN-13C del compuesto 11d.

[ TIC ]

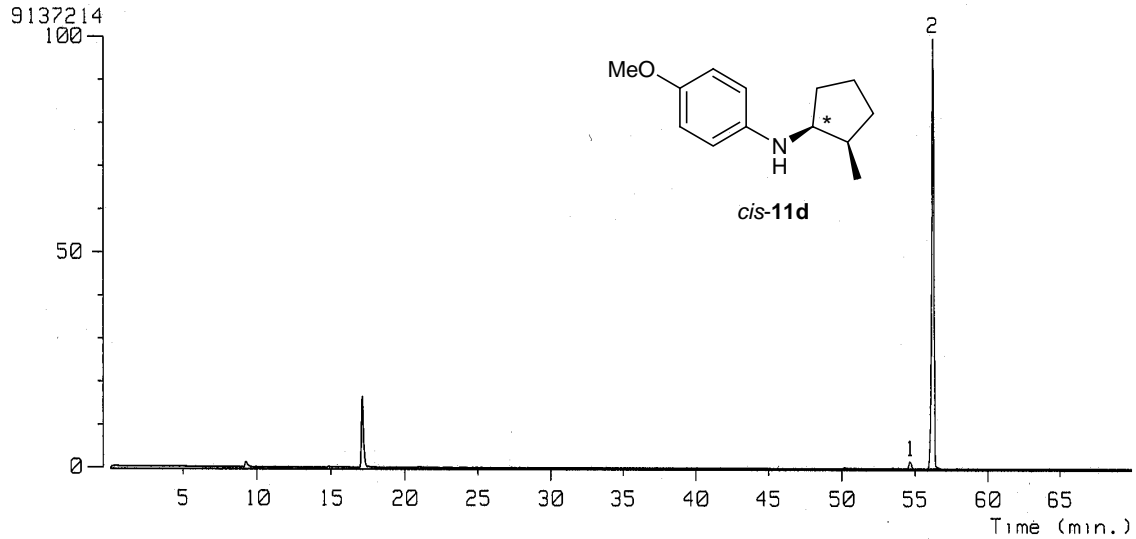
Data : Dr-Cabrera-Armando-878  
Sample: 2389 G Reacc 323 AX505HA

Date : 28-Nov-107 11:49

Note :

Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion

Ion Mode : EI+  
TIC Range : m/z 5 to 650



No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	54.66	181.96	2.02	14.44	1.63	11.83	BB
2	56.28	8829.38	97.98	871.36	98.37	9.51	BB

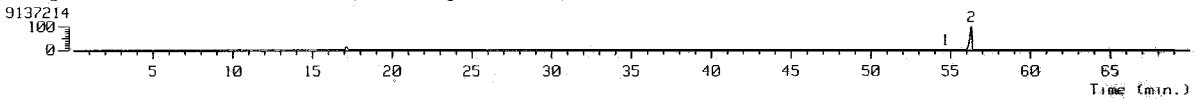
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-878  
Sample: 2389 G Reacc 323 AX505HA  
Note :  
Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 5 to 650

Date : 28-Nov-107 11:49

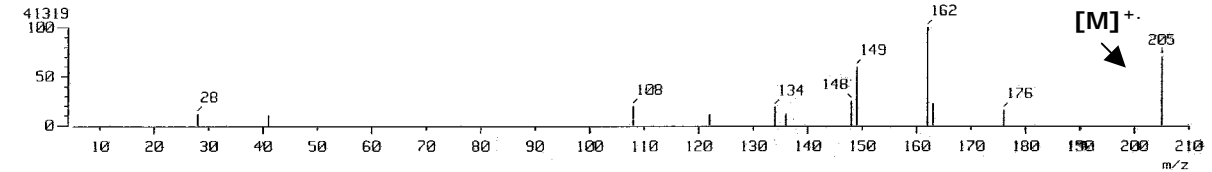
Ion Mode : EI+

Output RT Range : 0.00 to 69.99 min



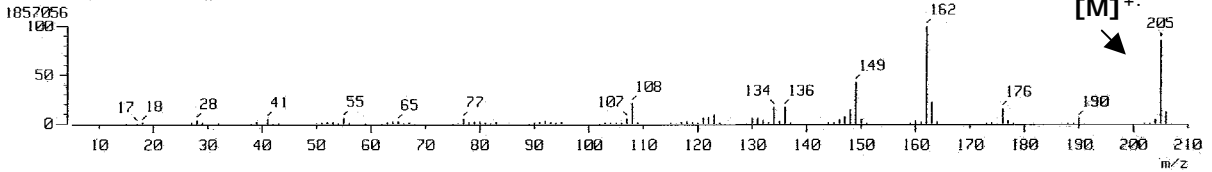
[ Mass Spectrum ]

RT : 54.66 min  
Scan# : 4100-4085-4121  
Ion Mode : EI+  
Int. : 3.94  
Temp : 0.0 deg.C



[ Mass Spectrum ]

RT : 56.28 min  
Scan# : 4222-4188-4266  
Ion Mode : EI+  
Int. : 177.10  
Temp : 0.0 deg.C

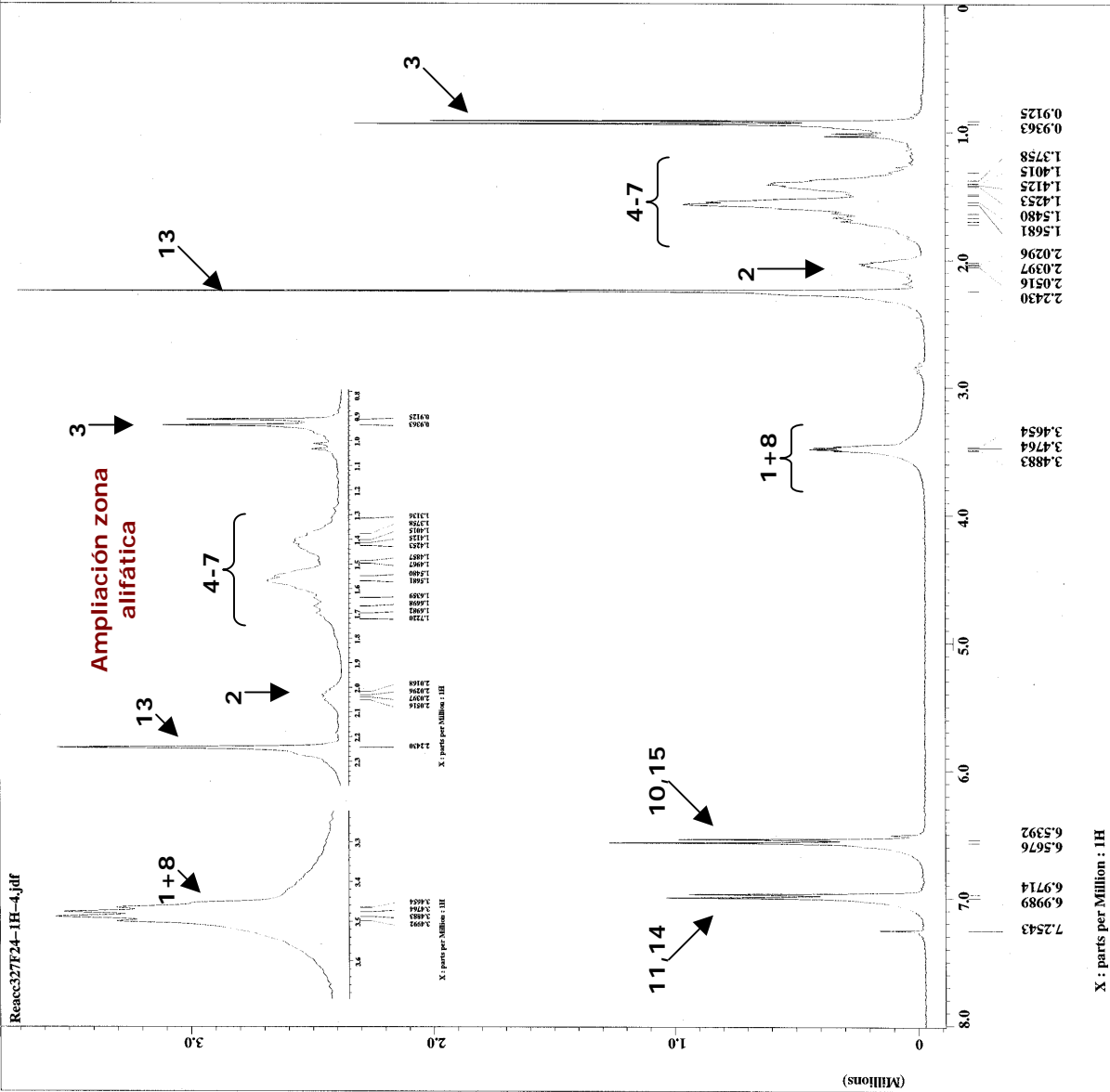
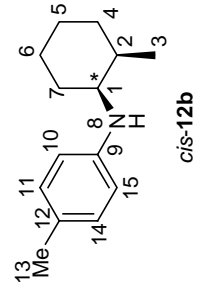


Anexo experimental D.38. Cromatograma de CG-EM del compuesto 11d quiral.



```

= Reacc327F24-IH-4.jdf
= Cabrera
= Single_pulse.exp
= CHLOROFORM-D
= 14-DEC-2007 18:16:05
= 19-DEC-2007 16:57:53
= 19-DEC-2007 16:59:30
= Single Pulse Experiment
= 1D COMPLEX
= 16384
= 1H
= [ppm]
= X
= Decouple: 300
= DECP1A_NMR
= 7.0586013[F] (300 [MHZ]
= 3.6339712[fs]
= 1H
= 300.52965592 [MHZ]
= 5 [ppm]
= 16384
= 0
= 0.27518105 [Hz]
= 4.50856628 [MHZ]
= TRUE
= 1
= 32
= 32
= 9.5 [us]
= 3.6339712 [s]
= 45 [deg]
= 4.75 [us]
= 1 [s]
= Phase_Preset
= 3 [us]
= Recvr_gain
= 19
= Relaxation_delay
= 1 [s]
= 1.3 [dc]
= 2 [us]
  
```



Anexo experimental D.39. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 12b.

Reacc327F24-1C-2.jdf



```

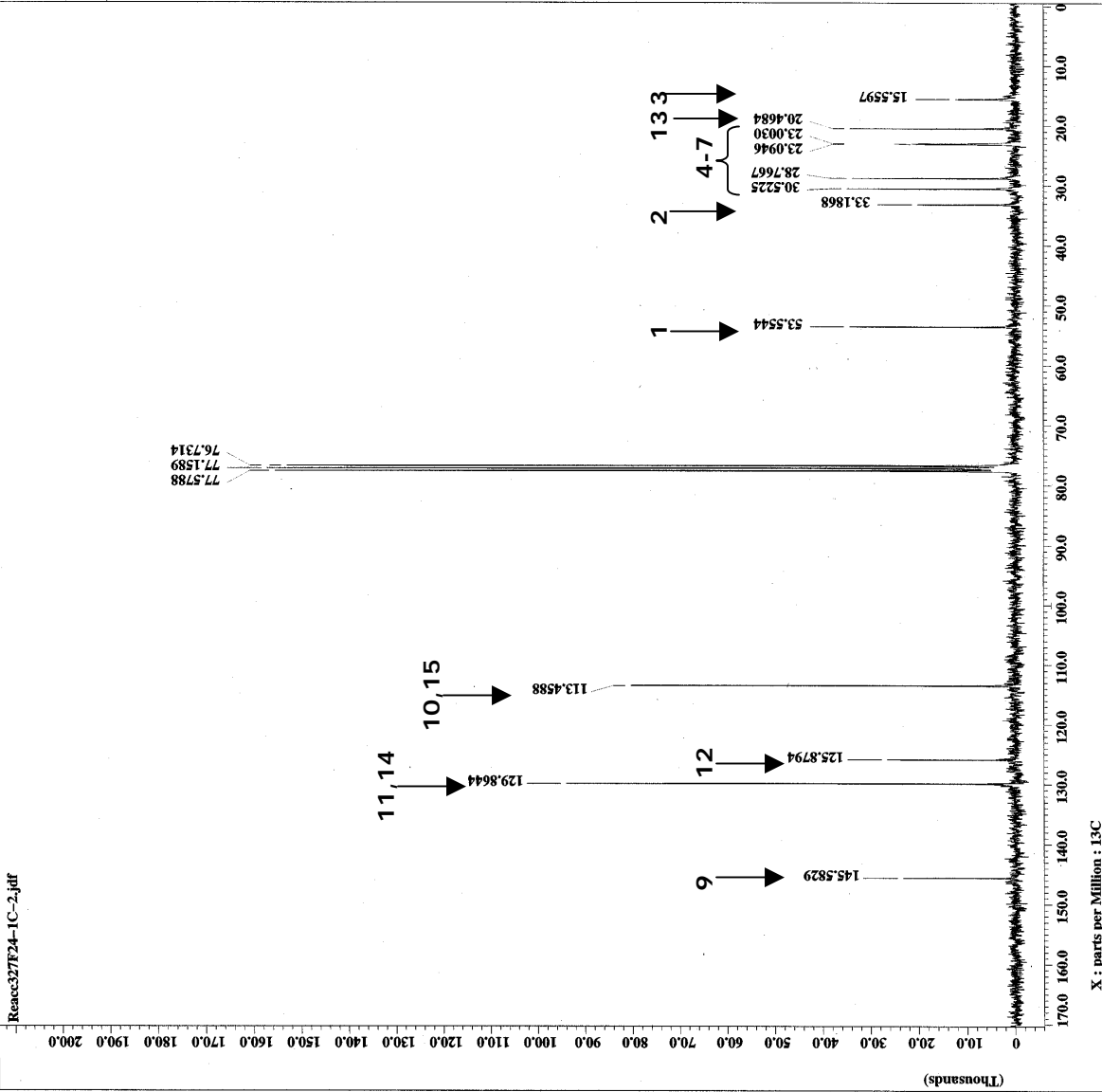
Filename = Reacc327F24-1C-2.jdf
Author = Cbceca
Experiment = Single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 15-DEC-2007 00:21:45
Revision_time = 20-DEC-2007 08:55:59
Current_time = 20-DEC-2007 09:00:07

Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = 1D COMPLEX
Data_size = 86
Dim_1 = 13C
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 1.7334272[s]
X_domain = 13C
X_offset = 5623426[MHz]
X_point = 100[ppm]
X_poffset = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 300.52965952[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = TRUE
X_return = 8000
Total_scans = 8000

X_90_width = 11.3[us]
X_acq_time = 1.7334272[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Program = zgpg30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 17.8[degC]
Unblank_time = 2[us]

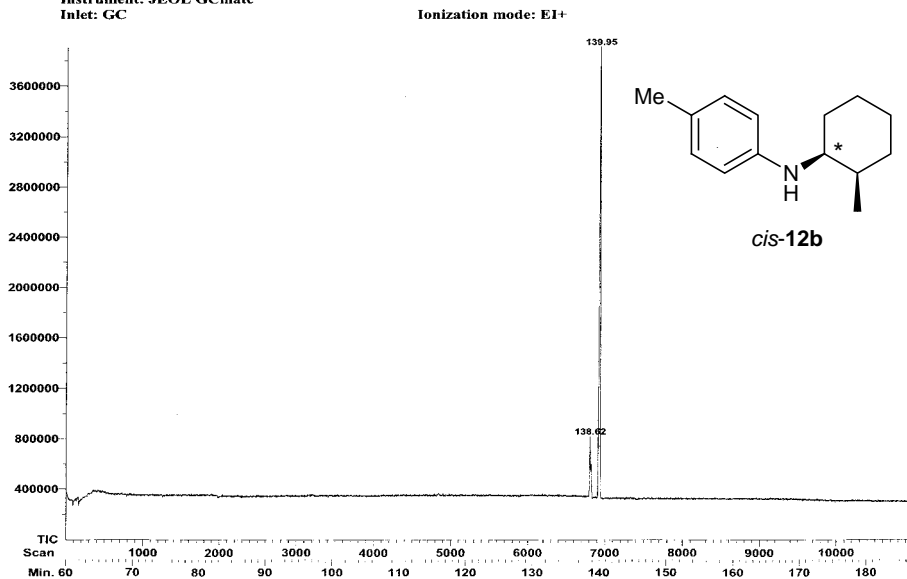
```



Anexo experimental D.40. Espectro de RMN - <sup>13</sup>C del compuesto 12b.

File: 1236-Reac327-2  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 06-02-2009 (Time Run: 08:50:34)



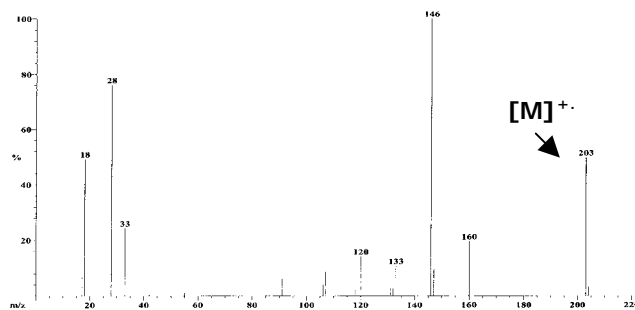
File: 1236-Reac327-2  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 06-02-2009 (Time Run: 08:50:34)

Ionization mode: EI+

Scan: 6805 R.T.: 138.62  
 Base: m/z 146; 5.1%FS TIC: 838064

#Ions: 19



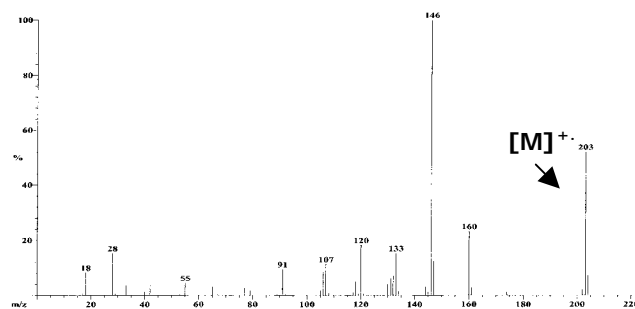
File: 1236-Reac327-2  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 06-02-2009 (Time Run: 08:50:34)

Ionization mode: EI+

Scan: 6921 R.T.: 139.95  
 Base: m/z 146; 27%FS TIC: 3925680

#Ions: 43

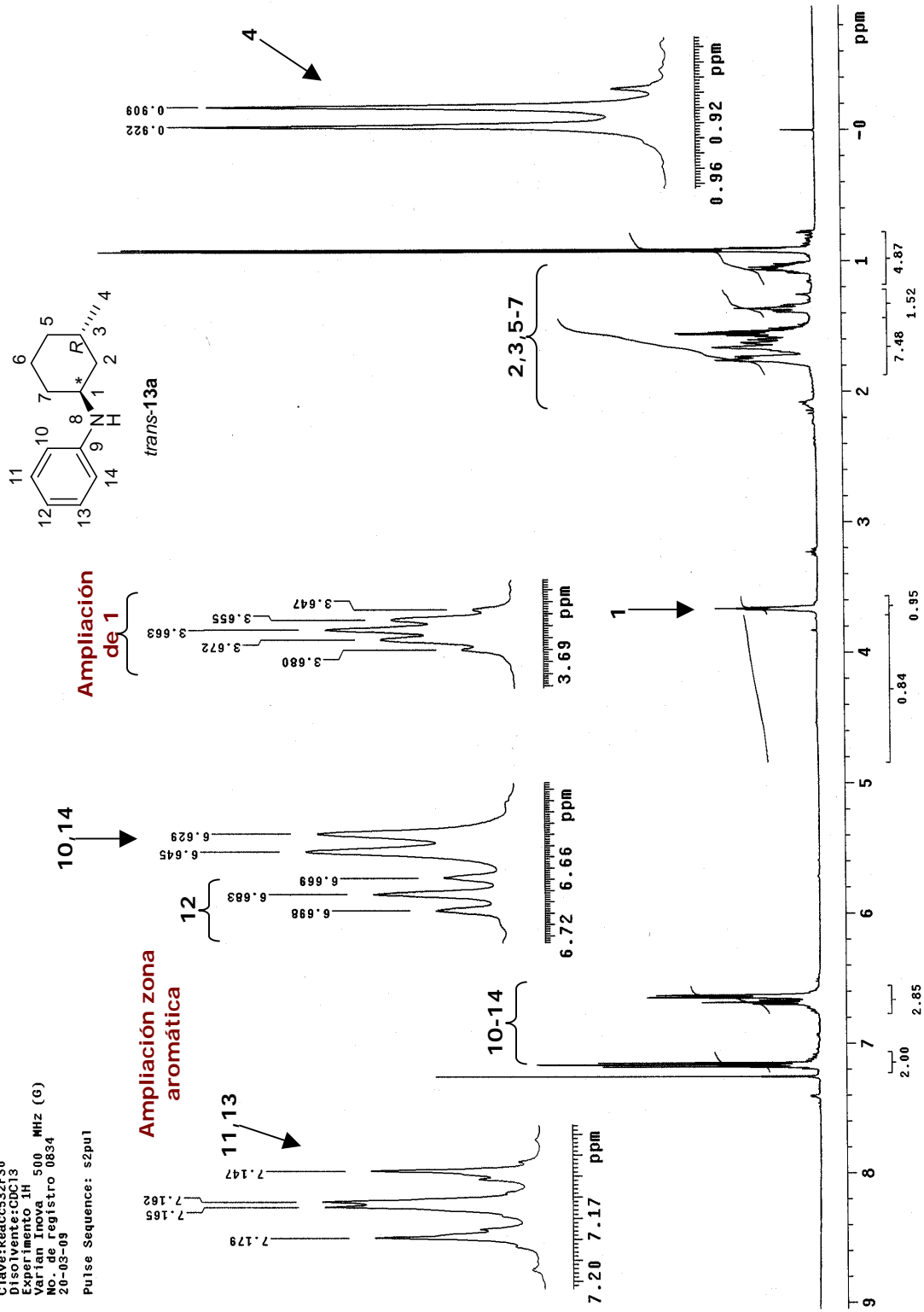


Peak Table

Peak Label	RIC	Scan Range	Baseline at	Total Area	Background	Peak Area
138.62	TIC	6793-6829	6784-6788	14388850	8469663	5919187
139.95	TIC	6905-6941	6895-6899	49880378	8273759	41606619

Anexo experimental D.41. Cromatograma de CG-EM del compuesto 12b quiral.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera/Laura R. P  
 Clave:Reacc532F30  
 Disolvente:CDCl3  
 Experimento 1H  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de registro 0834  
 20-05-09  
 Pulse Sequence: s2pu1

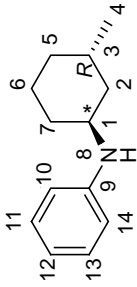


Anexo experimental D.42. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 13a.

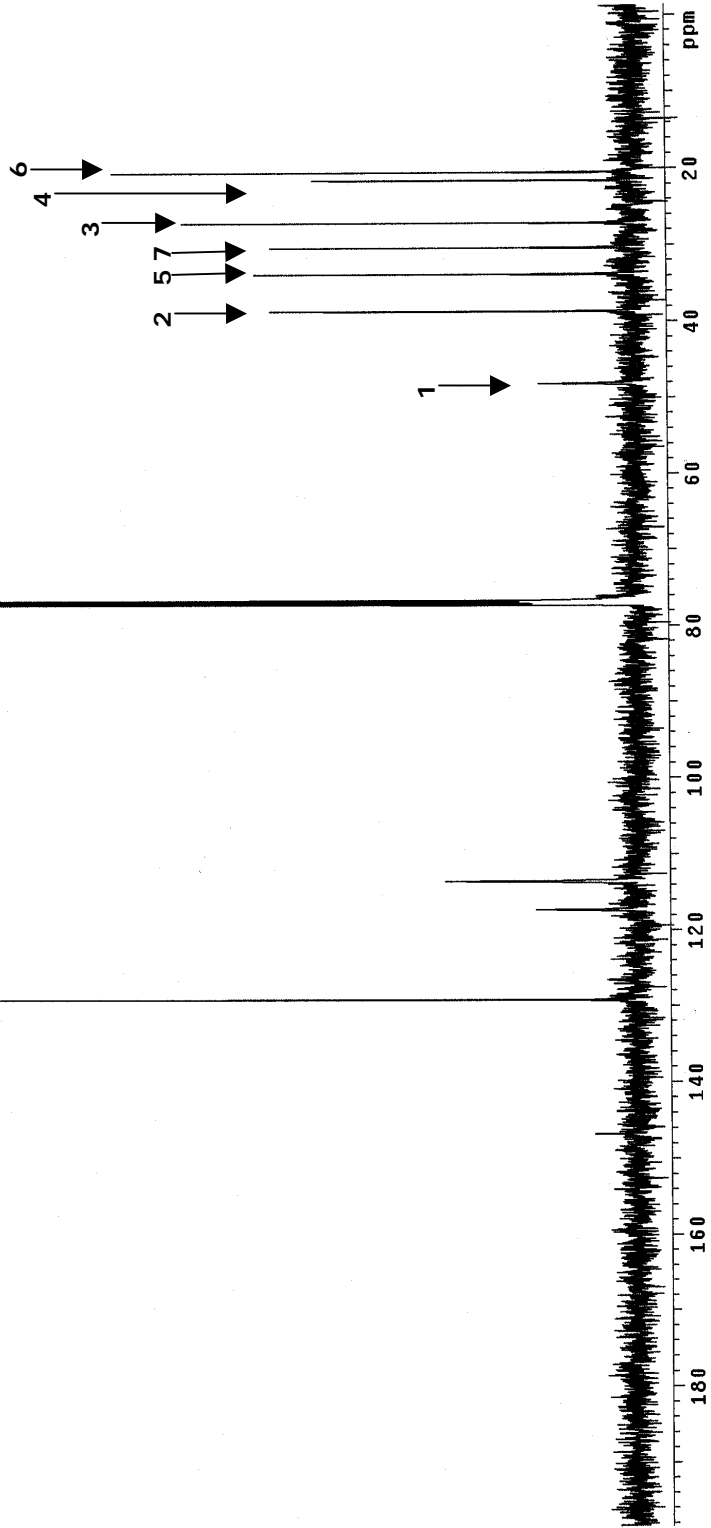
U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P.  
Clave: Reacc52F30  
Disolvente: CDCl3  
Experimento 13C  
Varian Inova 125 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1



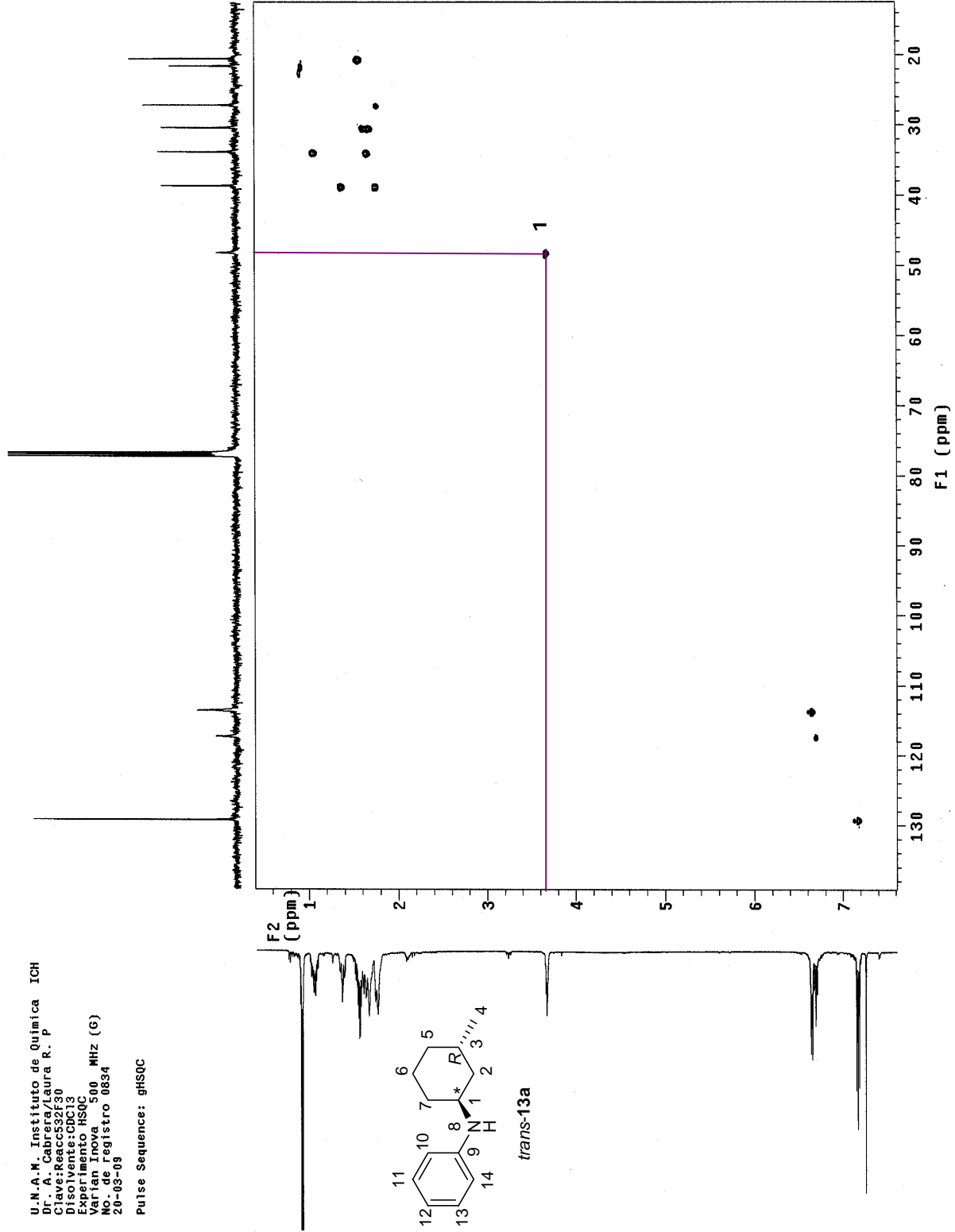
trans-13a



Anexo experimental D.43. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 13a.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P  
Clave: Reacc532F30  
Disolvente: CDCl3  
Experimento HSQC  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

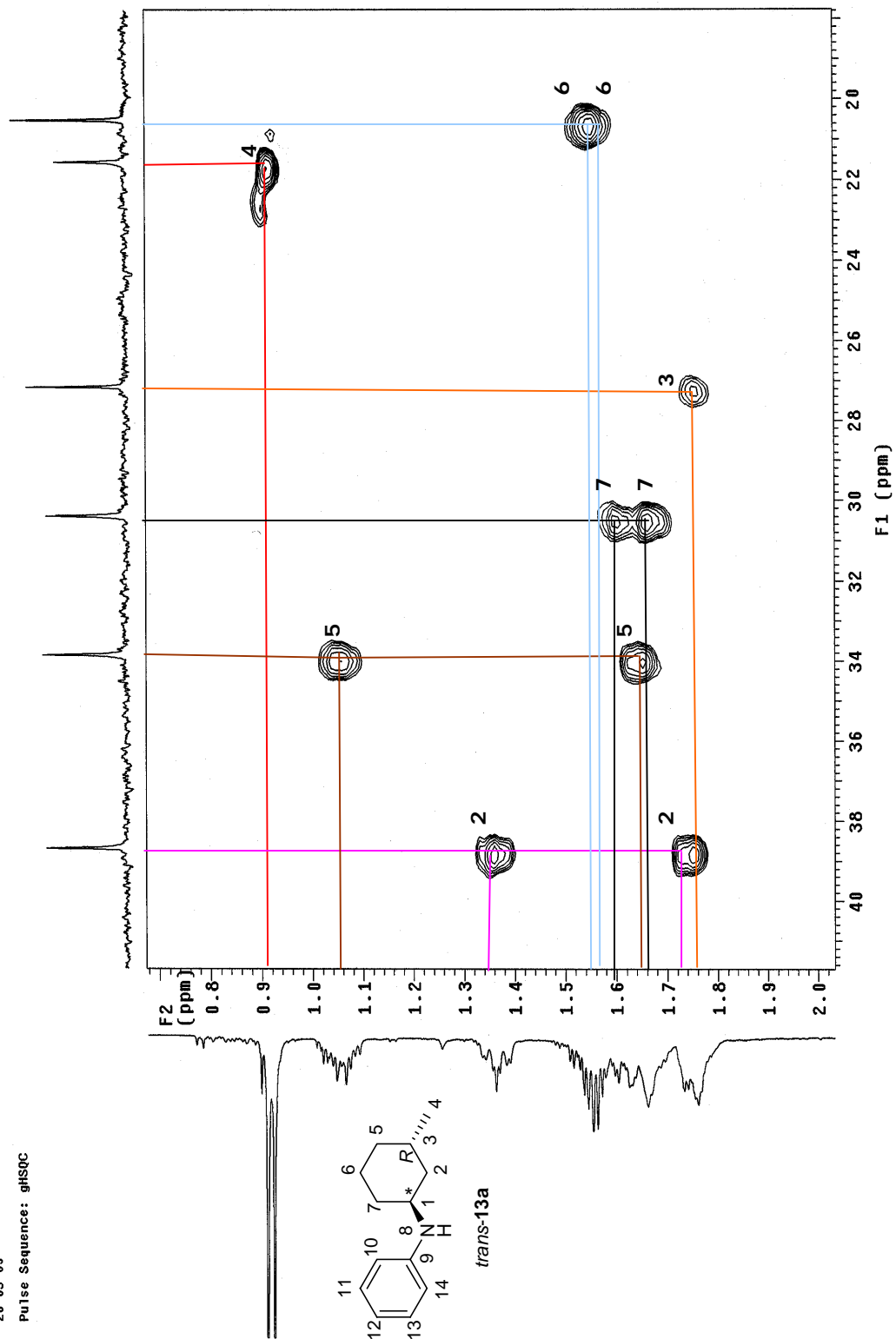
Pulse Sequence: gHSQC



Anexo experimental D.44. Espectro bidimensional HSQC del compuesto **13a** sin correlacionar más que el nuevo centro quiral.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P  
Clave:Reacc52F30  
Disolvente:CDCl3  
Experimento HSQC  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

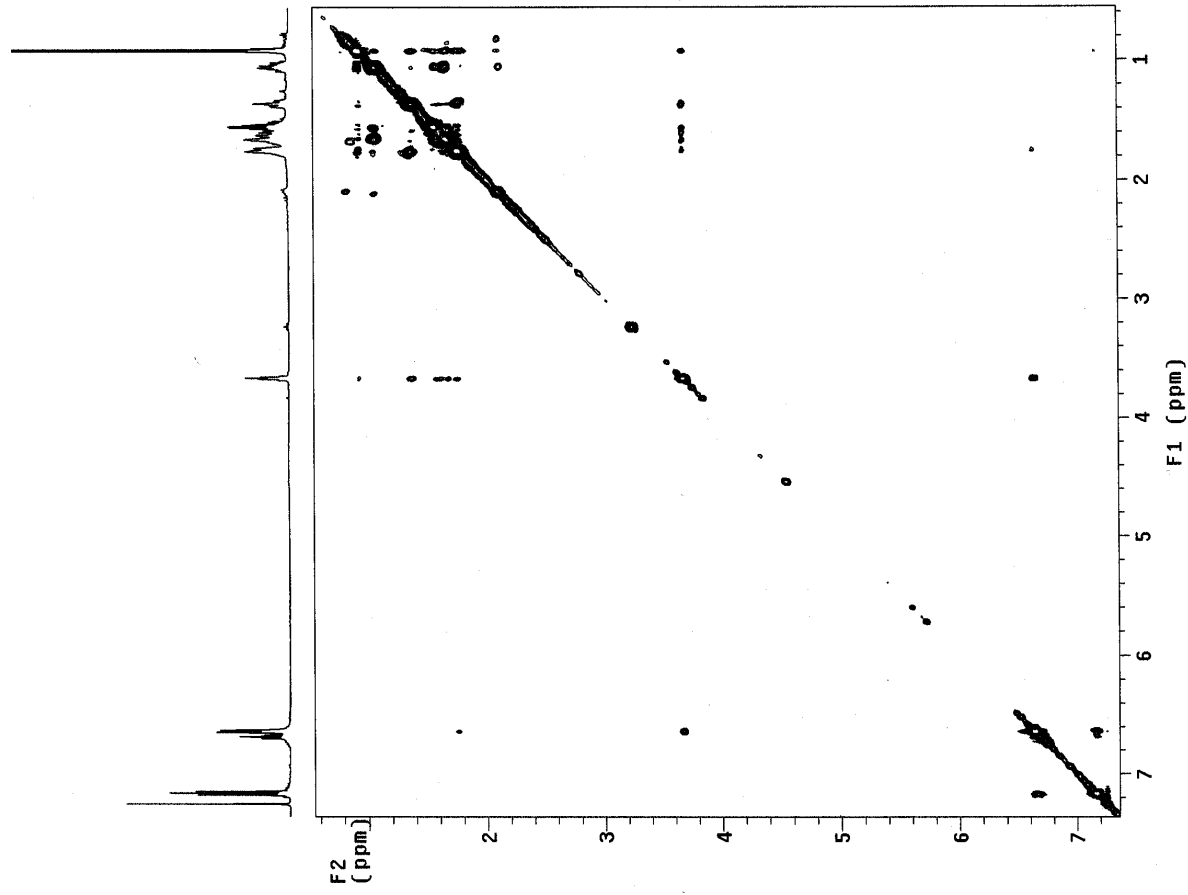
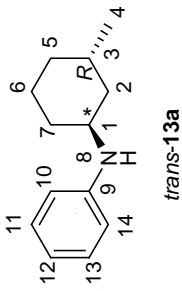
Pulse Sequence: gHSQC



Anexo experimental D.45. Ampliación del espectro bidimensional HSQC del compuesto 13a para diferenciar los metileno y metinos.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P.  
Clave: Reacc532f30  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: NOESY  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

Pulse Sequence: noesy

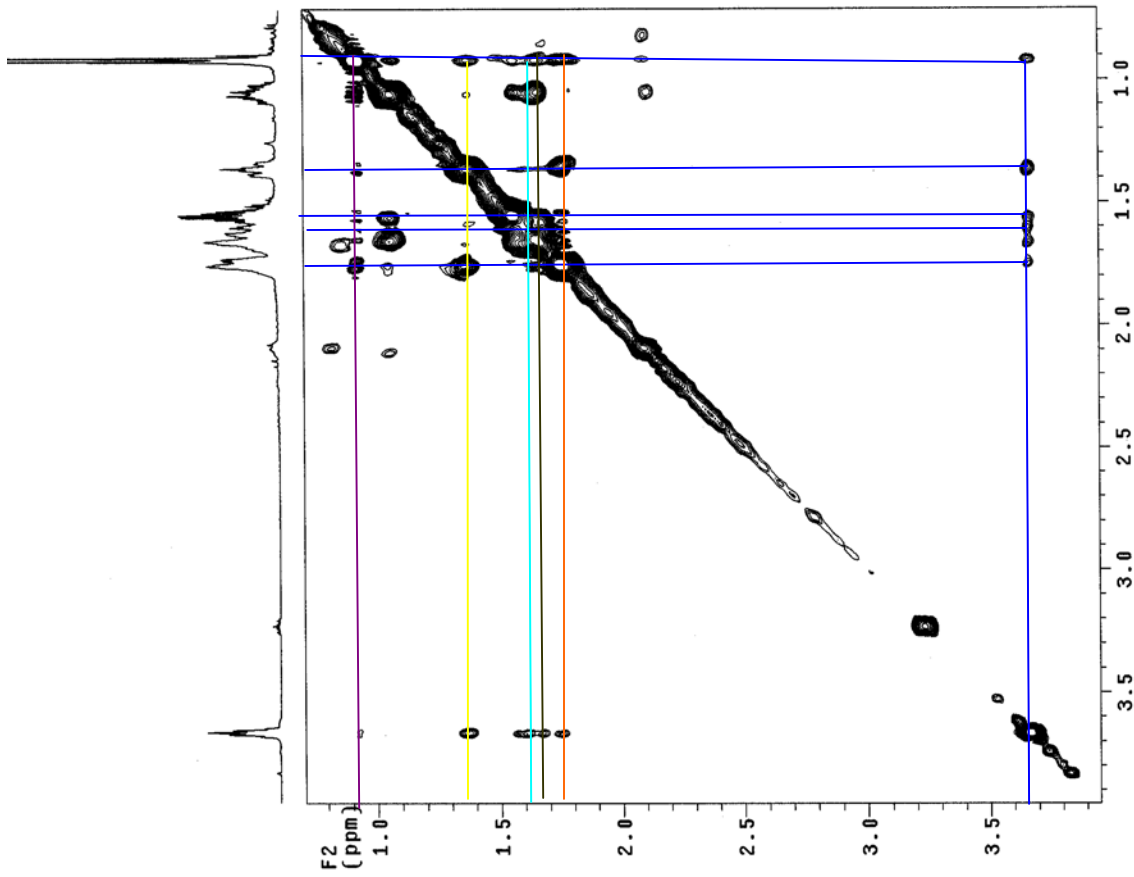
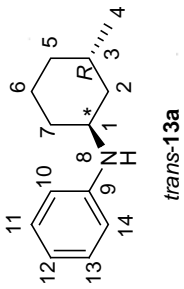


Anexo experimental D.46. Espectro bidimensional NOESY del compuesto 13a sin líneas que correlacionen interacciones H-H.



U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Calderín R. P.  
Clave: Reac532F30  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: NOESY  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

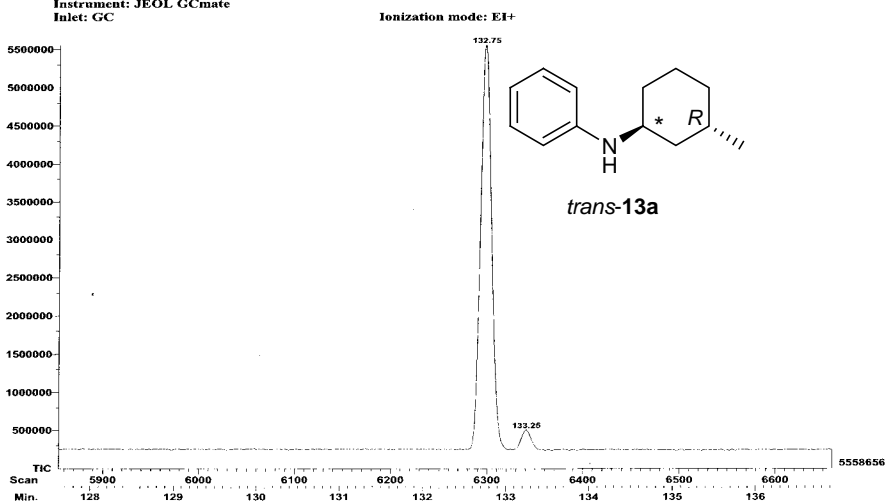
Pulse Sequence: noesy



Anexo experimental D.47. Ampliación del espectro bidimensional NOESY del compuesto 13a (zona alifática).

File: REACC 532  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 05-26-2009 (Time Run: 13:24:55)

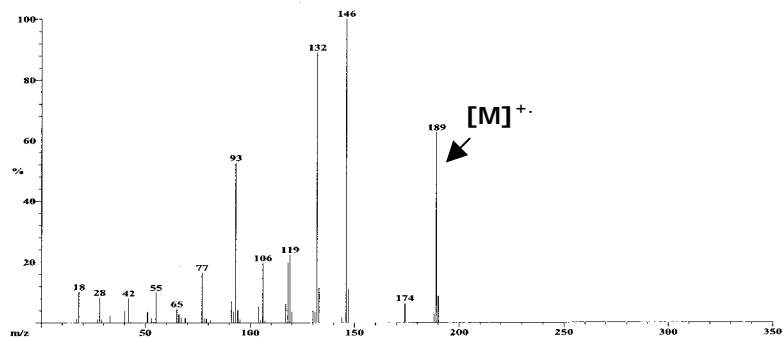


File: REACC 532  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 05-26-2009 (Time Run: 13:24:55)

Scan: 6298 R.T.: 132.75  
 Base: m/z 146; 25%FS TIC: 5622400

#Ions: 48

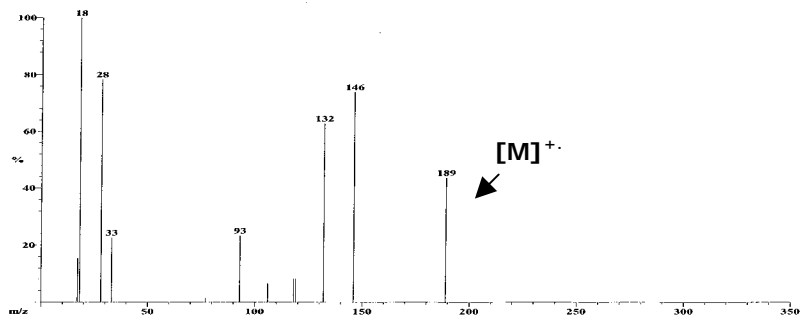


File: REACC 532  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 05-26-2009 (Time Run: 13:24:55)

Scan: 6341 R.T.: 133.25  
 Base: m/z 18; 2.7%FS TIC: 496576

#Ions: 12



Peak Table

Peak Label	RIC	Scan Range	Baseline at	Total Area	Background	Peak Area
132.75	TIC	6286-6310	6274-6278	51692778	4175630	47517148
133.25	TIC	6329-6353	6360-6364	6197332	4020182	2177150

Anexo experimental D.48. Cromatograma de CG-EM del compuesto 13a quiral.

# **ANEXO EXPERIMENTAL E.**

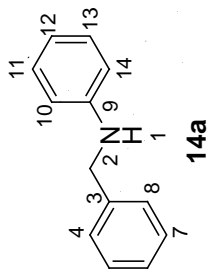
ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO  
VII.

**MISCELANEA: BASES PARA AMINACION  
REDUCTIVA DIRECTA DE ARILALDEHIDOS Y  
ARILCETONAS PROQUIRALES CON EL  
SISTEMA  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$ .**

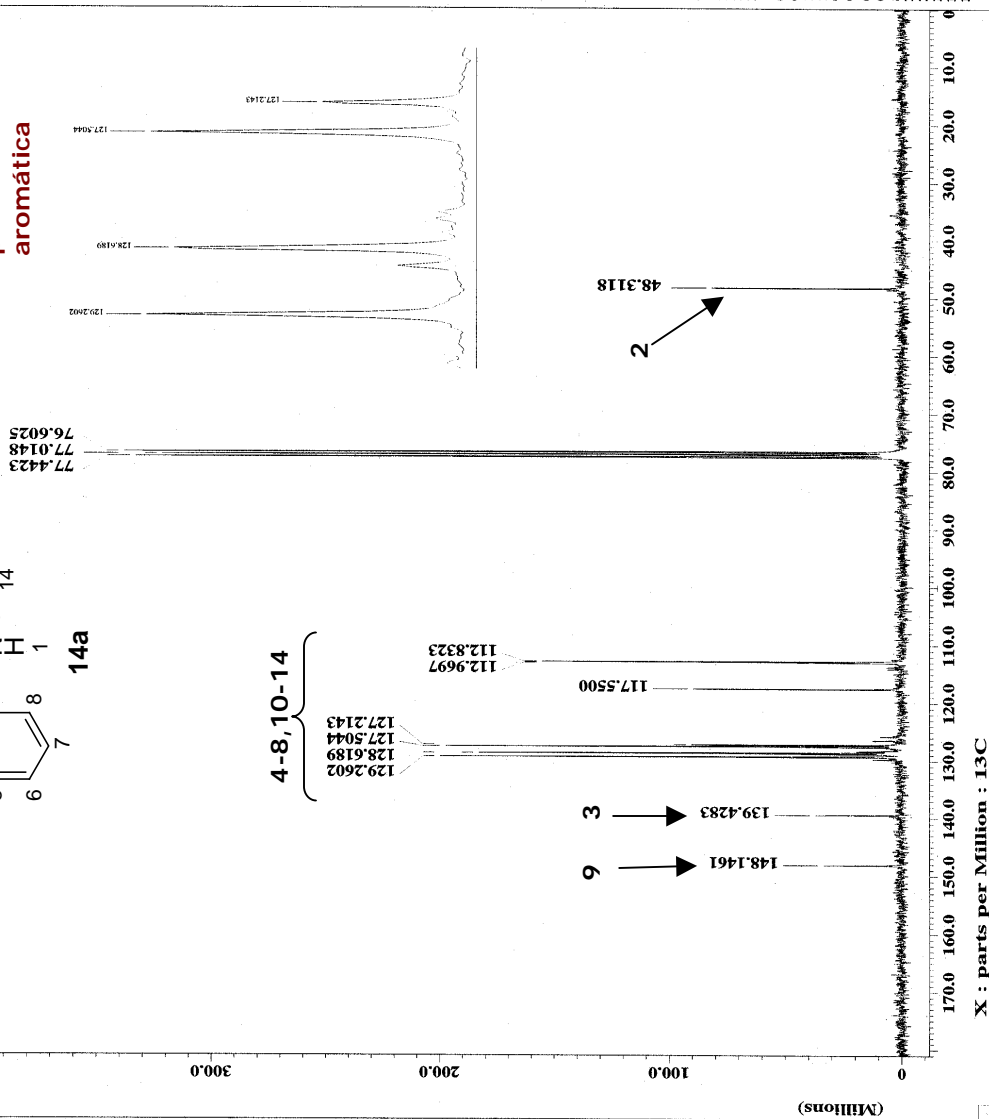
Compuesto 14a.....	AE-111
Compuesto 15g.....	AE-113
Compuesto 16d.....	AE-115



Reacc24F1119-1C.3



**Ampliación zona aromática**



```

----- ACQUISITION PARAMETERS -----
File Name      = Reacc24F1119-1C.3
Author        = Laura
Sample ID     = Single Pulse with Broa
Content       = 18-FEB-2004 19:59:37
Creation Date = 18-FEB-2004 19:59:37
Revision Date = 19-FEB-2004 07:30:11
Spec Site    = Eclipse+ 300
Spec Type    = DELTA_NMR

Data Format   = 1D COMPLEX
Dimensions   = X
Dim Title    = 13C
Dim Size     = 16384
Dim Units    = [ppm] 2000
Scan#        = 1
Mod return   = 16384
X_points     = 0
X_domain     = 13C
X_offset     = 100 [ppm]
X_freq       = 125.76184 [MHz]
X_resolution = 1.1538541 [Hz]
X_domain     = 1H
Irr_offset   = 5.0 [ppm]
Irr_freq     = 300.53115858 [MHz]
x_acq_duration = 0.8667136 [s]
Digital_filter = FALSE
Filter_factor = 1 [us]
Filter_width = 1 [us]
Actual_start_time = 18-FEB-2004 19:03
Acq_delay    = 50.8 [us]
X90          = 12.8 [us]
Irr90        = 10 [us]
Tr190        = 10 [us]
Qua90        = 10 [us]
X90          = 10 [us]
Tr190        = 10 [us]
Qua90        = 10 [us]
X90          = 10 [us]
Tr190        = 10 [us]
Qua90        = 10 [us]
X90          = 43 [us]
Tr190        = 36 [us]
Qua90        = 10 [us]
Spin_lock_90 = 0.1 [ms]
Spin_lock_attn_90 = 1 [us]
Deut_grad_sbm_attn = 10 [dB]
ADC_card_strength = 16/1MHz/20
Field_strength = 7.0586013 [T]
Filter_mode    = BUTTERWORTH
Filter_width   = 9.4460228 [kHz]
Receiv_gain    = 30
Irr_code       = 146
Obs_noise      = 146
Obs_resolution = 36 [us]
Irr_noise      = 36 [us]
WALTZ          = WALTZ
Tri_noise      = 1 [us]
WALTZ          = WALTZ
Qua_noise      = 1 [us]
WALTZ          = WALTZ
Solvent        = CHLOROFORM-D
Lock_strength  = 246
Lock_gain     = 31
Lock_offset   = 25.6519 [kHz]
Lock_esc_offset = 15.4 [deg]

```

Anexo experimental E.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 14a.



Reacc239F35-1C-5.jdf



```

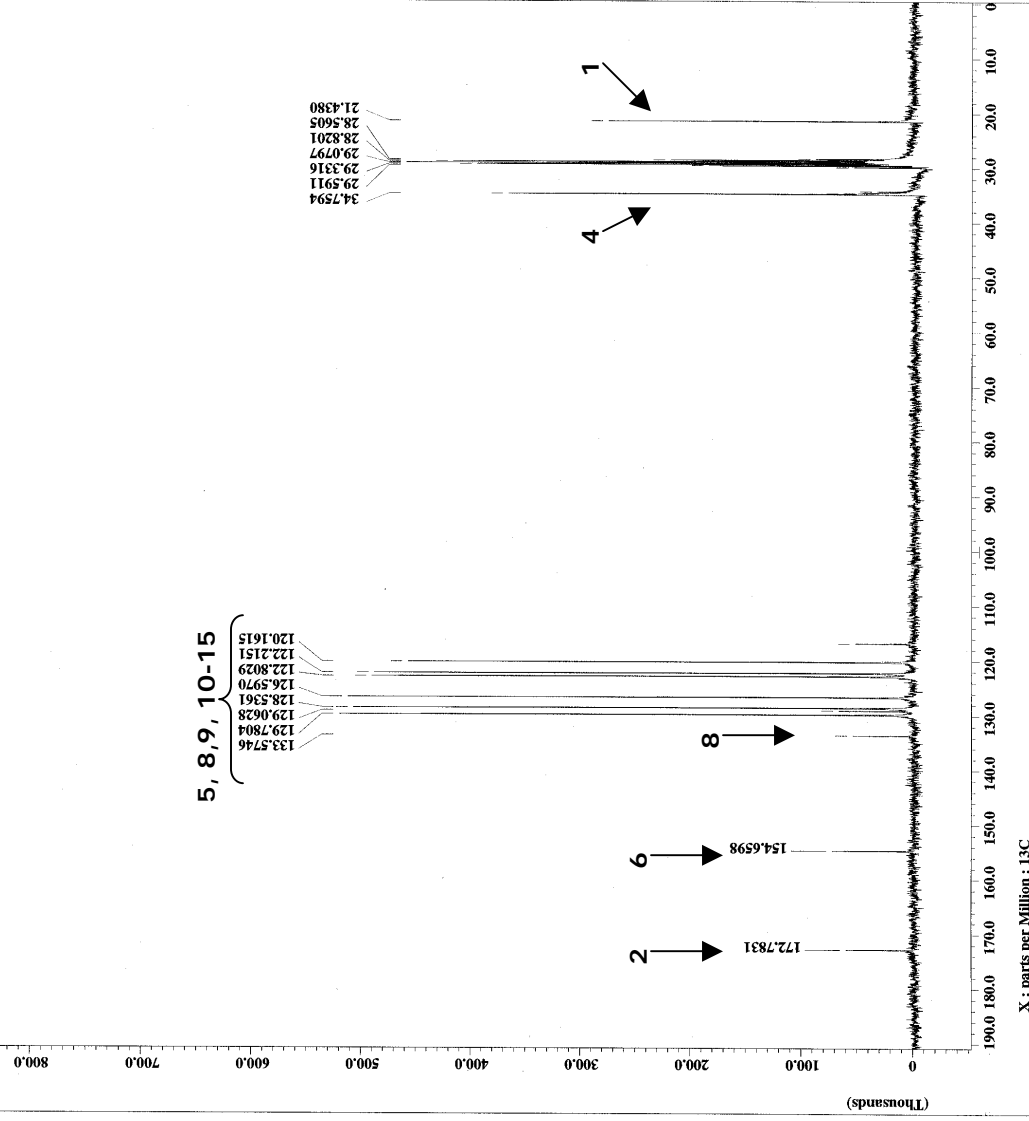
Filename = Reacc239F35-1C-5.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = leura
Solve = NMR-D6
Creation_time = 28-JUN-2007 10:48:40
Revision_time = 28-JUN-2007 11:19:45
Current_time = 28-JUN-2007 11:20:32

Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 32768
Dimensions = 1D
Dim_units = [ppm]
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013 [T] (300 [MHZ])
X_acq_duration = 1.7334272 [s]
X_freq = 75.56823436 [MHZ]
X_offset = 100 [ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184 [Hz]
X_sweep = 18.90359168 [MHZ]
Xr_domain = 18
Xr_offset = 300.52965592 [MHZ]
Xr_offset = 5 [ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 673

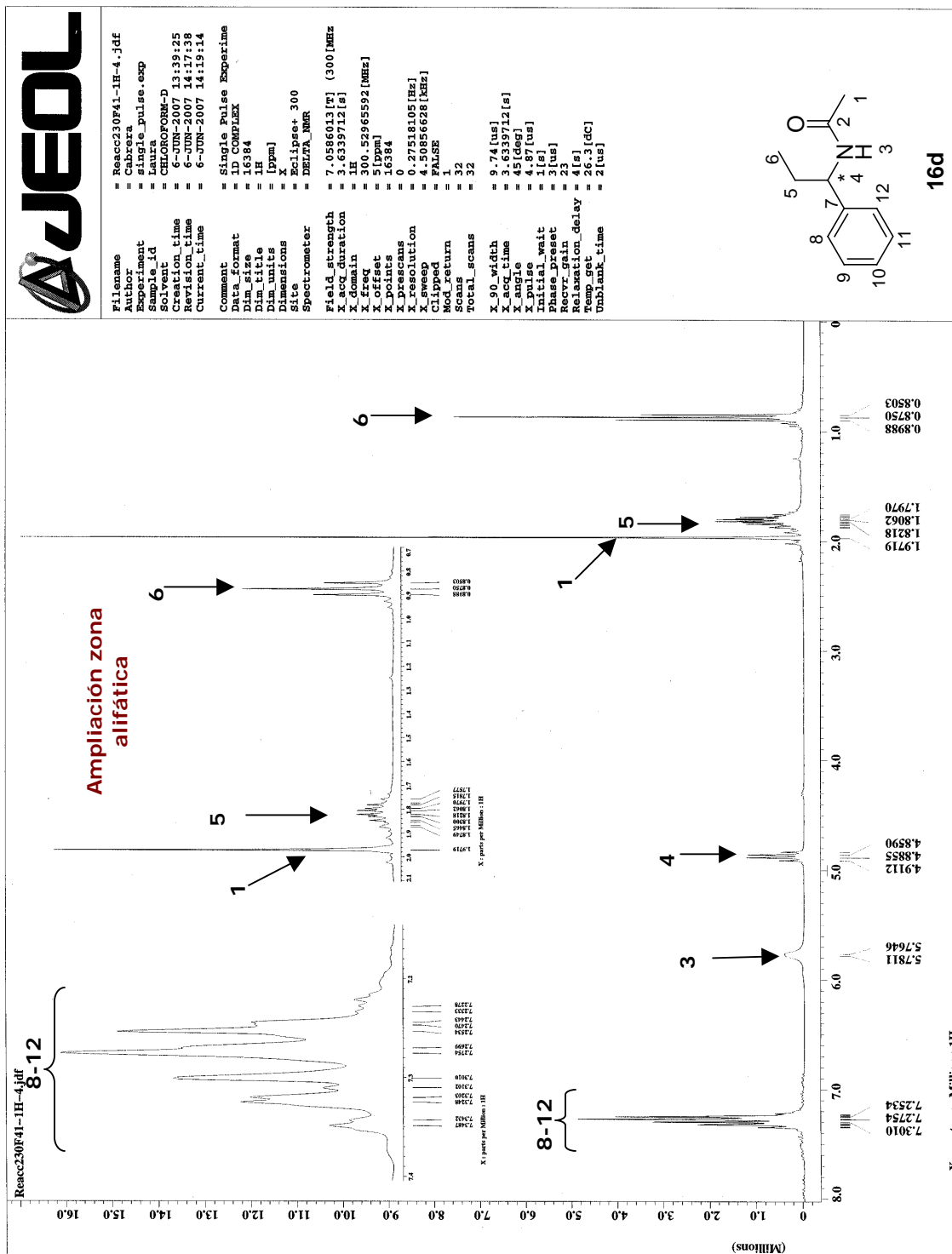
X_90_width = 31 [us]
X_acq_time = 1.7334272 [s]
X_angle = 30 [deg]
X_pulse = 10.33333333 [us]
Initial_wait = 1 [s]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1 [s]
Xr_offset = 5 [ppm]
Dbband_time = 2 [us]

```



Anexo experimental E.4. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 15g.

## II. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de una arilamina quiral obtenida por el sistema de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/*(R)*-BINAP.

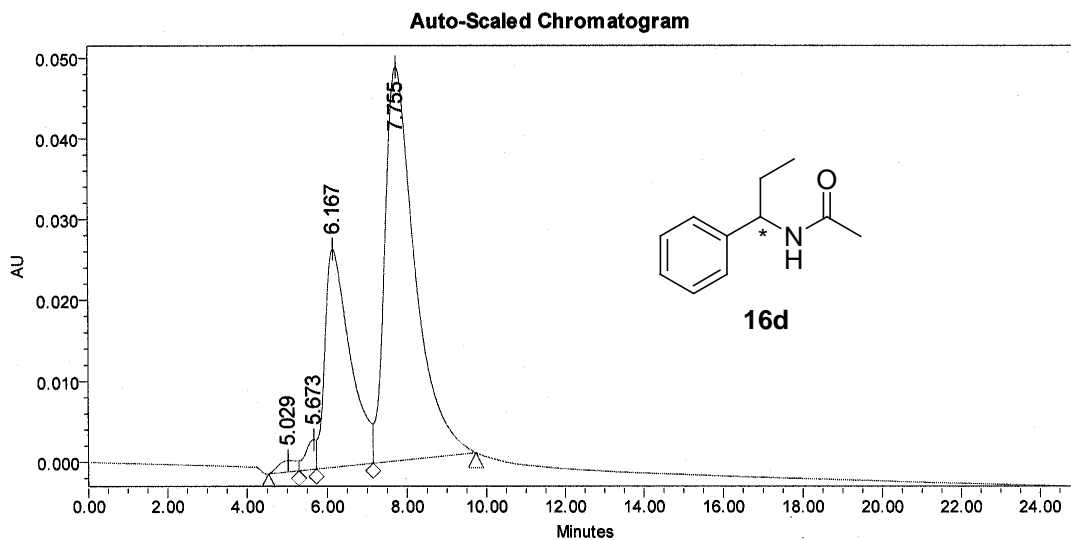


Anexo experimental E.5. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 16d.





**Instituto de Química UNAM**  
**Laboratorio de Cromatografía**



**Peak Results**

Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	5.029	45145	1.17	BV
2	5.673	67192	1.74	VV
3	6.167	1178944	30.56	VV
4	7.755	2567074	66.53	VB

$ee = 37.02$

**Anexo experimental E.7. HPLC del compuesto 16d quiral.**

# **PUBLICACION**

# Stable Preformed Chiral Palladium Catalysts for the One-Pot Asymmetric Reductive Amination of Ketones

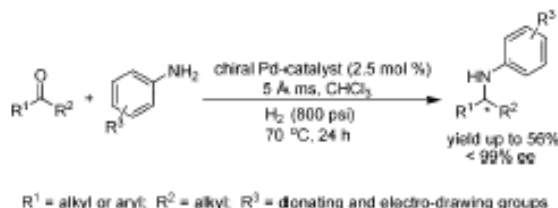
Laura Rubio-Pérez,<sup>\*</sup> F. Javier Pérez-Flores, Pankaj Sharma, Luis Velasco, and Armando Cabrera

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México, 04510, D. F., México

laurarpz@correo.unam.mx

Received October 8, 2008

## ABSTRACT



The application of air stable preformed [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub>, [(*S*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub>, [(*R*)-Tol-BINAP]PdBr<sub>2</sub>, and [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub> complexes in the one-pot asymmetric reductive amination of various carbonyl compounds, leading to chiral amines in very good yields with high enantioselectivities (<99% ee), is reported.

Chiral amines are key compounds in pharmaceutical, agrochemical, and materials industries.<sup>1</sup> Lower aliphatic amines are used as organic intermediates for the synthesis of bactericides, drugs, herbicides, rubber accelerators, corrosion inhibitors, and surface-active agents.<sup>2,3</sup> Their formation drives the development of efficient methods as catalytic asymmetric reactions. Some of the past studies in this field have focused on the enantioselective reduction of a C–N double bond, using a variety of chiral Pd, Ti, Rh, and Ir complexes.<sup>4,5</sup> Recently, the direct reductive amination (DRA) of ketones/

aldehydes with amines is an elegant and powerful tool used for the syntheses of structurally diverse amines in modern organic chemistry; the advantage of this reaction is that there is no need to isolate intermediate imines.<sup>6</sup> A few preliminary studies on selected asymmetric reductive aminations of

(1) (a) Main, B. G.; Tucker, H. In *Medicinal Chemistry*, 2nd ed.; Genellin, C. R., Roberts, S. M., Eds.; Academic Press: New York, 1993; p187. (b) Grüger, H.; May, O.; Werner, H.; Menzel, A.; Altenbuchner, J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 666. (c) Chen, B.; Dingerdissen, U.; Krauter, J. G. E.; Rotgerink, G. J. L.; Möbus, K.; Ostgard, D. J.; Panster, P.; Riermeier, T. H.; Seebald, S.; Tacke, T.; Trauthwein, H. *Appl. Catal., A* **2005**, *280*, 17.

(2) (a) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **2002**, 1365. (b) Henkel, T.; Brumli, R. M.; Mueller, H.; Reichert, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *38*, 643. (c) Bhanushali, M.; Nandurkar, N. S.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1273.

(3) Sharp, D. B. In *Herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of Action*; Kearney, P. C., Kaufman, D. D., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1988; Chapter 7.

(4) For a general review of the reduction of imines, see: (a) Vilaivan, T.; Bhanthumvayin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (c) Cho, B. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621.

(5) For reduction of imines catalyzed by Ti, Ru, Rh, Ir, and Pd, see: (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703. (b) Verdagner, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784. (c) Hanson, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713. (d) Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089. (e) Moesner, C.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7564. (f) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Río, D. D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (g) Guiu, E.; Aghmiz, M.; Diaz, Y.; Claver, C.; Meseguer, B.; Militzer, C.; Castillón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 627. (h) Iwada, N.; Yoshida, K.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289. (i) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. (j) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. E. *Chem.–Eur. J.* **2002**, *8*, 2955. (k) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195. (l) Abe, H.; Ammi, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313. (6) Hutchins, R. O.; Hutchins, M. K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8, p 25.

ketones, giving chiral branched amines in an enantioface-differentiating process have been reported.<sup>7,8</sup> Blaser et al. have presented the first example of asymmetric direct reductive amination using Ir–Xylphos complex as catalyst.<sup>9</sup> In other reports, organocatalytic<sup>10</sup> and hydrogen transfer<sup>11</sup> approaches were used. Hence, there is a continuing need for convenient methods for the synthesis of chiral amines from ketones. On the other hand, chiral palladium diphosphosine complexes have been employed as catalysts for many organic syntheses.<sup>12</sup> Changes in the geometry of diphosphine ligands, steric and electronic factors, may lead to drastic variations on the reactivity and stereocontrol.

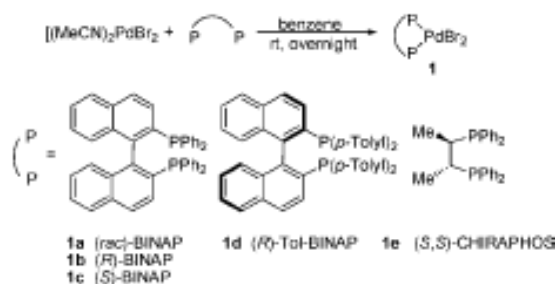
In our research on the carbonylation of imines, we found an interesting competitive reduction process. Here we wish to present the novel use of preformed air stable chiral palladium catalysts in the asymmetric reductive amination of a series of alkyl, cycloaliphatic, and aromatic carbonyl compounds with aniline derivatives, using molecular sieves<sup>13</sup> and hydrogen pressure to synthesize chiral secondary amines. These results appear to be the first report on the application of these complexes in the one-pot reductive amination reactions of carbonyl compounds. Here we also report, the X-ray structures of [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub> and [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub>.

Scheme 1 illustrates the different preformed chiral (diphosphine) palladium(II) dibromide complexes employed in this study. These were prepared by the reaction of (MeCN)<sub>2</sub>PdBr<sub>2</sub> with the corresponding diphosphine ligands in benzene.

In our initial practice, the asymmetric reductive amination of compound **2a** with **3a** was tested in the presence of the chiral palladium catalysts in CHCl<sub>3</sub> solvent at 70 °C for 24 h (Table 1). Both **1b** and **1d** are good catalysts, as they produce high enantioselectivities (76 and 77% ee respectively). The best yield is obtained when complex **1b** is used (81%). However, the reaction catalyzed by **1e**, is less active than **1b** or **1d** yielding 45% of product with 14% ee.

The X-ray structures of [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub> (**1b**) and [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub> (**1e**) complexes are shown in Figures

### Scheme 1. Synthesis of Chiral Pd-Catalysts



1 and 2, respectively. Palladium has a distorted square planar geometry in both complexes. The P–Pd–P bite angle of the (*R*)-BINAP ligand (92.58(5)°) in **1b** is similar to analogous

Table 1. Asymmetric Reductive Amination of **2a**<sup>a</sup>

entry	catalyst	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	<b>1a</b>	83	
2	<b>1b</b>	81	76
3	<b>1c</b>	43	17 <sup>d</sup>
4	<b>1d</b>	55	77
5	<b>1e</b>	45	14

<sup>a</sup> Reactions were carried out with 2.5 mol % of catalyst, 1.0 mmol of 2-heptanone (**2a**), 1.5 mmol of *p*-anisidine (**3a**), 150 mg of 5 Å ms, 10 mL CHCl<sub>3</sub> and H<sub>2</sub> (800 psi) at 70 °C for 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The ee values were determined by HPLC. <sup>d</sup> Reaction was carried out at rt.

[(*R*)-BINAP]PdCl<sub>2</sub> complex (92.68(8)°).<sup>14</sup> The Pd–P and Pd–Br distances are 2.2499(9) and 2.4766(5) Å, respectively. On the other hand, **1e** exhibits a P–Pd–P bite angle equal to 86.05(5)°, which is shorter than that found in complex **1b**, where the Pd–P and Pd–Br distances are 2.2320(6) and 2.4737(1) Å, respectively. A larger bite angle and ligand flexibility exhibited by the ligand in complex **1b** play a crucial role during the reaction, as noted by complex **1e** being less efficient, leading to the formation of **4a** in low yield and poor stereocontrol.

To probe the generality of catalyst **1b** or **1c**, a series of alkyl and cycloaliphatic ketones were evaluated, using *o*-, *m*- and *p*-substituents on aniline derivatives (Table 2). All reactions were carried out in chloroform under 800 psi of hydrogen pressure with 2.5 mol % of the catalyst. The results were obtained with respect to isolated yield and enantioselectivity of products, demonstrating the generality of the asymmetric reductive amination. The reactions of 2-heptanone with **3b** and **3c** gave the **4b** and **4c** in good yields

(14) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188.

(7) For a review on asymmetric reductive amination, see: Tararov, V. I.; Börner, A. *Synlett* **2005**, 203.

(8) For asymmetric reductive aminations catalyzed by metal complexes, see: (a) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1867. (b) Chi, Y. X.; Zhou, Y. G.; Zhang, X. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120. (c) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerissen, U.; Tararov, V.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067. (d) Salmi, Ch.; Letourneau, Y.; Brunel, J. M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 384. (e) Nugent, T. C.; Wakchaure, V. N.; Ghosh, A. K.; Mohanty, R. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4967. (f) Zhang, X. *Asymmetric Reductive Amination of Ketones*. U.S. Patent WO2004058982, 2004.

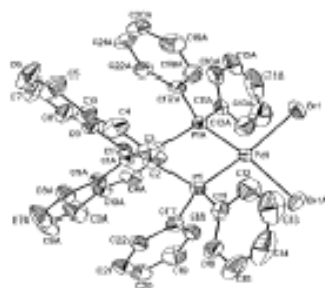
(9) Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, 867.

(10) For organocatalytic reductive aminations, see: (a) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84. (b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.

(11) For transfer hydrogen in reductive aminations, see: (a) Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Will, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227. (b) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472. Reductive amination via dynamic kinetic resolution, see: (c) Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.

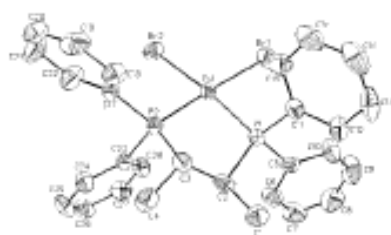
(12) (a) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809. (b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.

(13) Molecular sieves were used to absorb water molecules, which are generated by the condensation between the ketone and the aromatic amine.



**Figure 1.** X-ray structure of [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub> complex (**1b**). Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Pd1–P1 2.2468(8), Pd1–P1A 2.2468(8), Pd1–Br1 2.4742(4), Pd1–Br1A 2.4742(4), P1–Pd1–P1A 92.66(4), Br1–Pd1–Br1A 93.70(2), P1–Pd1–Br1 91.12(2), P1A–Pd1–Br1A 91.12(2), P1–Pd1–Br1A 157.66(2), P1A–Pd1–Br1 157.66(2).

(51–84%, entries 1–2), but the best enantioselectivity was observed when *m*-trifluoromethyl aniline (**3c**) is used (95% ee). In the case of 3-heptanone with **3d** and **3e** gave the



**Figure 2.** X-ray structure of [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub> complex (**1e**). Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Pd–P1 2.2305(1), Pd–P2 2.2336(1), Pd–Br1 2.4704(6), Pd–Br2 2.4769(6), P1–C2 1.865(5), P2–C3 1.858(5), P1–Pd1–P2 86.05(5), Br1–Pd–Br2 94.10(2), P1–Pd–Br1 89.38(4), P2–Pd–Br2 90.67(4), P2–Pd–Br1 174.79(4), P1–Pd–Br2 174.00(4).

desired products with moderate enantioselectivities (entries 3–4, 49–59% ee). A marked stereochemical effect was observed with respect to the position of the carbonyl group of the substrate (entries 1 and 4). 2-Butanone was reductively aminated with *o*-, *m*- and *p*-aniline derivatives (**3g–j**) and the products were obtained in good yields (71–87%, entries 6–9). It is noted that the highest enantioselectivity (entry 6, 99% ee) was achieved when *p*-methylaniline (**3g**) was used. Good enantioselectivities were observed in the presence of *o*- and *m*-trifluoromethylanilines (entries 8 and 9, 82 and 75% ee, respectively). On the basis of these results, we observed that the presence of substituents on the aniline improves stereoselectivity with a little effect on reactivity.  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds as 3-penten-2-one leads to secondary amine **4k** along the one reduction of the double bond C=C, giving a slight enantiomeric excess of 10% (entry 10). It is noteworthy that substituted or sterically hindered aliphatic carbonyl compounds all reacted well to give chiral

**Table 2.** Asymmetric Reductive Amination of Alkyl Ketones<sup>a</sup>

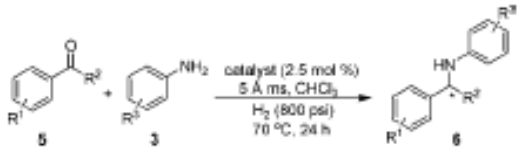
entry	ketone	amine	product	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%) (config)
1		<b>3b</b> <i>p</i> -Me		84	73 (–) <sup>d</sup>
2		<b>3c</b> <i>m</i> -CF <sub>3</sub>		51	95 (–) <sup>d</sup>
3		<b>3d</b> H		68	49 (+) <sup>d</sup>
4		<b>3e</b> <i>p</i> -Me		51	95 (–) <sup>d</sup>
5		<b>3f</b> H		77	– <sup>e</sup>
6		<b>3g</b> <i>p</i> -Me		77	99 (–) <sup>d</sup>
7		<b>3h</b> <i>p</i> -Et		87	92 (–) <sup>d</sup>
8		<b>3i</b> <i>o</i> -CF <sub>3</sub>		76	82 (+) <sup>d</sup>
9		<b>3j</b> <i>m</i> -CF <sub>3</sub>		71	75 (8) <sup>d</sup>
10		<b>3k</b> H		78	10 (–) <sup>d</sup>
11		<b>3l</b> H		83	51 (–) <sup>d</sup>
12		<b>3m</b> <i>p</i> -Me		73	90 (–) <sup>d</sup>
13		<b>3n</b> <i>p</i> -Et		80	83 (–) <sup>d</sup>
14		<b>3o</b> <i>o</i> -CF <sub>3</sub>		71	82 (–) <sup>d</sup>
15		<b>3p</b> <i>m</i> -CF <sub>3</sub>		74	96 (–) <sup>d</sup>
16		<b>3q</b> H		80	53 (dr) (–) <sup>d</sup> 95 (dr)
17		<b>3r</b> H		85	20 (–) <sup>d</sup>
18		<b>3s</b> <i>o</i> -CF <sub>3</sub>		83	2 (–) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Reactions were carried out with 2.5 mol % of catalyst **1b**, 1.0 mmol of ketone, 1.5 mmol of aniline derivative, 150 mg of 5 Å ms, 10 mL CHCl<sub>3</sub>, and H<sub>2</sub> (800 psi) at 70 °C for 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The ee values were determined by HPLC. <sup>d</sup> The de and ee values were determined by chiral GC–MS (E<sub>1</sub>). <sup>e</sup> Realized with catalyst **1e**. <sup>f</sup> Realized with catalyst **1a**. <sup>g</sup> Absolute configurations were not determined. <sup>h</sup> Absolute configuration was determined by derivatizing to 2-butylamine hydrochloride and comparing with the assigned optical rotation reported in the literature. <sup>i</sup> These values correspond to two pairs of diastereomers.

amines (**4l–4p**) with moderate to high ee values of 51–96% and yields of 71–83% (entries 11–15). When commercially available, 2-*sec*-butylcyclohexanone (mixture of diastereomers) is used, and chiral amine **4q** was obtained with three chiral centers (entry 16). One would expect a mixture of four

pairs of diastereomers, but interestingly, the mixture has only two pairs of diastereomers with 53 and 66% of diastereomeric excess respectively, which shows also the diastereoselectivity of the reaction using **1b** complex (see Supporting Information). 2,3-Butanedione underwent chemoselective

**Table 3.** Asymmetric Reductive Amination of Aryl Ketones<sup>a</sup>



entry	cat.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%) (config)
1	<b>1b</b>	H	Me	<b>5a</b> H	64	43 ( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
2	<b>1e</b>	<i>p</i> -Me	Me	<b>5b</b> <i>p</i> -Me	67	38 (+) <sup>e</sup>
3	<b>1d</b>	H	Me	<b>5e</b> <i>p</i> -OMe	65	35 ( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
4	<b>1b</b>	<i>p</i> -Me	Me	<b>5d</b> <i>p</i> -OMe	53	38 (+) <sup>e</sup>
5	<b>1d</b>	H	Et	<b>5e</b> <i>p</i> -OMe	57	34 (+) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Reactions were carried out with 2.5 mol % of catalyst, 1.0 mmol of ketone, 1.5 mmol of aniline derivative, 150 mg of 5 Å ms, 10 mL of CHCl<sub>3</sub>, and H<sub>2</sub> (800 psi) at 70 °C for 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The ee values were determined by HPLC. <sup>d</sup> Absolute configurations were determined by comparison of optical rotation reported in the literature. <sup>e</sup> Absolute configurations were not determined.

reductive amination with **4r** and **4s** to yield monoaminated products, which were isolated in good yields (entries 17–18, 83–85%) and low enantiomeric excess (20–2% ee).

In all entries, when the crude reaction products were analyzed by GC–MS (EI), we observed that the catalytic palladium system does not promote the reduction of ketone to the corresponding secondary alcohol.

A series of aryl ketones (**5a–e**) were subjected to the asymmetric reductive amination with substituted anilines (Table 3). The reaction occurs generally with moderate yields (entries 1–5, 53–67%) and low enantiomeric excess (34–43%). The simplest aryl ketone **5a** was reductively aminated with 43% ee (entry 1). When the alkyl group of aryl ketone was changed from Me to Et, the ee dropped from 35 to 34% respectively (entries 3 and 5).

It is interesting to note that there are some examples in the asymmetric reductive amination of ketones where aryl ketones are aminated in high ee and aliphatic or cycloaliphatic ketones are aminated in lower ee, which is opposite to what we observed here.<sup>15</sup>

In summary, chiral (diphosphine) palladium(II) dibromide catalysts promote in one-pot the asymmetric reductive amination of aliphatic, cycloaliphatic ketones in good yields with moderate to high enantiomeric excess. It is evident that these palladium systems are effective and induce enantioselectivity on reduction of the iminic intermediate (formed in situ). This stage is probably the limiting step in the transformation.

**Acknowledgment.** We thank Dr. Rubén Toscano and Simón Hernández (IQ-UNAM) for the X-ray structural determination of **1b** and **1e**, and Carmen Márquez (IQ-UNAM) for the HPLC analyses. This work was supported by CONACyT (166350) and DGAPA (IN209206).

**Supporting Information Available:** Experimental procedures, spectral data for all products, chiral GC-MS (EI) or HPLC data, and X-ray structures for **1b** and **1e** (CIF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL802336M

(15) See references 7, 8, and 10a.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**CARBONILACION DE IMINAS: UTILIZACIÓN DE LIGANTES DE QUIRALIDAD  
AXIAL HACIA LA AMPLIFICACIÓN ASIMÉTRICA**

**(ANEXOS EXPERIMENTALES A-D y PUBLICACION)**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. LAURA RUBIO PEREZ



TUTOR: Dr. Armando Cabrera Ortiz

AÑO: 2010



---

# ANEXOS EXPERIMENTALES

---

En esta sección se presentan los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y bidimensionales (HETCOR o HSQC, DEPT y NOESY) de productos representativos de los capítulos **II-VII** con la asignación de señales de cada uno de ellos. En cuanto a los espectros de los complejos de paladio quirales únicamente se muestran los de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>31</sup>P. Adicionalmente, en el caso de compuestos quirales se incluyen los cromatogramas de CG-EM o HPLC que permitieron determinar los excesos enantioméricos. Finalmente, en los casos en donde fue posible determinar la difracción de rayos X de monocristal son incluidos en su respectiva sección: los datos generales del monocristal, tablas completas de longitudes de enlace, ángulos de enlace y demás parámetros (anisotrópico, puentes de hidrógeno, coordenadas de hidrogeno, etc.). A continuación se presenta el índice general de los anexos experimentales. Así mismo, en su respectiva carátula se da el índice particular de los compuestos seleccionados:

## **ANEXO EXPERIMENTAL A.**

Espectros representativos del capítulo III.....AE-2

## **ANEXO EXPERIMENTAL B.**

Espectros representativos del capítulo IV.....AE-7

## **ANEXO EXPERIMENTAL C.**

Espectros representativos del capítulo V.....AE-27

## **ANEXO EXPERIMENTAL D.**

Espectros representativos del capítulo VI.....AE-61

## **ANEXO EXPERIMENTAL E.**

Espectros representativos del capítulo VII.....AE-110

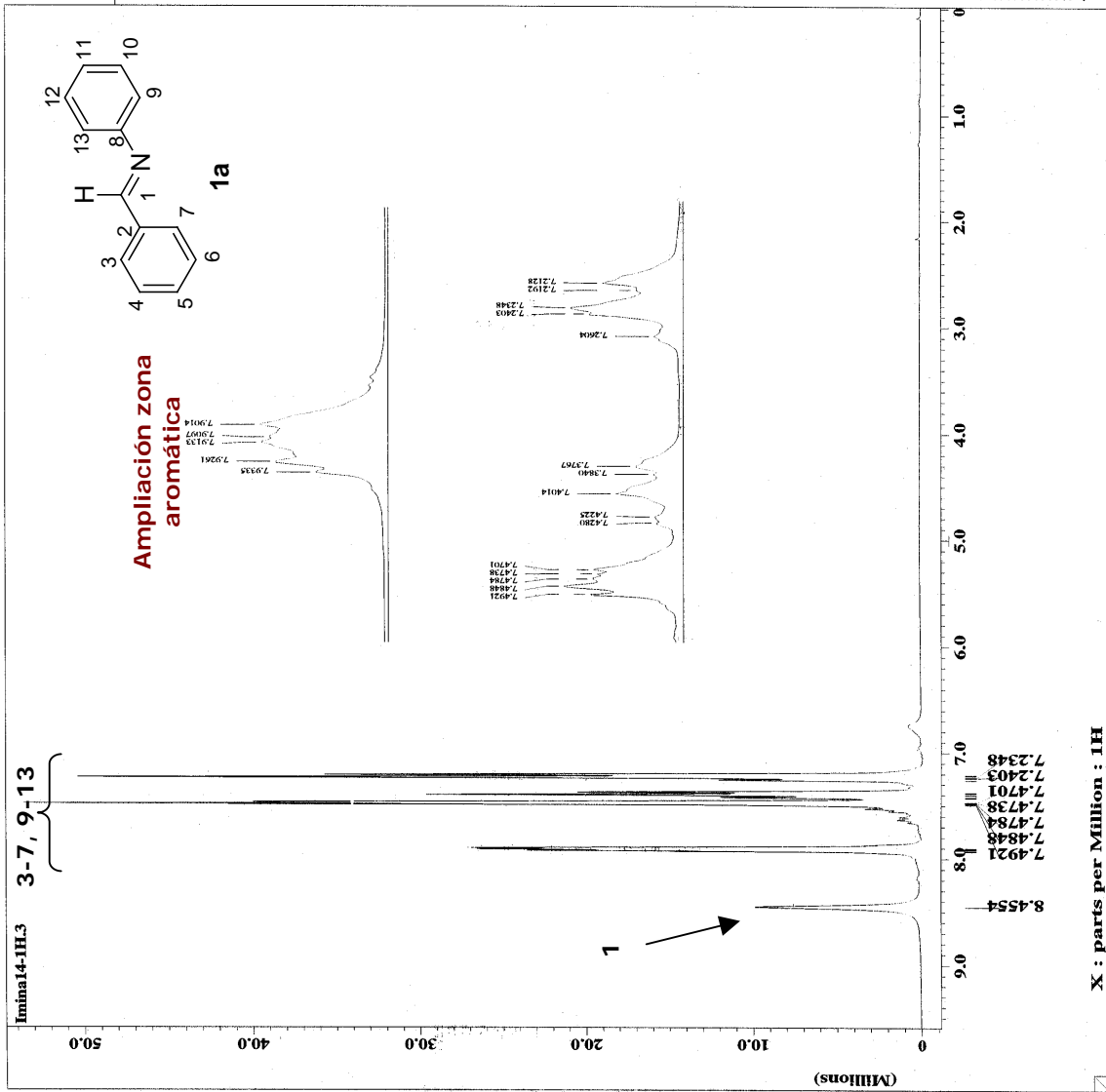
**PUBLICACION**.....AE-118

# **ANEXO EXPERIMENTAL A.**

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO III.

**SÍNTESIS DE SUSTRATOS: ARILIMINAS.**

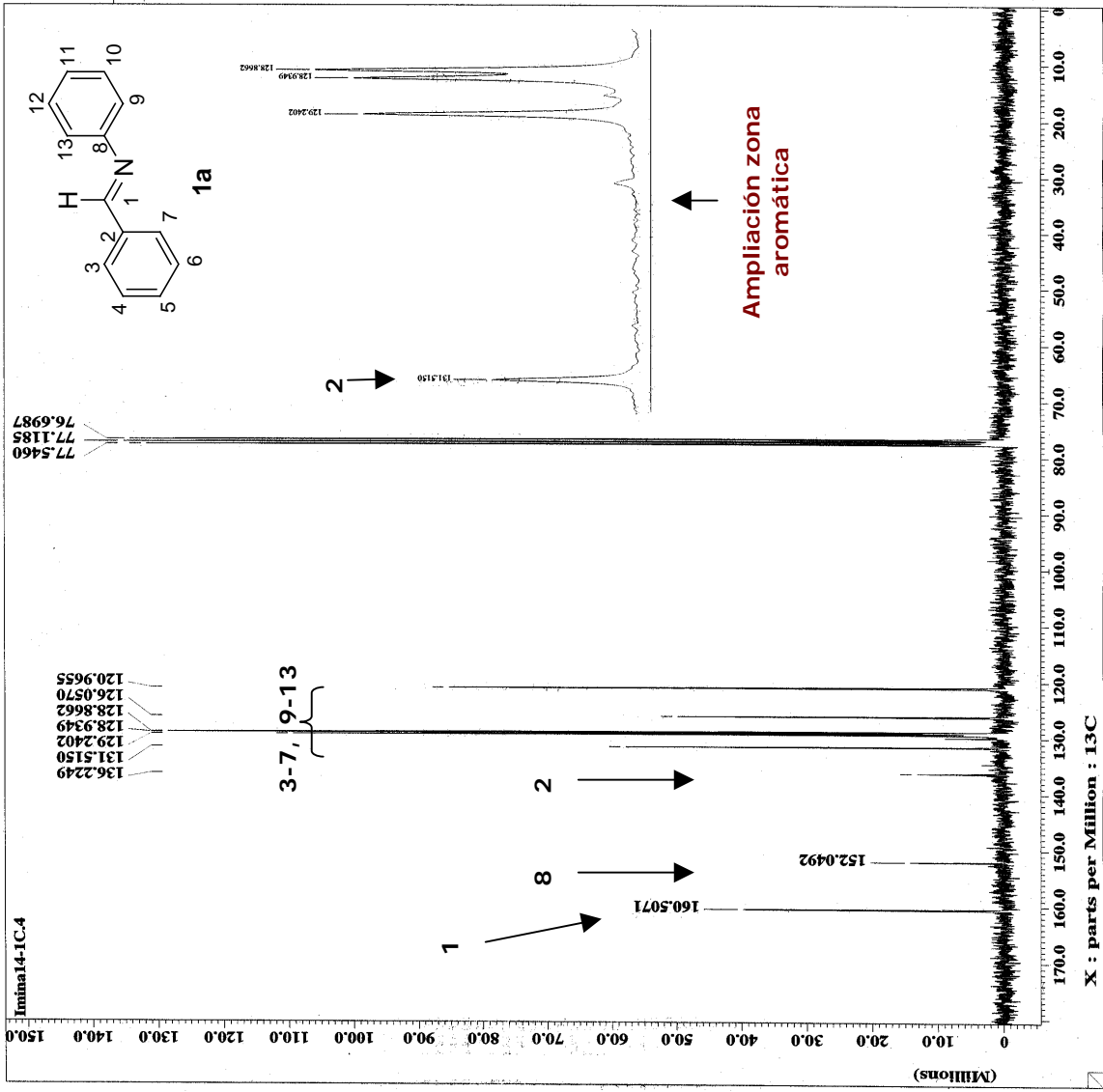
Compuesto 1a.....	AE-3
Compuesto 2d.....	AE-5



Imina14-IH.3 3-7, 9-13

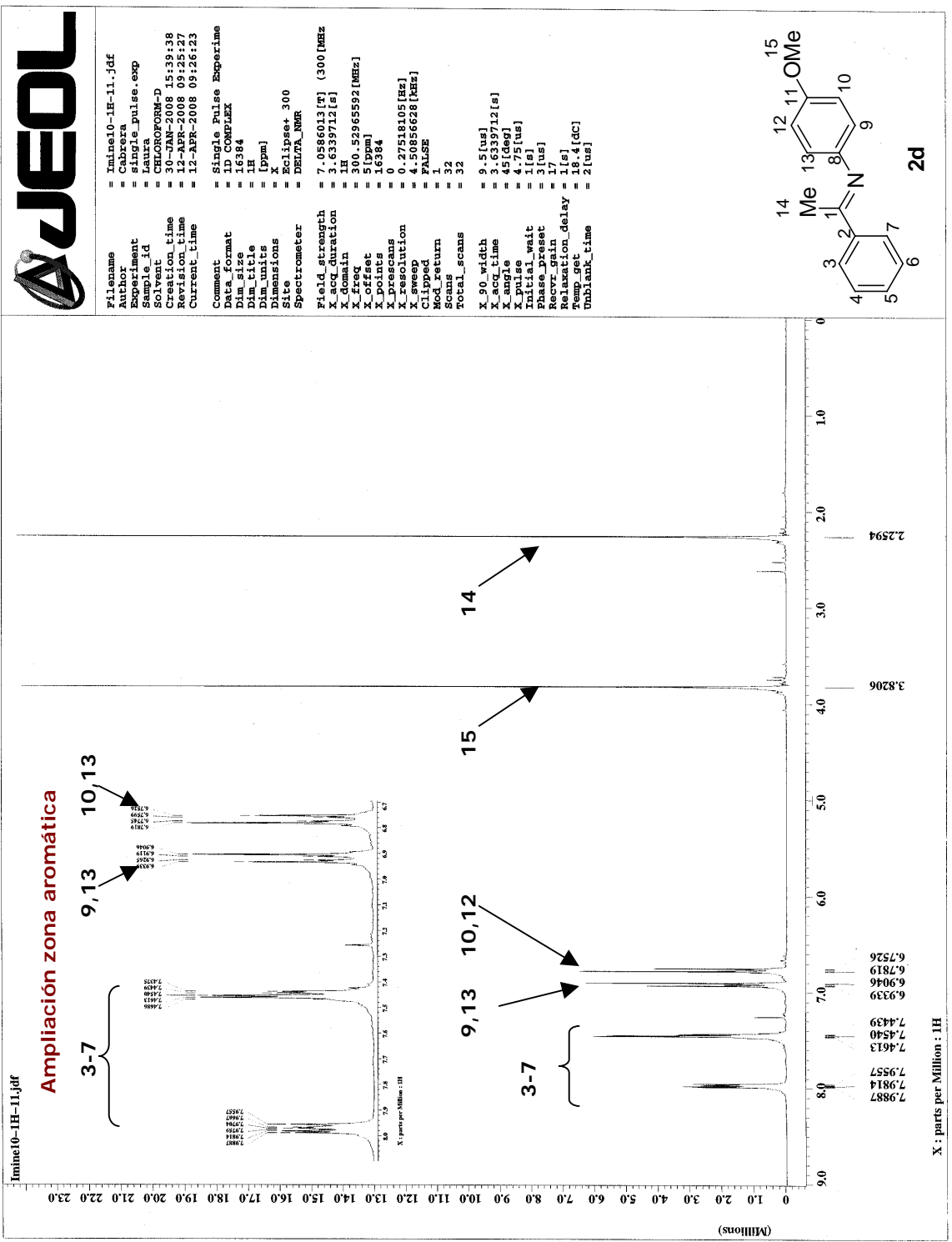
----- ACQUISITION PARAMETERS -----  
File Name = Imina14-IH.3  
Author = Laura  
Sample ID = Single Pulse Experiment  
Content = 11-NOV-2003 11:39:52  
Creation Date = 11-NOV-2003 11:41:27  
Revision Date = 11-NOV-2003 11:41:27  
Spec Site = Eclipse+ 300  
Spec Type = DELTA\_NMR  
Data Format = ID COMPLEX  
Dimensions = X  
Dim Title = 1H  
Dim Size = 16384  
Dim Units = [ppm] 32  
Scan Units = 1  
Mod return = 16384  
X\_points = 0  
X\_prescans = 1H  
X\_domain = 0  
X\_offset = 5 [Down] 115859 [MHz]  
X\_freq = 300.632828 [MHz]  
X\_resolution = 0.27519784 [Hz]  
X\_acq\_duration = 3.6339742 [s]  
Digital filter = FALSE  
Filter factor = 1  
Delay\_of\_start = 11-NOV-2003 11:36  
Actual\_start\_time = 11-NOV-2003 11:36  
XQC\_delay = 24293 [ms]  
Irr90 = 10 [us]  
Tri90 = 10 [us]  
Qua90 = 10 [us]  
Irr90\_hi = 10 [us]  
Irr90\_lo = 10 [us]  
X90\_hi = 10 [us]  
X90\_lo = 10 [us]  
Irr90\_lo = 10 [us]  
Qua90\_lo = 10 [us]  
Spin\_lock\_90 = 0.1 [ms]  
Spin\_lock\_attn = 1 [us]  
Dent\_grad\_shim\_90 = 29 [dB]  
Dent\_grad\_shim\_attn = 10 [dB]  
Mag = 7.0586013 [T]  
Field\_strength = 7.0586013 [T]  
Filter\_mode = BUTTERWORTH  
Filter\_width = 2.25397242 [kHz]  
Recvr\_gain = 21  
Irr\_code = 146  
Obs\_pwidth = 1 [us]  
Wdth = WAUGH  
Solv\_noise = 1 [us]  
Tri\_pwidth = 1 [us]  
Tri\_noise = 1 [us]  
WALTZ = WALTZ  
Qua\_pwidth = 1 [us]  
Qua\_noise = 1 [us]  
Solvent = CHLOROFORM-D  
Lock\_strength = 3053  
Lock\_level = 230  
Lock\_gain = 21.6519 [kHz]  
Lock\_phase\_offset = 16.8 [deg]  
Lock\_phase = 2H OSC ON  
Lock\_osc\_state = LOCK ON  
Lock\_state = LOCK ON  
Autolock\_level = 180

Anexo experimental A.1. Espectro de RMN-1H del compuesto 1a.



----- ACQUISITION PARAMETERS -----  
File Name = Inai14-1C.4  
Sample = Laura  
Scan ID = 1  
Content = Single Pulse with Broa  
Creation Date = 11-NOV-2003 12:01:24  
Revision Date = 11-NOV-2003 13:06:45  
Spec Site = Eclipse+ 300  
Spec Type = DELTA\_RMR  
Data Format = 1D COMPLEX  
Diameters = X  
Diam title = 13C  
Diam size = 32768  
Diam Units = [ppm]  
Scans = 449  
Mod\_return = 1  
X\_points = 32768  
X\_prescans = 13C  
X\_offset = 100 [ppm]  
X\_freq = 75.57579184 [MHz]  
X\_sweep = 18.90359168 [kHz]  
X\_resolution = 0.57690944 [Hz]  
X\_domain = 1H  
X\_offset = 5.0 [ppm]  
X\_freq\_resolution = 30.5315858 [MHz]  
X\_resolution = 75.4272 [s]  
Digital filter = FALSE  
Filter factor = 1  
Delay\_of\_start = 1 [s]  
Actual\_start\_time = 11-NOV-2003 12:01  
Acq\_delay = 50.8 [us]  
X90 = 10 [us]  
Irr90 = 10 [us]  
Qua90 = 10 [us]  
Irr90\_hi = 10 [us]  
Tri90\_hi = 10 [us]  
Qua90\_lo = 10 [us]  
Irr90\_lo = 43 [us]  
Tri90\_lo = 36 [us]  
Qua90\_lo = 10 [us]  
Irr90\_lo = 0.1 [ms]  
Spin\_lock\_90 = 29 [dB]  
Spin\_lock\_attn = 1 [us]  
Deut\_grad\_shim\_90 = 16 [dB]  
Deut\_grad\_shim\_attn = 16 / [MHz/20]  
Adc\_card = 7.0586033 [F]  
Field\_strength = BORTEWORKS  
Filter\_mode = 30.460228 [kHz]  
Receiver\_gain = 146  
Irr\_codes = 1 [us]  
Obs\_width = WADGH  
Obs\_noise = 36 [us]  
Irr\_width = WALTZ  
Irr\_noise = 1 [us]  
Tri\_width = WALTZ  
Tri\_noise = 1 [us]  
Qua\_width = WALTZ  
Obs\_noise = CHELORFORM-D  
Solvent = 2807  
Lock\_level = 250  
Lock\_gain = 31  
Lock\_osc\_offset = 25.6519 [kHz]  
Lock\_phase = 16.8 [deg]

Anexo experimental A.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 1a.

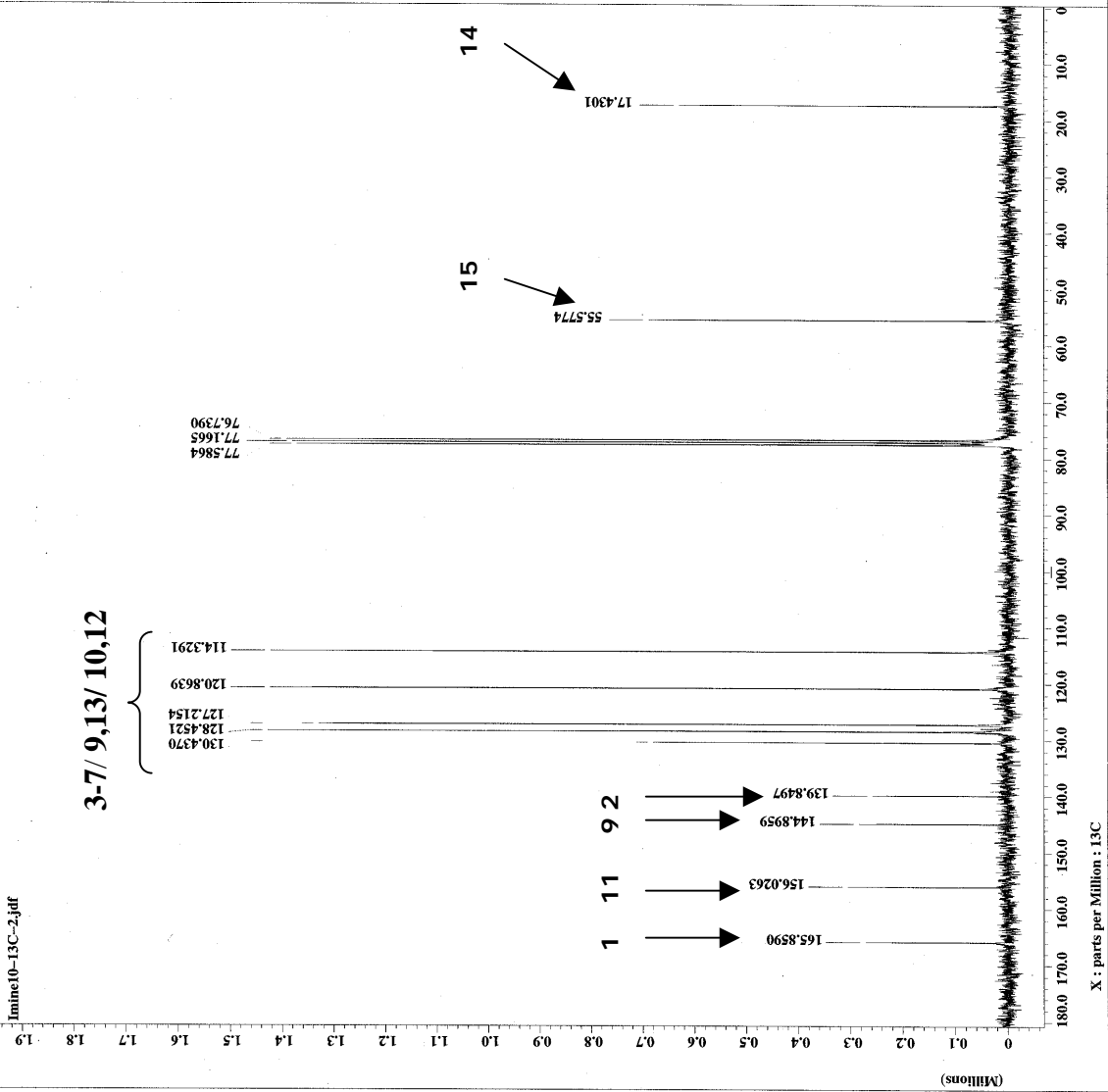
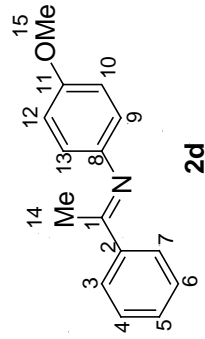


Anexo experimental A.3 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 2d.



```

Filename = Imine10-13C-2.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Acq_date = 12-APR-2008 09:40:04
Revision_time = 12-APR-2008 09:40:04
Current_time = 12-APR-2008 09:40:16
Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = ID COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 13C
Dimensions = X
Site = Eclipser 300
Spectrometer = DELTA_NMR
Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz])
X_acq_duration = 1.7334272[s]
X_domain = 72.56823426[MHz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MHz]
Irr_domain = 18.90359168[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 342
X_90_width = 11.3[us]
X_180_width = 1.7334272[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_set = 01.2[degC]
Unbrake_time = 2[us]
  
```



Anexo experimental A.4. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 2d.

# ANEXO EXPERIMENTAL B.

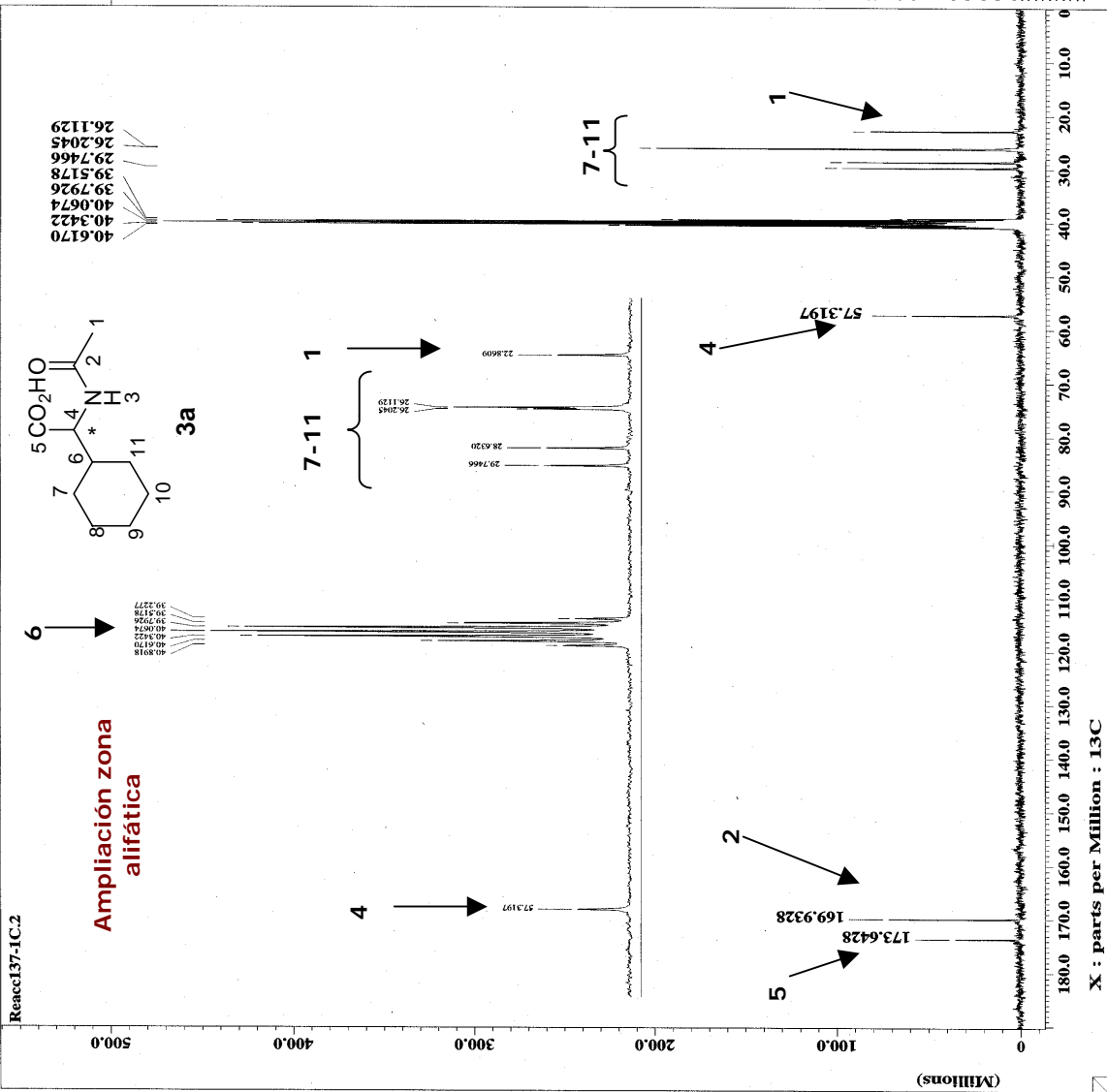
ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO IV.

**AMIDOCARBONILACION DE OLEFINAS CON  
EL SISTEMA  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{P-P}^*)$ .**

Compuesto 3a.....	AE-8
Compuesto 3e.....	AE-16
Espectros de IR de las probables especies catalíticas del sistema de $\text{Co}_2(\text{CO})_8/o\text{-TTS}$ y $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(R)\text{-BINAP}$ .....	AE-24







ACQUISITION PARAMETERS

File Name = Reacci137-1C.2

Author = Laura

Sample ID = Single Pulse with Broca

Creation Date = 9-DEC-2005 12:02:52

Revision Date = 9-DEC-2005 12:06:12

Spec Site = Eclipse+ 300

Spec Type = DELTA\_NMR

Data Format = 1D COMPLEX

Dimensions = X

Dim title = 13C

Dim Size = 16384

Dim Units = [ppm]

Scans = 1074

Mod return = 1

X\_points = 16384

X\_domains = 13C

X\_offset = 100 [ppm]

X\_freq = 75.57579184 [MHz]

X\_sweep = 18.90359168 [MHz]

X\_resolution = 1.1538541 [Hz]

Irr\_domain = 1H

Irr\_freq = 5.0 [ppm]

Irr\_offset = 0.8657136 [s]

Digital filter = FALSE

Filter factor = 1

Delay\_of\_start = 1 [s]

Actual\_start\_time = 9-DEC-2005 11:32

Acq\_delay = 50.2 [us]

X90 = 16.6 [us]

Irr90 = 3.74 [us]

Qua90 = 10 [us]

Irr90\_hi = 18 [us]

Tri90\_hi = 10 [us]

Qua90\_lo = 10 [us]

Irr90\_lo = 55 [us]

Tri90\_lo = 62 [us]

Qua90 = 10 [us]

Spin\_lock\_90 = 0.1 [ms]

Spin\_lock\_attn = 29 [dB]

Deut\_grad\_shim\_90 = 0.12 [ms]

Deut\_grad\_shim\_attn = 10 [dB]

Adc\_card = 16 / MHz/20

Field\_strength = 7.0586013 [T]

Filter\_mode = BORTERWORKH

Filter\_width = 20.4460228 [MHz]

Irr\_gain = 146

Irr\_offset = 1 [us]

Obs\_noise = WAUGH

Irr\_noise = 62 [us]

Tri\_noise = WALTZ

Qua\_noise = 1 [us]

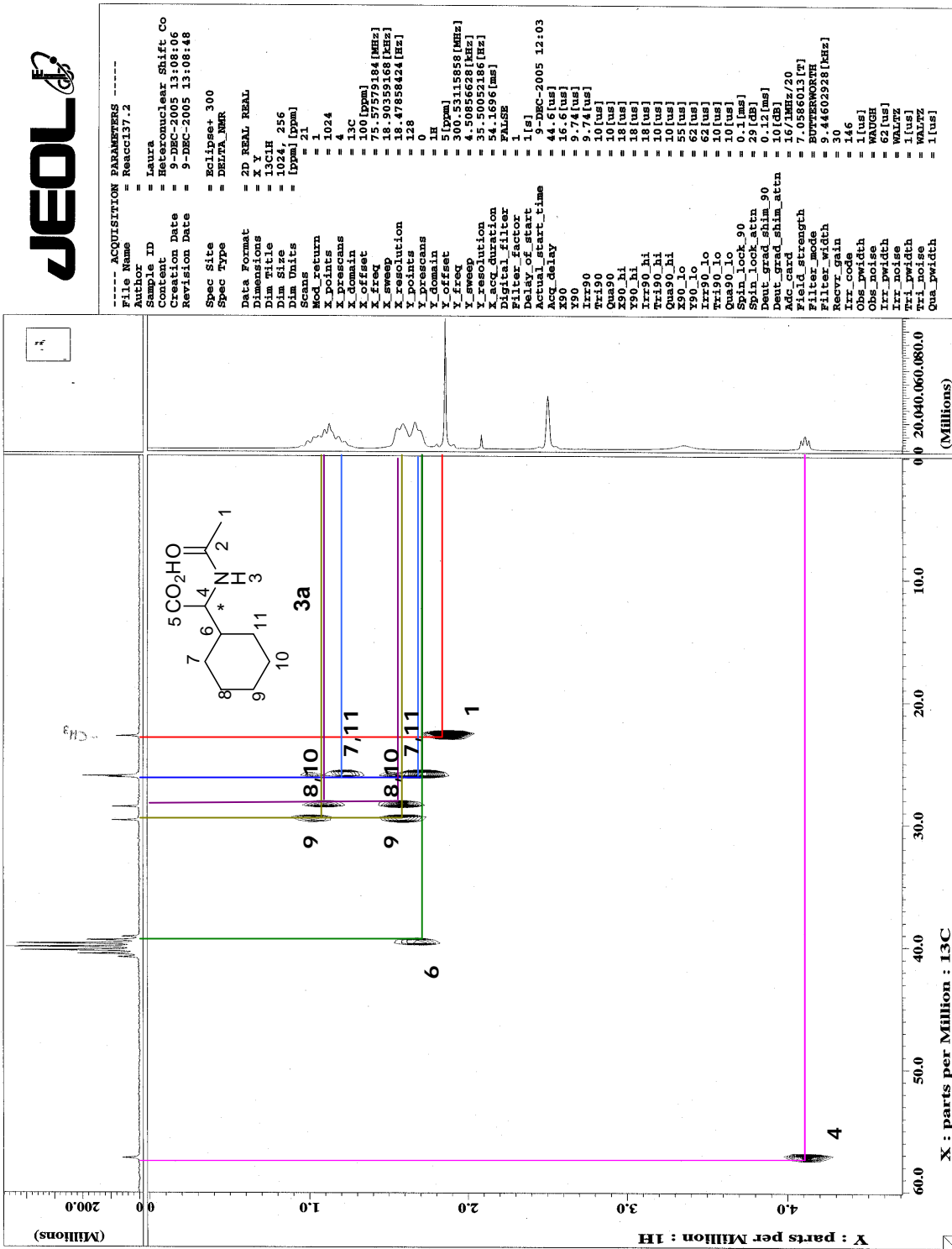
Lock\_level = 199

Lock\_strength = 25.4339 [kHz]

Lock\_gain = 80.2 [deg]

Lock\_osc\_offset = 80.2 [deg]

Anexo experimental B.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 3a.



Anexo experimental B.3. Espectro bidimensional HETCOR del compuesto 3a mostrando las correlaciones de zona alifática.

[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-656 Date : 05-Dec-106 09:37

Sample: 1718 G Reacc 52 quiral JeolAX505HA

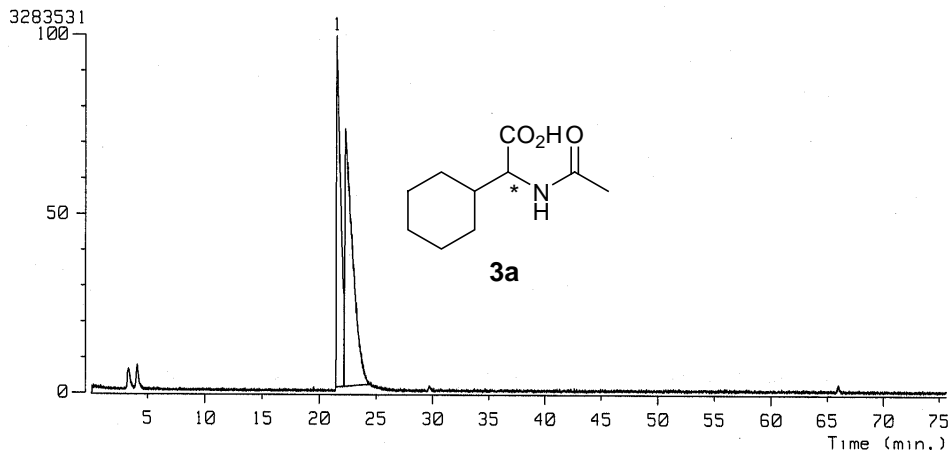
Note : Javier-Perez

Inlet : GC

Ion Species : Normal Ion

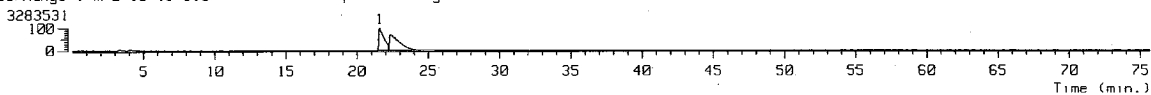
Ion Mode : EI+

TIC Range : m/z 10 to 610

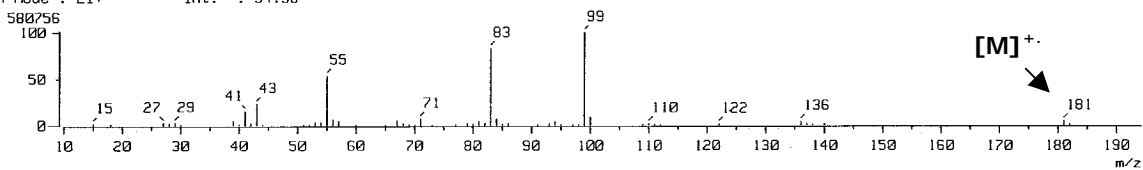


No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	21.54	7741.81	41.79	307.22	50.09	23.66	BV
2	22.19	238.99	1.29	80.91	13.19	2.77	VV
3	22.32	10545.00	56.92	225.19	36.72	43.97	VB

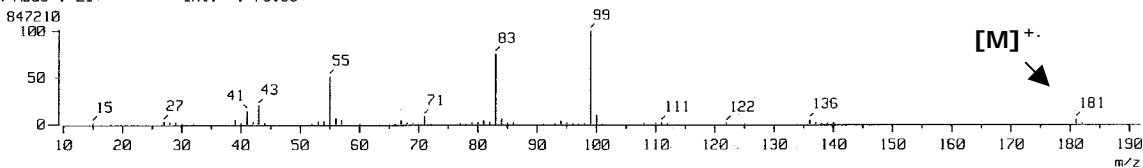
Data : Dr-Cabrera-Armando-656 Date : 05-Dec-106 09:37  
Sample: 1718 G Reacc 52 quiral JeolAX505HA  
Note : Javier-Perez  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 610 Output RT Range : 0.00 to 75.65 min



[ Mass Spectrum ]  
RT : 22.32 min Scan# : 1706-1716-1961 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 54.58

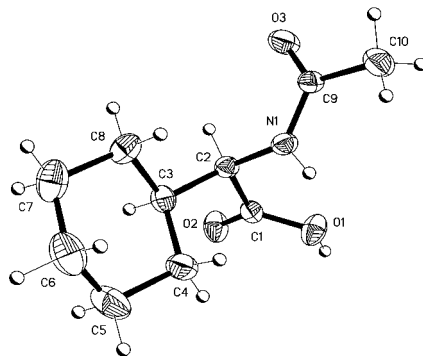


[ Mass Spectrum ]  
RT : 21.54 min Scan# : 1724-1716-1961 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 79.63



**Anexo experimental B.4.** Cromatograma de CG-EM empleando una columna quiral Ciclodex- $\beta$  del compuesto **3a** obtenido con el ligante (*R*)-BINAP y derivatizado en la forma de éster en un sistema: H<sub>2</sub>O/EtOH/Py/EtCF.

**Tabla anexo experimental B.1.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **3a**.



Fórmula empírica	$C_{10} H_{17} N O_3$	
Peso molecular	199.25	
Temperatura	294(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.649(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 10.133(1) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 12.513(1) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1096.64(19) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1.207 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$0.089 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	432	
Tamaño de cristal /forma /color	0.372 x 0.112 x 0.112 mm / Prisma/Transparente	
Intervalo de theta	2.59 a $25.36^\circ$ .	
Difractómetro usado/Modo de scan	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega	
Rangos de índice	$-10 \leq h \leq 10, -12 \leq k \leq 12, -15 \leq l \leq 15$	
Reflexiones colectadas	9247	
Reflexiones independientes	1178 [R(int) = 0.0342]	
Compleción a theta = $25.36^\circ$	99.5 %	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$	
Datos/restricciones /parámetros	1178/ 0 / 134	
Bondad del ajuste sobre $F^2$	1.044	

Indices de R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]

R1 = 0.0368, wR2 = 0.0919

Indices R (para todos los datos)

R1 = 0.0415, wR2 = 0.0950

Mayor diferencia pico-valle

0.152 y -0.104 e.Å<sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental B.2.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para **compuesto 3a**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-1569(2)	-185(2)	3040(1)	58(1)
O(2)	-1071(2)	1953(2)	3031(1)	60(1)
O(3)	-1934(2)	7(2)	-190(1)	58(1)
N(1)	-368(2)	-630(2)	1135(1)	40(1)
C(1)	-986(2)	882(2)	2623(2)	39(1)
C(2)	-159(2)	687(2)	1562(2)	37(1)
C(3)	1554(2)	1085(2)	1663(2)	43(1)
C(4)	2433(3)	262(3)	2477(2)	56(1)
C(5)	4094(3)	754(4)	2581(3)	83(1)
C(6)	4912(3)	741(3)	1514(3)	84(1)
C(7)	4038(3)	1532(3)	680(3)	77(1)
C(8)	2373(3)	1060(3)	587(2)	56(1)
C(9)	-1268(2)	-882(2)	303(2)	40(1)
C(10)	-1436(3)	-2305(2)	-9(2)	60(1)

**Tabla anexo experimental B.3.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para compuesto **3a**.

O(1)-C(1)	1.303(3)	C(3)-C(4)	1.521(3)
O(2)-C(1)	1.201(2)	C(3)-C(8)	1.522(3)
O(3)-C(9)	1.234(3)	C(4)-C(5)	1.526(4)
N(1)-C(9)	1.325(3)	C(5)-C(6)	1.511(5)
N(1)-C(2)	1.449(3)	C(6)-C(7)	1.517(4)
C(1)-C(2)	1.521(3)	C(7)-C(8)	1.522(4)
C(2)-C(3)	1.540(3)	C(9)-C(10)	1.501(3)
C(9)-N(1)-C(2)	122.70(18)	C(8)-C(3)-C(2)	111.75(18)
O(2)-C(1)-O(1)	123.76(19)	C(3)-C(4)-C(5)	110.4(2)
O(2)-C(1)-C(2)	121.15(18)	C(6)-C(5)-C(4)	111.3(2)
O(1)-C(1)-C(2)	115.09(17)	C(5)-C(6)-C(7)	111.7(3)
N(1)-C(2)-C(1)	112.50(17)	C(6)-C(7)-C(8)	111.0(2)
N(1)-C(2)-C(3)	113.04(16)	C(3)-C(8)-C(7)	111.5(2)
C(1)-C(2)-C(3)	110.31(16)	O(3)-C(9)-N(1)	121.8(2)
C(4)-C(3)-C(8)	110.53(18)	O(3)-C(9)-C(10)	121.73(19)
C(4)-C(3)-C(2)	113.08(17)	N(1)-C(9)-C(10)	116.5(2)

**Tabla anexo experimental B.4.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3a**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	78(1)	42(1)	54(1)	-2(1)	26(1)	-4(1)
O(2)	72(1)	44(1)	65(1)	-18(1)	19(1)	-11(1)
O(3)	71(1)	49(1)	54(1)	-3(1)	-24(1)	3(1)
N(1)	50(1)	35(1)	35(1)	3(1)	-5(1)	3(1)
C(1)	38(1)	37(1)	43(1)	-3(1)	-3(1)	-2(1)
C(2)	42(1)	34(1)	36(1)	0(1)	-4(1)	2(1)
C(3)	42(1)	38(1)	49(1)	-5(1)	2(1)	-3(1)
C(4)	49(1)	68(2)	51(1)	1(1)	-9(1)	-3(1)
C(5)	51(1)	110(2)	87(2)	-9(2)	-21(2)	-3(2)
C(6)	45(1)	95(2)	113(3)	-8(2)	3(2)	-5(2)
C(7)	58(2)	73(2)	99(2)	8(2)	24(2)	-4(1)
C(8)	55(1)	60(1)	53(1)	10(1)	11(1)	5(1)
C(9)	42(1)	45(1)	32(1)	-1(1)	-1(1)	-3(1)
C(10)	75(2)	47(1)	58(1)	-7(1)	-16(1)	-4(1)

**Tabla anexo experimental B.5.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3a**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	-2060(40)	-40(30)	3610(30)	87
H(1B)	-60(30)	-1280(20)	1502(19)	48
H(2)	-632	1299	1051	45
H(3)	1576	2000	1916	52
H(4A)	2436	-656	2255	67
H(4B)	1921	317	3166	67
H(5A)	4090	1645	2864	99
H(5B)	4650	196	3080	99
H(6A)	5018	-163	1270	101
H(6B)	5941	1107	1599	101
H(7A)	4548	1443	-6	92
H(7B)	4049	2459	876	92
H(8A)	1821	1620	88	67
H(8B)	2362	167	307	67
H(10A)	-1376	-2384	-772	90
H(10B)	-2418	-2630	233	90
H(10C)	-622	-2811	314	90

**Tabla anexo experimental B.6.** Puentes de hidrógeno para el compuesto **3a** [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(1)-H(1A)...O(3)#1	0.85(4)	1.73(4)	2.572(2)	172(3)
N(1)-H(1B)...O(2)#2	0.85(2)	2.12(3)	2.939(2)	162(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1  $-x-1/2, -y, z+1/2$

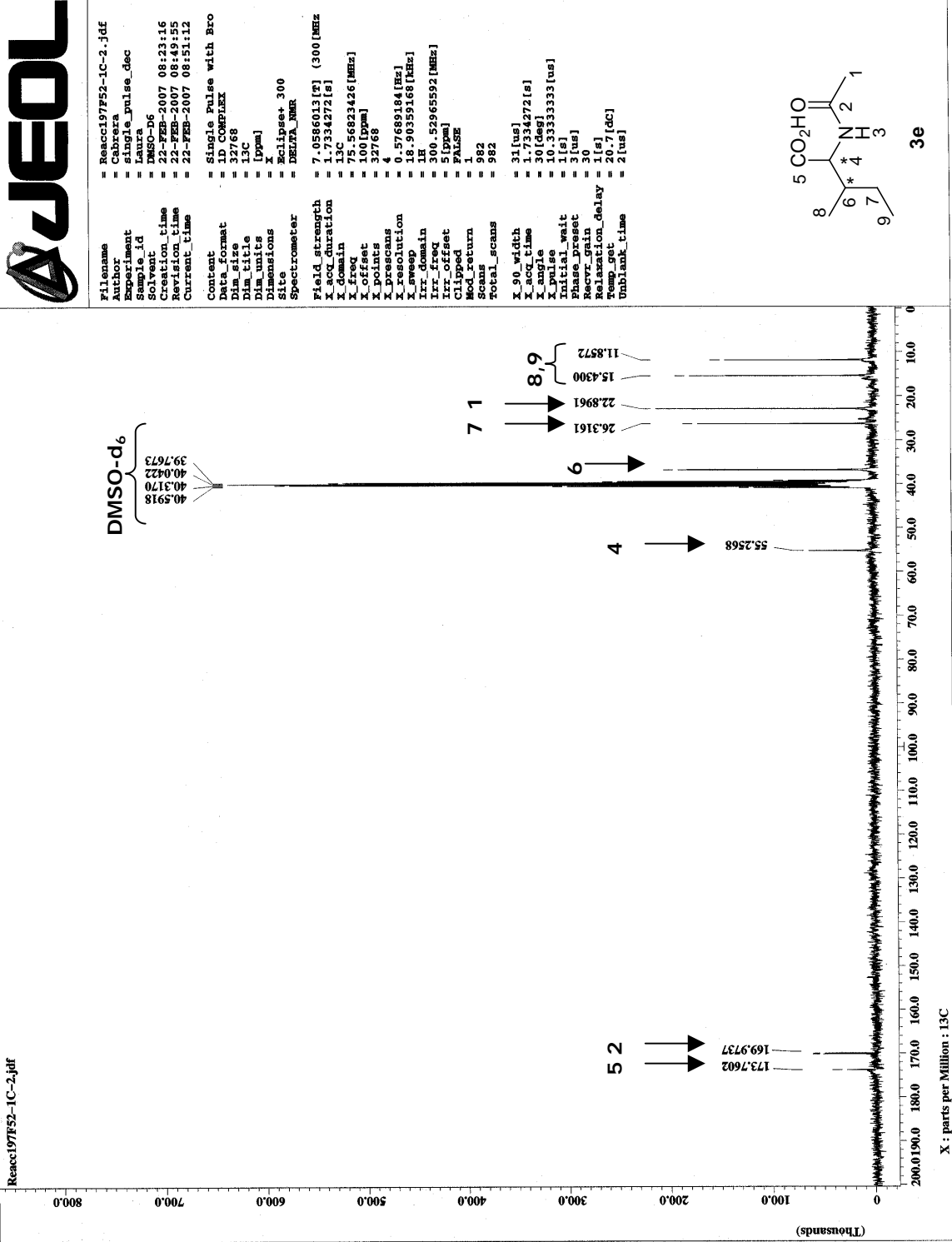
#2  $-x, y-1/2, -z+1/2$







Reacci197F52-1C-2.jdf



Reacci197F52-1C-2.jdf  
Cabrera  
single\_pulse\_dec  
Laura  
MCPMG  
22-FEB-2007 08:23:16  
22-FEB-2007 08:49:55  
22-FEB-2007 08:51:12  
Single Pulse with Bro  
ID COMPLEX  
32768  
13C  
[ppm]  
Sclipset 300  
DELTA\_RMR  
7.0586013[F] (300[MHz]  
1.7334272[s]  
13C  
75.5623426[MHz]  
32768  
4  
0.57689184[Hz]  
18.90359168[MHz]  
1H  
300.52965592[MHz]  
51[Dpm]  
1  
1  
982  
982  
31[us]  
1.7334272[s]  
30[deg]  
10.33333333[us]  
1  
3[us]  
30  
1  
Relaxation\_delay = 1[s]  
Temp\_get = 20.7[degC]  
Unblank\_time = 2[us]

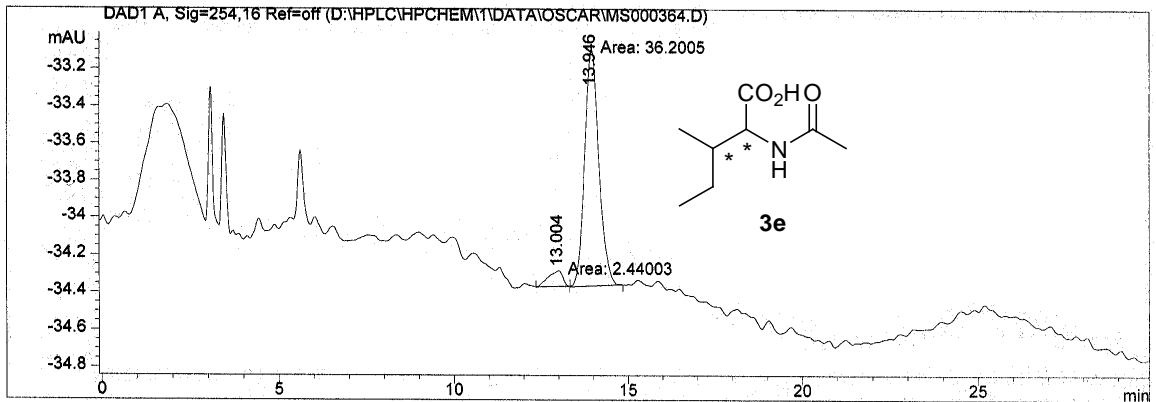
Anexo experimental B.6. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 3e.

Data File D:\HPLC\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000364.D  
080701-coa-12

Sample Name: Reacc 197

Chiralcel OD 250x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 90/10  
flujo 1 ml/min  
UV 254

```
=====
Injection Date   : 08/08/08 6:46:31 PM
Sample Name      : Reacc 197
Acq. Operator    : carmen
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M
Last changed     : 08/08/08 6:31:38 PM by carmen
                  (modified after loading)
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\TEMPRA.M
Last changed     : 24/11/09 2:07:11 PM by E. Garcia
                  (modified after loading)
=====
```



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

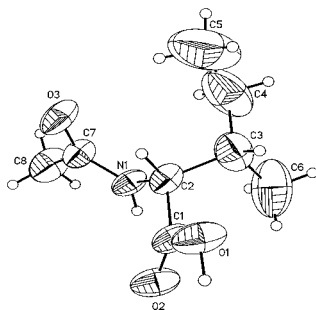
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.004	MM	0.4801	2.44003	8.47034e-2	6.3147
2	13.946	MM	0.4740	36.20046	1.27297	93.6853

Totals : 38.64050 1.35767

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

Anexo experimental B.7. HPLC del compuesto 3e quiral.

**Tabla anexo experimental B.7.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **3e**.



Fórmula empírica	$C_8 H_{15} N O_3$	
Peso molecular	173.21	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorómbico	
Grupo espacial	Pbca	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11.692(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 13.049(5)$ Å	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 13.457(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$2053.0(13)$ Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	$1.121$ Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	$0.085$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	752	
Tamaño de cristal /forma /color	0.26 x 0.08 x 0.03 mm / Prisma/Transparente	
Intervalo de	2.79 a 25.44°.	
Difractómetro usado/Modo de scan	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega	
Scans		
Rangos de índice	$-14 \leq h \leq 14, -15 \leq k \leq 15, -16 \leq l \leq 16$	
Reflexiones colectadas	20642	
Reflexiones independientes	1892 [R(int) = 0.1734]	
Compleción a $\theta = 25.44^\circ$	99.5 %	
Corrección de absorción	Ninguna	
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$	
Datos/restricciones /parámetros	1892 / 0 / 119	
Bondad del ajuste sobre $F^2$	0.805	

Indices de R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0712, wR2 = 0.1401
Indices R (para todos los datos)	R1 = 0.1753, wR2 = 0.1711
Coefficiente de extinción	0.0021(13)
Mayor diferencia pico-valle	0.188 y -0.132 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental B.8.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para compuesto **3e**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1948(2)	9548(2)	4485(2)	90(1)
O(2)	3660(2)	10276(2)	4601(2)	83(1)
O(3)	3194(2)	9552(2)	7790(2)	85(1)
N(1)	4106(2)	9334(2)	6351(2)	58(1)
C(1)	2950(3)	9688(3)	4905(3)	62(1)
C(2)	3087(3)	9022(3)	5806(2)	59(1)
C(3)	3094(4)	7868(3)	5531(3)	96(2)
C(4)	3056(7)	7207(4)	6431(6)	157(3)
C(5)	2037(8)	7225(6)	7011(6)	225(5)
C(6)	4145(5)	7605(4)	4824(5)	166(3)
C(7)	4087(3)	9602(3)	7297(3)	62(1)
C(8)	5176(3)	9972(3)	7745(3)	94(2)

**Tabla anexo experimental B.9.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para compuesto **3e**.

O(1)-C(1)	1.314(4)
O(1)-H(1)	0.94(4)
O(2)-C(1)	1.202(4)
O(3)-C(7)	1.239(4)
N(1)-C(7)	1.320(4)
N(1)-C(2)	1.457(4)

N(1)-H(1A)	0.89(3)
C(1)-C(2)	1.501(5)
C(2)-C(3)	1.550(5)
C(3)-C(4)	1.488(7)
C(3)-C(6)	1.591(6)
C(4)-C(5)	1.425(8)
C(7)-C(8)	1.489(4)
C(1)-O(1)-H(1)	107(2)
C(7)-N(1)-C(2)	123.1(3)
C(7)-N(1)-H(1A)	119(2)
C(2)-N(1)-H(1A)	117(2)
O(2)-C(1)-O(1)	124.0(3)
O(2)-C(1)-C(2)	124.8(3)
O(1)-C(1)-C(2)	111.2(3)
N(1)-C(2)-C(1)	109.4(3)
N(1)-C(2)-C(3)	112.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	111.8(3)
N(1)-C(2)-H(2)	107.5
C(1)-C(2)-H(2)	107.5
C(3)-C(2)-H(2)	107.5
C(4)-C(3)-C(2)	111.6(4)
C(4)-C(3)-C(6)	112.6(5)
C(2)-C(3)-C(6)	110.9(4)
C(5)-C(4)-C(3)	117.5(6)
C(5)-C(4)-H(4A)	107.9
O(3)-C(7)-N(1)	121.0(3)
O(3)-C(7)-C(8)	121.4(3)
N(1)-C(7)-C(8)	117.5(3)

---

**Tabla anexo experimental B.10.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3e**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	57(2)	145(3)	68(2)	36(2)	-18(1)	-20(2)
O(2)	50(2)	126(2)	71(2)	32(2)	3(1)	-11(2)
O(3)	59(2)	138(2)	59(2)	-24(2)	15(1)	-12(2)
N(1)	40(2)	91(2)	44(2)	3(2)	6(1)	-2(2)
C(1)	45(2)	94(3)	48(2)	8(2)	4(2)	6(2)
C(2)	46(2)	82(3)	50(2)	-5(2)	-3(2)	2(2)
C(3)	106(4)	84(3)	97(4)	0(3)	-36(3)	3(3)
C(4)	197(8)	91(4)	183(7)	30(5)	-83(6)	-12(5)
C(5)	267(10)	220(9)	188(9)	95(6)	-47(8)	-95(8)
C(6)	138(5)	154(5)	206(6)	-80(5)	-3(5)	47(4)
C(7)	48(2)	85(3)	52(2)	-6(2)	0(2)	-4(2)
C(8)	62(3)	144(4)	76(3)	-14(3)	-10(2)	-26(2)

**Tabla anexo experimental B.11.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el compuesto **3e**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1930(30)	9950(30)	3910(30)	108
H(1A)	4720(30)	9480(20)	5990(20)	70
H(2)	2426	9142	6238	71
H(3)	2395	7733	5152	115
H(4A)	3189	6505	6223	188
H(4B)	3688	7402	6859	188
H(5A)	1933	7896	7289	338
H(5B)	2095	6731	7538	338
H(5C)	1394	7059	6597	338
H(6A)	4848	7721	5175	249
H(6B)	4119	8036	4247	249
H(6C)	4102	6900	4625	249
H(8A)	5149	10704	7814	142
H(8B)	5805	9786	7322	142
H(8C)	5277	9664	8387	142

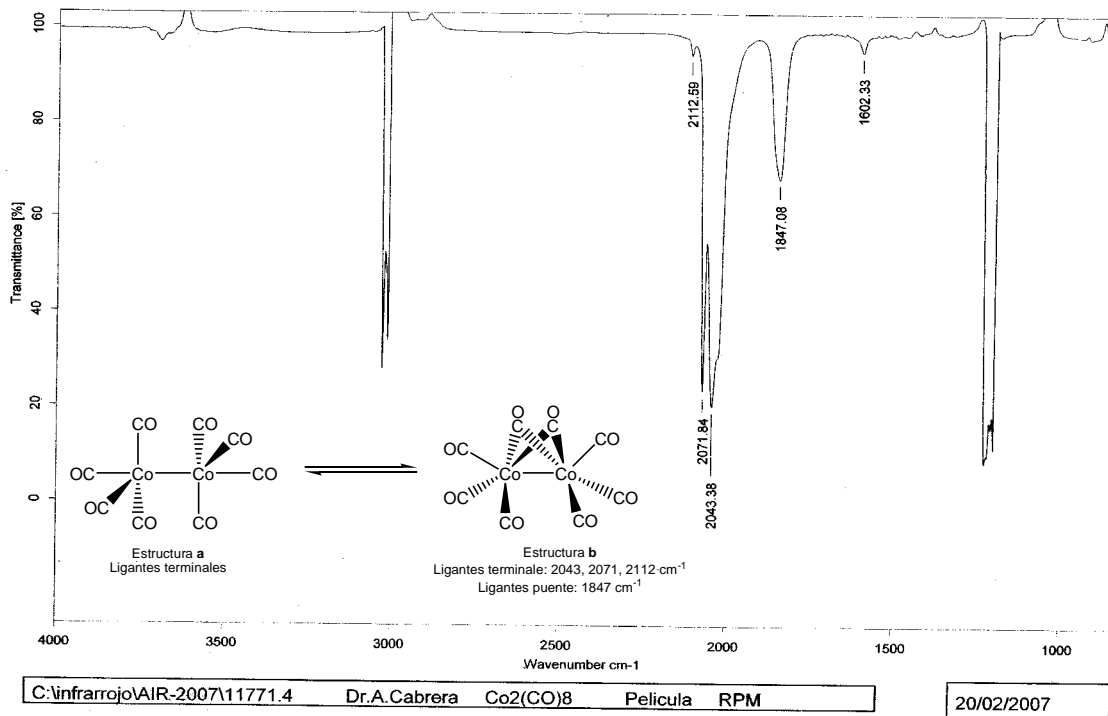
**Tabla anexo experimental B.12.** Puentes de hidrógeno para el compuesto **3e** [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle$ (DHA)
O(1)-H(1)...O(3)#1	0.94(4)	1.65(5)	2.571(3)	169(4)
N(1)-H(1A)...O(2)#2	0.89(3)	2.08(3)	2.953(4)	168(3)

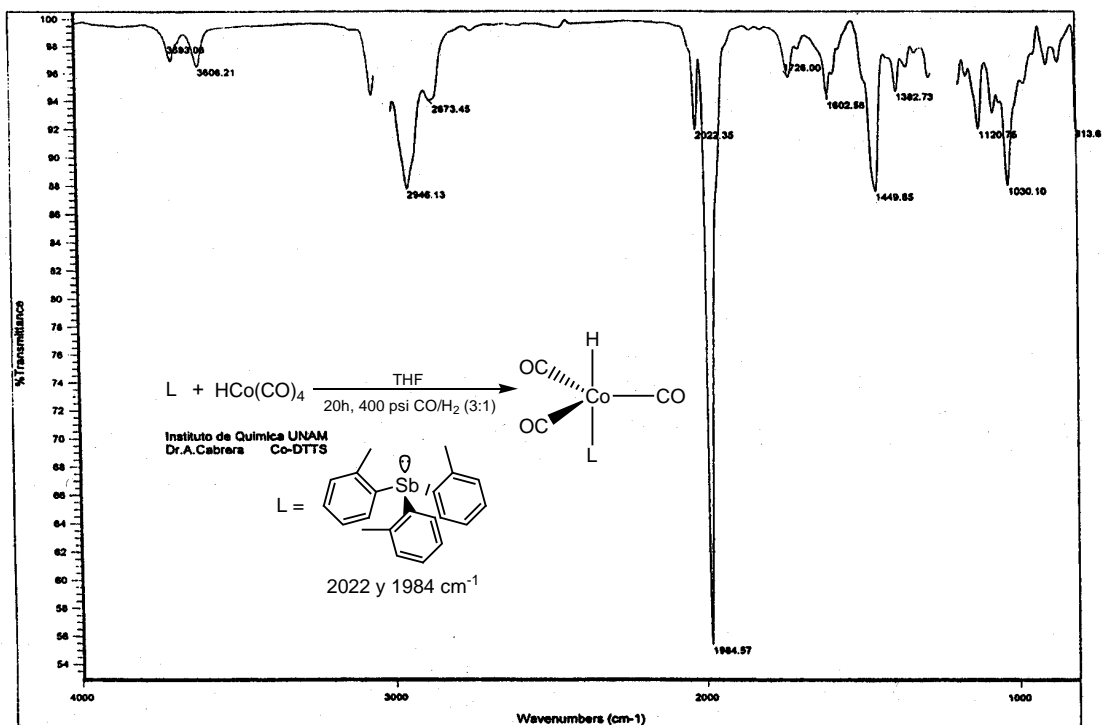
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+1/2, -y+2, z-1/2$  #2  $-x+1, -y+2, -z+1$

### III. Espectros de IR de las probables especies catalíticas del sistema de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*o*-TTS y $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /*(R)*-BINAP.

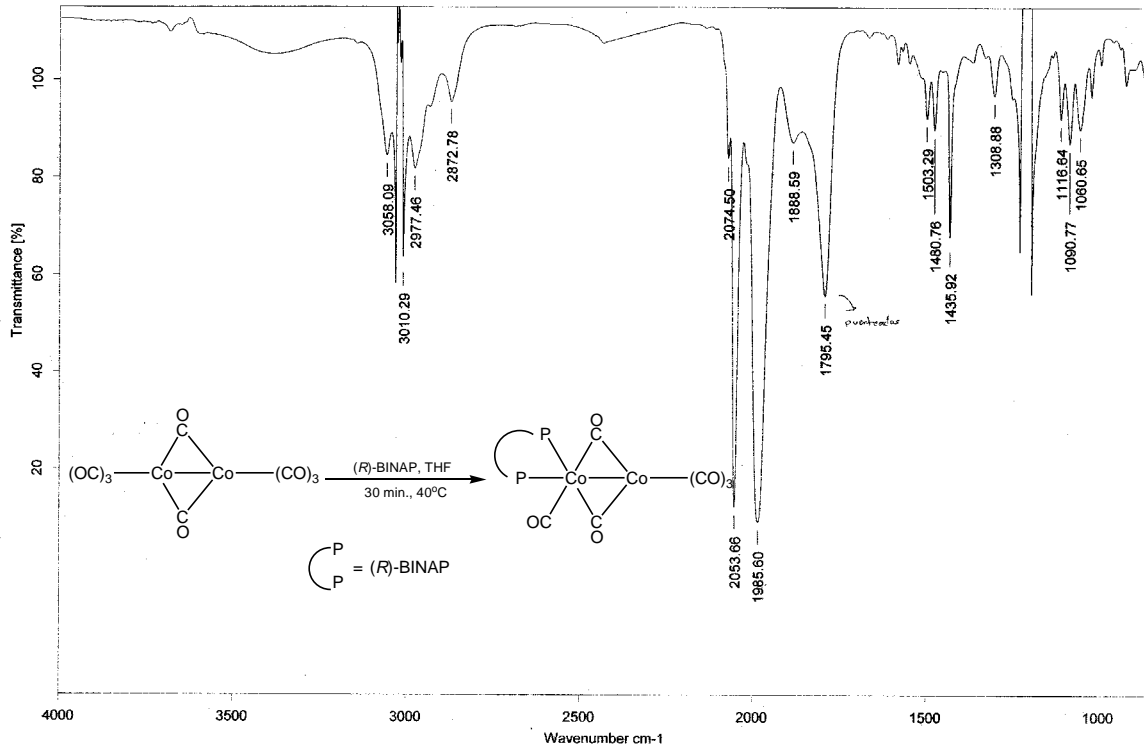


Anexo experimental B.8. Espectro de IR del precursor  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .



Anexo experimental B.9. Espectro de IR de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  + *o*-TTS.





C:\infrarrojo\AIR-2007\11678.0

Dr.A.Cabrera

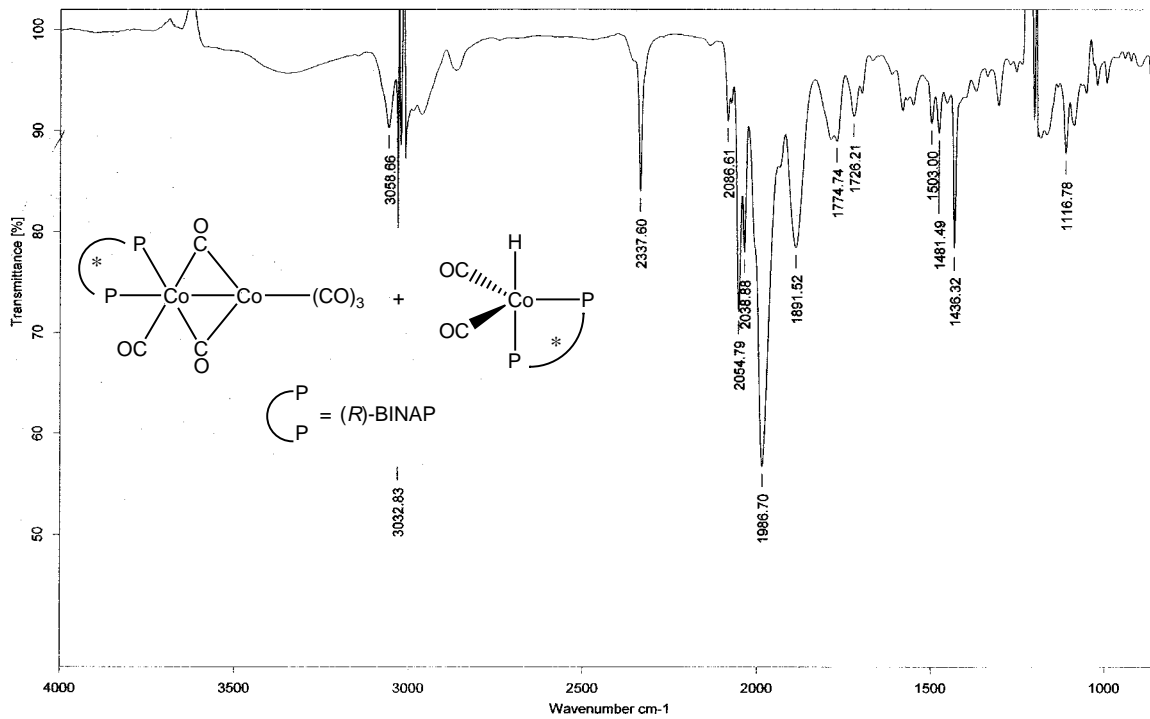
Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBINTA

Sol/CHCL<sub>3</sub>

RPM

01/02/2007

Anexo experimental B.10. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 30 min.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11853.0

Dr.A.Cabrera

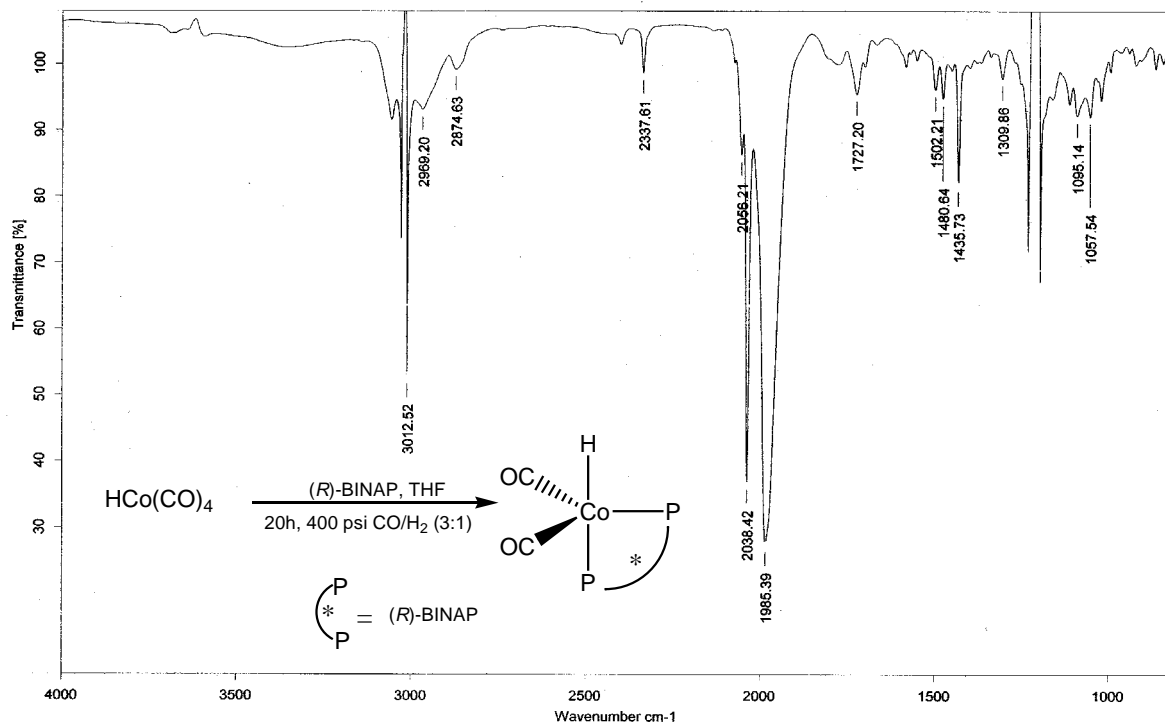
Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBIN5h

Sol/CHCl<sub>3</sub>

RPM

26/02/2007

Anexo experimental B.11. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 5 h.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11742.0

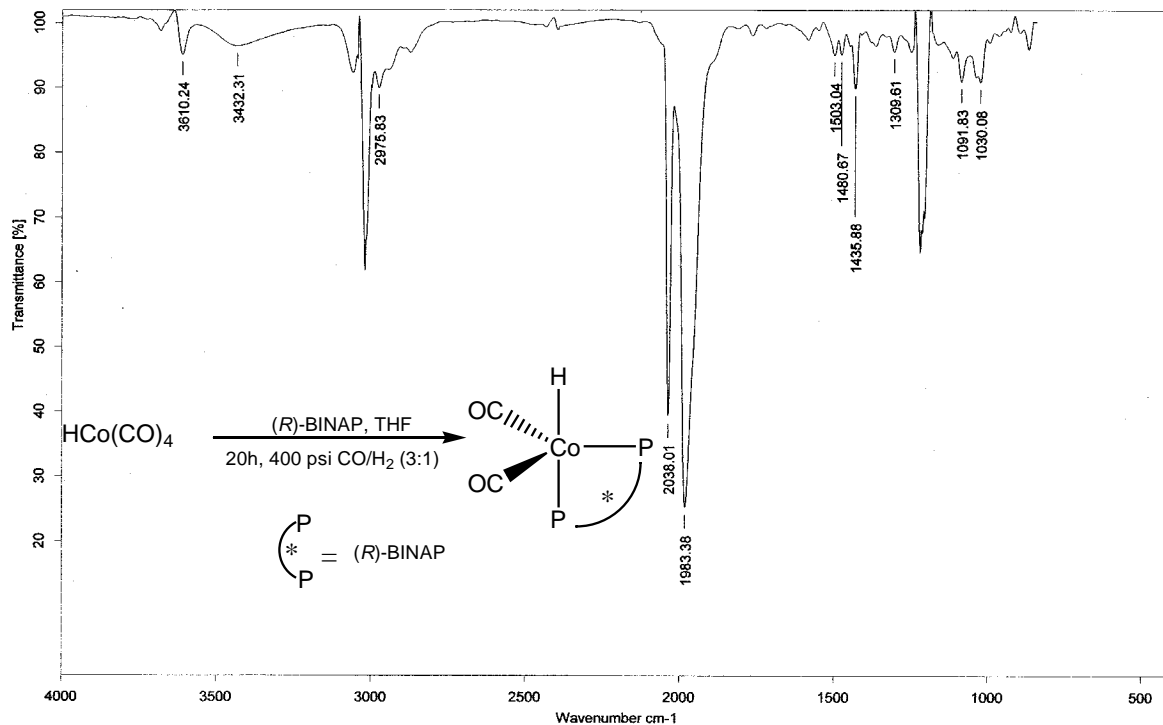
Dr.A.Cabrera

Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBINCOH210h

Sol-CHCl<sub>3</sub>

09/02/2007

Anexo experimental B.12. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 10 h.



C:\infrarrojo\AIR-2007\11691.0

Dr.A.Cabrera

Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>SBINCOH2

Sol/CHCl<sub>3</sub> RF

02/02/2007

Anexo experimental B.13. Espectro de IR de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> + (R)-BINAP a un t = 20 h.

# ANEXO EXPERIMENTAL C.

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL  
CAPITULO V.

**AMIDOCARBONILACION DE SUSTRATOS  
AROMATICOS CON EL SISTEMA DE PdBr<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/LiBr  
y COMPLEJOS PREFORMADOS DE Pd QUIRALES.**

Compuesto 5b.....	AE-28
Complejo de Pd quiral, IIc.....	AE-31
Complejo de Pd quiral, II f.....	AE-39
Complejo de Pd quiral, IIh.....	AE-41
Complejo de Pd quiral, III.....	AE-49
Compuesto 4e.....	AE-57



Reacc139-1C-2.jdf



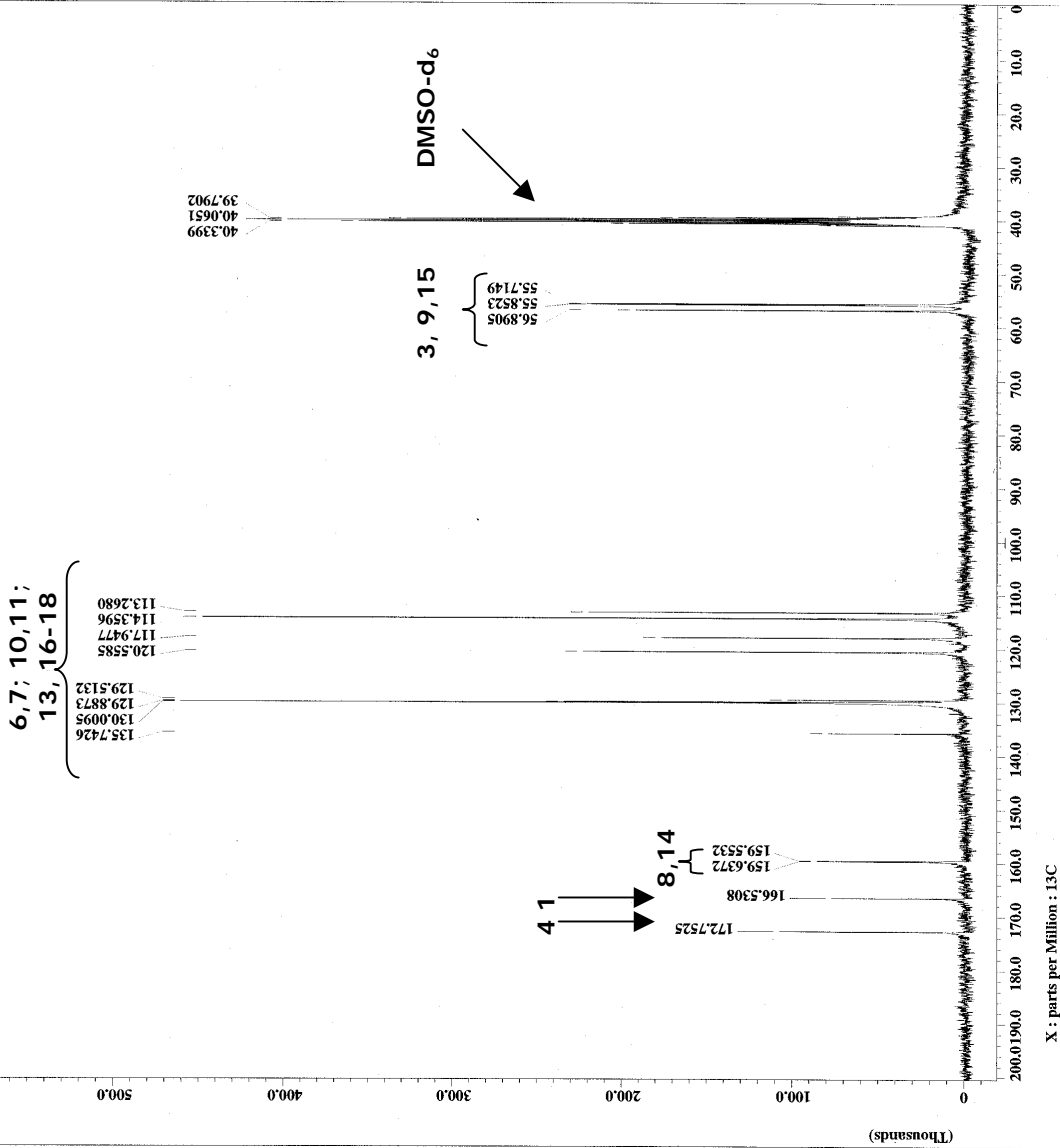
```

Filename = Reacc139-1C-2.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = DMSO-D6
Creation_time = 7-JUN-2006 20:55:20
Revision_time = 8-JUN-2006 06:58:59
Current_time = 8-JUN-2006 06:59:19
Content = Single Pulse with Bro
Data_format = ID COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 13C
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013 [T] (300 [MEZ]
X_acquisition = 1.7334272 [s]
X_domain = 13C
X_freq = 75.5682346 [MEZ]
X_offset = 100 [ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184 [Hz]
X_sweep = 18.90359168 [MEZ]
Irr_domain = 13C
Irr_offset = 10.52965592 [MEZ]
Irr_points = 5 [ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 2000

X_90_width = 31 [us]
X_acq_time = 1.7334272 [s]
X_angle = 20.0
X_delay = 20.03333333 [us]
Initial_wait = 1 [s]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1 [s]
Temp_get = 22 [dC]
Unblank_time = 2 [us]

```

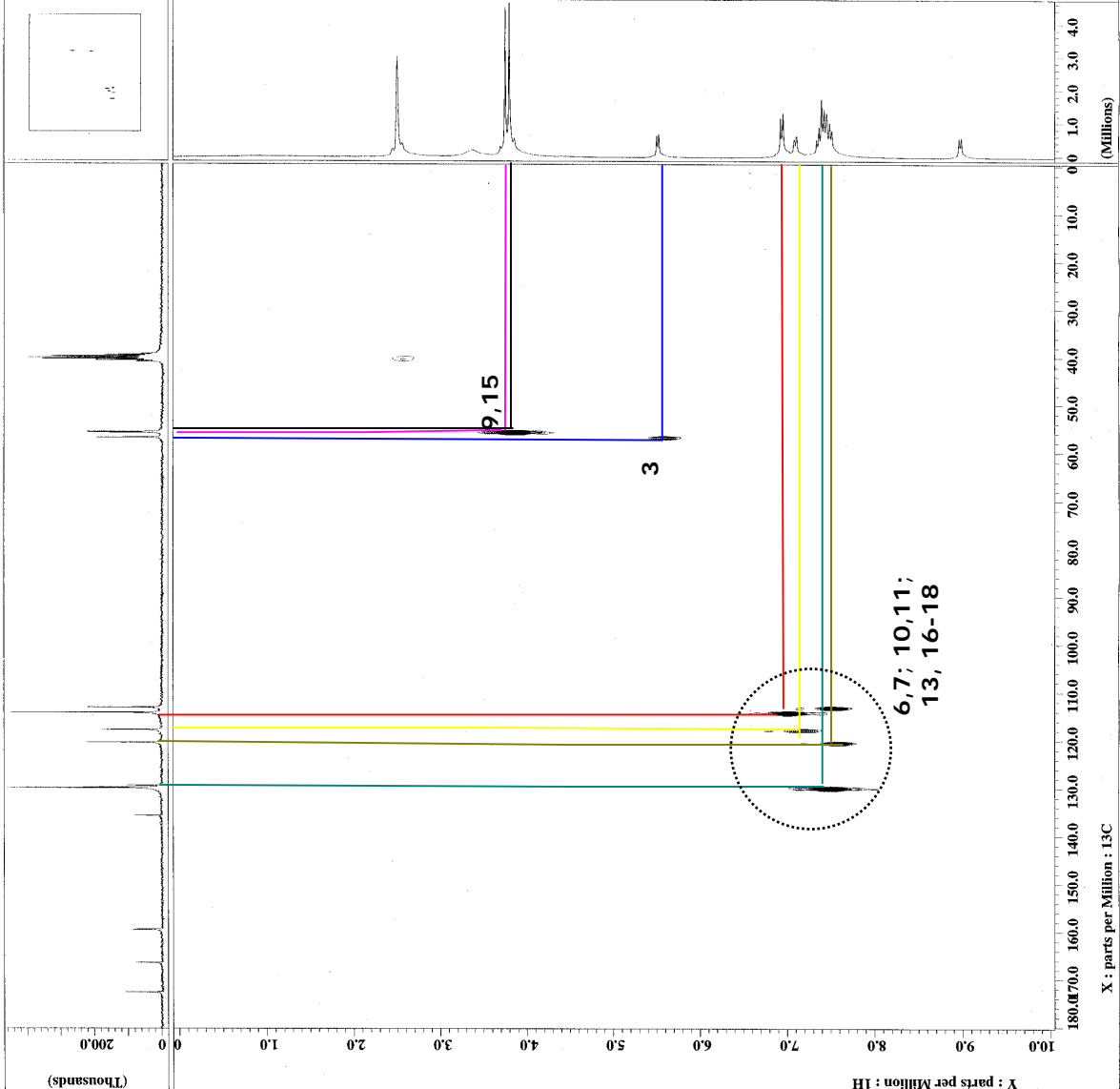
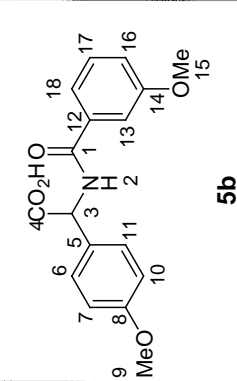


Anexo experimental C.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 5b.



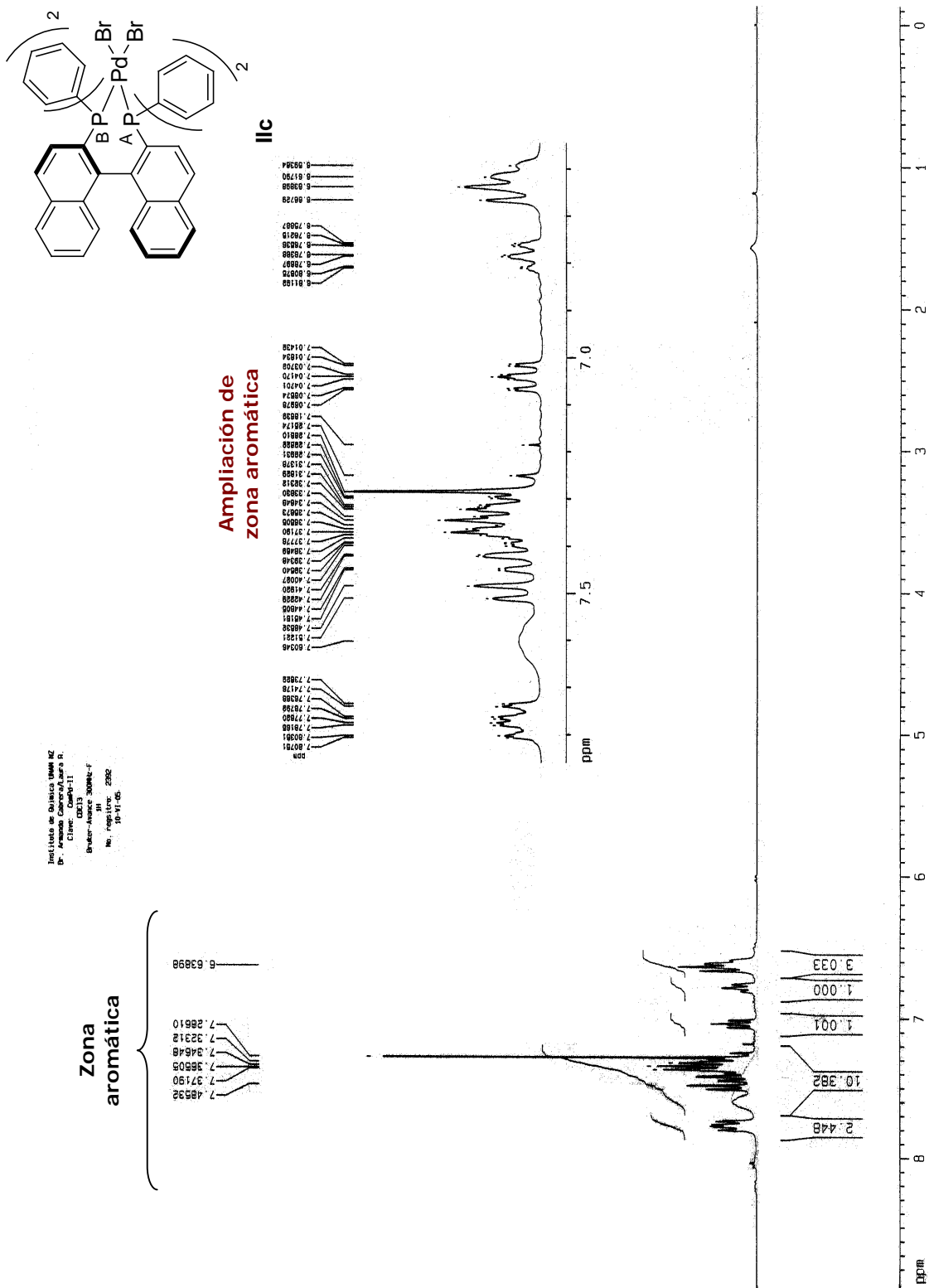
```

= Reacci139-2-.jdf
= Cabrera
= chshf.exp
= Laura
= DMSO-d6
= 8-JUN-2006 06:34:28
= 8-JUN-2006 07:05:12
= 8-JUN-2006 07:26:22
= Heteronuclear Shift C
= 2D REAL REAL
= 1024, 222
= 13C 1H
= [ppm] [ppm]
= X Y
= Eclipse+ 300
= DEURA_RMK
= 7.0586013[T] (300 [MHZ]
= 54.1696[ms]
= 13C
= 75.5682346[MHZ]
= 100[ppm]
= 1024
= 4
= 18.4603875[Hz]
= 18.90959168[Hz]
= 18.90959168[Hz]
= 18.90959168[Hz]
= 300.52965592[MHZ]
= 5[ppm]
= 111
= 0
= 40.6177142[Hz]
= 4.50856628[MHZ]
= FALSE
= 200
= 200
= 22081
= 54.1696[ms]
= 31[us]
= 28.3904[ms]
= 37[us]
= 1[s]
= 140[Hz]
= 3[us]
= 105[s]
= 1[us]
= 20.5[dc]
= 2[us]
  
```



Anexo experimental C.3. Espectro bidimensional HÉCTOR del compuesto 5b.

## II. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>31</sup>P y difracción de rayos X de algunos complejos quirales de Pd.

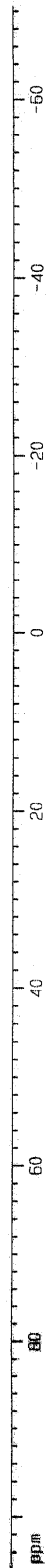
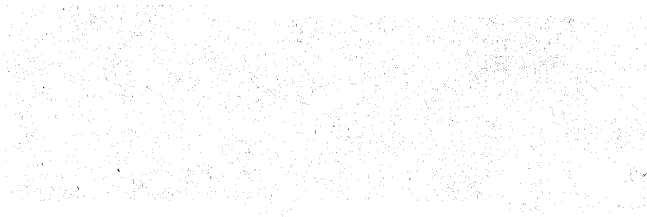
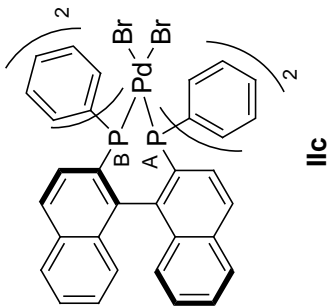


**Anexo experimental C.4.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo **IIc** sin asignar protones, ya que corresponden a señales de fenilos y naftilos.

Instituto de Químico Matemática  
Dr. Amador Cabrera/Luisa R.  
Calle 5823  
Barranquilla, Atlántico  
No. 10023745, 2382  
10-11-05

25.5723

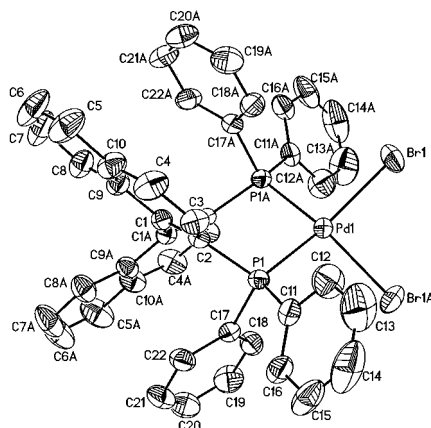
A,B



Anexo experimental C.5. Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  del complejo IIc.



**Tabla anexo experimental C.1.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **IIc**.



Fórmula empírica	$C_{44} H_{32} Br_2 P_2 Pd$	
Peso molecular	888.86	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Tetragonal	
Grupo espacial	$P 4_1 2_1 2$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11.9124(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.9124(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 26.1910(13) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$3716.6(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1.589 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$2.767 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1768	
Tamaño de cristal /forma / color	0.42 x 0.27 x 0.16 mm /prisma/rojo	
Rango Theta	1.88 a 25.00°.	
Difractómetro usado /Modo de scan scans	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega	
Rangos de índice	$-14 \leq h \leq 14, -14 \leq k \leq 14, -31 \leq l \leq 31$	
Reflexiones colectadas	30513	
Reflexiones independientes	3272 [R(int) = 0.0947]	
Compleción a theta = 25.00°	99.8 %	
Corrección de absorción	Empírica	
Transmisión de Max. y min.	0.5628 and 0.4092	

Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre F <sup>2</sup>
Datos /restricciones/ parámetros	3272 / 0 / 222
Bondad del ajuste sobre F <sup>2</sup>	0.936
Indice R finales [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0293, wR2 = 0.0567
Indice R (para todos los datos)	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0578
Parámetro de estructura absoluta	-0.001(9)
Mayor diferencia pico-valle	0.579 y -0.665 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental C.2.** Coordenadas atómicas ( x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) para **CompPd-II**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	-179(1)	10179(1)	7500	39(1)
Br(1)	-2230(1)	10136(1)	7354(1)	74(1)
P(1)	1446(1)	9961(1)	7925(1)	35(1)
C(1)	1997(3)	7695(3)	7767(1)	34(1)
C(2)	1647(2)	8490(3)	8112(1)	33(1)
C(3)	1348(3)	8155(3)	8614(1)	47(1)
C(4)	1404(4)	7060(3)	8755(2)	60(1)
C(5)	1766(4)	5069(4)	8549(2)	84(2)
C(6)	2067(5)	4291(4)	8209(2)	92(2)
C(7)	2402(4)	4583(3)	7720(2)	82(2)
C(8)	2391(3)	5677(3)	7572(2)	57(1)
C(9)	2059(3)	6536(3)	7913(1)	43(1)
C(10)	1744(3)	6225(3)	8416(2)	55(1)
C(11)	1345(3)	10736(3)	8521(1)	45(1)
C(12)	335(4)	10739(4)	8783(2)	76(1)
C(13)	222(5)	11370(5)	9221(2)	104(2)
C(14)	1105(7)	11979(5)	9399(2)	107(2)
C(15)	2094(5)	11982(3)	9148(2)	79(1)
C(16)	2222(4)	11365(3)	8712(2)	55(1)
C(17)	2732(3)	10398(3)	7623(1)	39(1)

C(18)	2720(3)	10999(3)	7174(2)	52(1)
C(19)	3712(4)	11289(4)	6939(2)	72(1)
C(20)	4715(4)	10991(4)	7154(2)	75(1)
C(21)	4749(3)	10405(4)	7592(2)	67(1)
C(22)	3766(3)	10097(3)	7836(1)	50(1)

**Tabla anexo experimental C.3.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **ComPd-II**.

Pd(1)-P(1)	2.2467(8)	C(7)-C(8)	1.360(6)
Pd(1)-P(1)#1	2.2467(8)	C(8)-C(9)	1.415(5)
Pd(1)-Br(1)#1	2.4742(4)	C(9)-C(10)	1.417(5)
Pd(1)-Br(1)	2.4742(4)	C(11)-C(16)	1.380(5)
P(1)-C(17)	1.802(3)	C(11)-C(12)	1.385(6)
P(1)-C(11)	1.818(3)	C(12)-C(13)	1.377(6)
P(1)-C(2)	1.835(3)	C(13)-C(14)	1.360(7)
C(1)-C(2)	1.373(4)	C(14)-C(15)	1.349(8)
C(1)-C(9)	1.435(5)	C(15)-C(16)	1.366(6)
C(1)-C(1)#1	1.492(6)	C(17)-C(18)	1.375(5)
C(2)-C(3)	1.421(5)	C(17)-C(22)	1.399(4)
C(3)-C(4)	1.357(5)	C(18)-C(19)	1.377(5)
C(4)-C(10)	1.393(5)	C(19)-C(20)	1.367(6)
C(5)-C(6)	1.334(6)	C(20)-C(21)	1.345(6)
C(5)-C(10)	1.421(5)	C(21)-C(22)	1.383(5)
C(6)-C(7)	1.387(6)		
P(1)-Pd(1)-P(1)#1	92.66(4)	C(17)-P(1)-Pd(1)	118.79(11)
P(1)-Pd(1)-Br(1)#1	91.12(2)	C(11)-P(1)-Pd(1)	108.05(12)
P(1)#1-Pd(1)-Br(1)#1	157.66(2)	C(2)-P(1)-Pd(1)	110.78(10)
P(1)-Pd(1)-Br(1)	157.66(2)	C(2)-C(1)-C(9)	120.3(3)
P(1)#1-Pd(1)-Br(1)	91.12(2)	C(2)-C(1)-C(1)#1	121.5(3)
Br(1)#1-Pd(1)-Br(1)	93.69(2)	C(9)-C(1)-C(1)#1	118.3(3)
C(17)-P(1)-C(11)	106.66(17)	C(1)-C(2)-C(3)	119.4(3)
C(17)-P(1)-C(2)	106.40(14)	C(1)-C(2)-P(1)	121.5(2)
C(11)-P(1)-C(2)	105.31(14)	C(3)-C(2)-P(1)	118.9(2)

C(4)-C(3)-C(2)	120.6(3)	C(12)-C(11)-P(1)	119.0(3)
C(3)-C(4)-C(10)	121.8(4)	C(13)-C(12)-C(11)	119.9(5)
C(6)-C(5)-C(10)	121.0(4)	C(14)-C(13)-C(12)	120.1(5)
C(5)-C(6)-C(7)	121.3(4)	C(15)-C(14)-C(13)	120.6(5)
C(8)-C(7)-C(6)	120.1(4)	C(14)-C(15)-C(16)	120.2(5)
C(7)-C(8)-C(9)	121.0(4)	C(15)-C(16)-C(11)	120.7(4)
C(8)-C(9)-C(10)	118.2(3)	C(18)-C(17)-C(22)	118.9(3)
C(8)-C(9)-C(1)	122.7(3)	C(18)-C(17)-P(1)	121.1(3)
C(10)-C(9)-C(1)	119.0(3)	C(22)-C(17)-P(1)	120.0(3)
C(4)-C(10)-C(9)	118.9(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.2(4)
C(4)-C(10)-C(5)	122.7(4)	C(20)-C(19)-C(18)	120.1(4)
C(9)-C(10)-C(5)	118.4(4)	C(21)-C(20)-C(19)	120.8(4)
C(16)-C(11)-C(12)	118.5(4)	C(20)-C(21)-C(22)	120.4(4)
C(16)-C(11)-P(1)	122.5(3)	C(21)-C(22)-C(17)	119.6(3)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -y+1,-x+1,-z+3/2

**Tabla anexo experimental C.4.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **CompPd-II**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
Pd(1)	32(1)	32(1)	53(1)	-4(1)	-4(1)	4(1)
Br(1)	35(1)	78(1)	109(1)	-14(1)	-14(1)	12(1)
P(1)	32(1)	34(1)	39(1)	-4(1)	0(1)	-2(1)
C(1)	36(2)	35(2)	31(2)	3(2)	-5(2)	-1(1)
C(2)	29(2)	36(2)	34(2)	1(2)	-1(1)	-3(1)
C(3)	53(2)	48(2)	40(2)	-2(2)	7(2)	-7(2)
C(4)	84(3)	60(3)	36(2)	12(2)	9(2)	-12(2)
C(5)	129(4)	53(3)	71(3)	25(3)	-13(3)	-7(3)
C(6)	148(5)	40(3)	87(4)	20(3)	-28(4)	9(3)
C(7)	121(4)	42(3)	82(3)	0(2)	-37(3)	20(2)
C(8)	73(3)	42(2)	56(3)	1(2)	-12(2)	10(2)
C(9)	49(2)	36(2)	43(2)	1(2)	-8(2)	0(2)
C(10)	71(3)	47(2)	46(2)	13(2)	-7(2)	-4(2)
C(11)	53(2)	39(2)	42(2)	-4(2)	-2(2)	11(2)
C(12)	77(3)	85(3)	67(3)	-23(2)	13(3)	10(2)
C(13)	114(5)	131(5)	67(3)	-32(3)	21(4)	38(4)
C(14)	177(7)	95(4)	51(3)	-32(3)	-28(4)	64(5)
C(15)	126(5)	47(3)	64(3)	-16(2)	-40(3)	19(3)
C(16)	71(3)	40(2)	55(3)	-5(2)	-22(2)	8(2)
C(17)	38(2)	32(2)	46(2)	2(2)	0(2)	-3(2)
C(18)	44(2)	49(2)	64(3)	18(2)	1(2)	0(2)
C(19)	74(3)	63(3)	80(3)	26(3)	18(3)	-10(3)
C(20)	53(3)	75(3)	98(4)	12(3)	21(3)	-17(2)
C(21)	36(2)	74(3)	91(3)	5(2)	-2(2)	-11(2)
C(22)	40(2)	53(2)	57(2)	8(2)	-4(2)	-9(2)

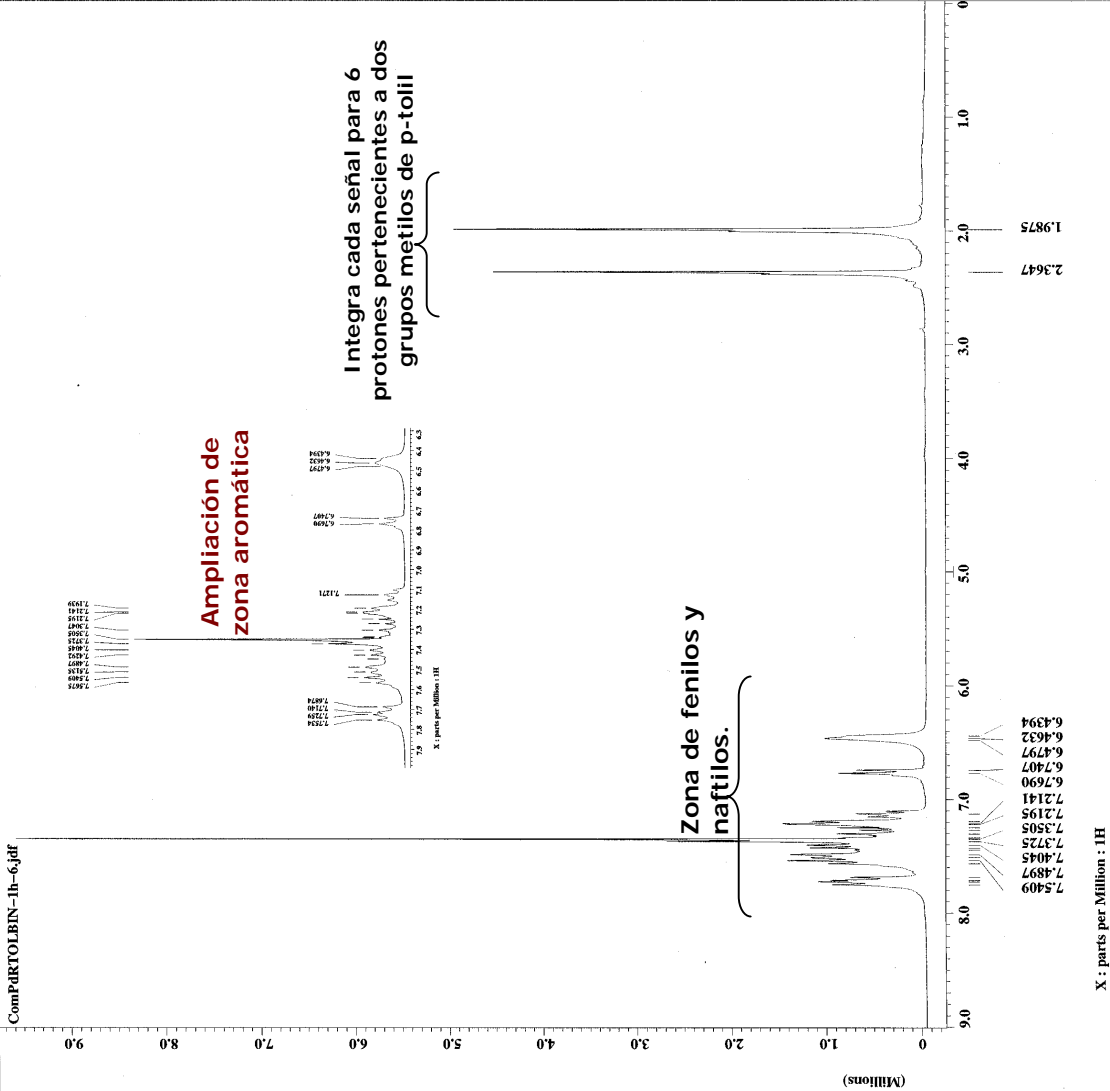
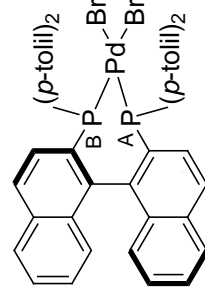
**Tabla anexo experimental C.5.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **CompD-II**.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	1111	8690	8849	57
H(4)	1212	6861	9087	72
H(5)	1568	4852	8878	101
H(6)	2051	3538	8302	110
H(7)	2634	4030	7493	98
H(8)	2605	5864	7241	68
H(12)	-266	10316	8663	92
H(13)	-458	11379	9395	125
H(14)	1026	12398	9696	129
H(15)	2690	12405	9272	95
H(16)	2907	11369	8542	66
H(18)	2039	11210	7029	63
H(19)	3700	11689	6634	87
H(20)	5382	11196	6994	90
H(21)	5438	10206	7733	81
H(22)	3792	9692	8139	60



```

= ComPARTOLEIN-1h-6.jdf
= Cabrera
= single_pulse.exp
= laura
= C:\PROGRA~1\JEOL\BIN\
= 24-NOV-2006 13:45:00
= 8-SEP-2008 12:45:15
= 8-SEP-2008 12:46:17
= Single Pulse Experiment
= ID COMPLEX
= 16384
= 16384
= [ppm]
= X
= Eclipse+ 300
= DELTA_MMR
= 7.0545013[F] (300 MHz)
= 3.6339712[s]
= 1H
= 300.52965592 [MHz]
= 5 [ppm]
= 16384
= 0
= 0.27518105 [Hz]
= 4.50356628 [MHz]
= FALSE
= 1
= 32
= 32
= 9.74 [us]
= 3.6339712 [s]
= 45 [deg]
= 4.87 [us]
= 1 [s]
= 3 [us]
= 22
= 18.7 [dC]
= 2 [us]
  
```



Anexo experimental C.6. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo IIf.

CompPdTOLBIN-31P-5.jdr

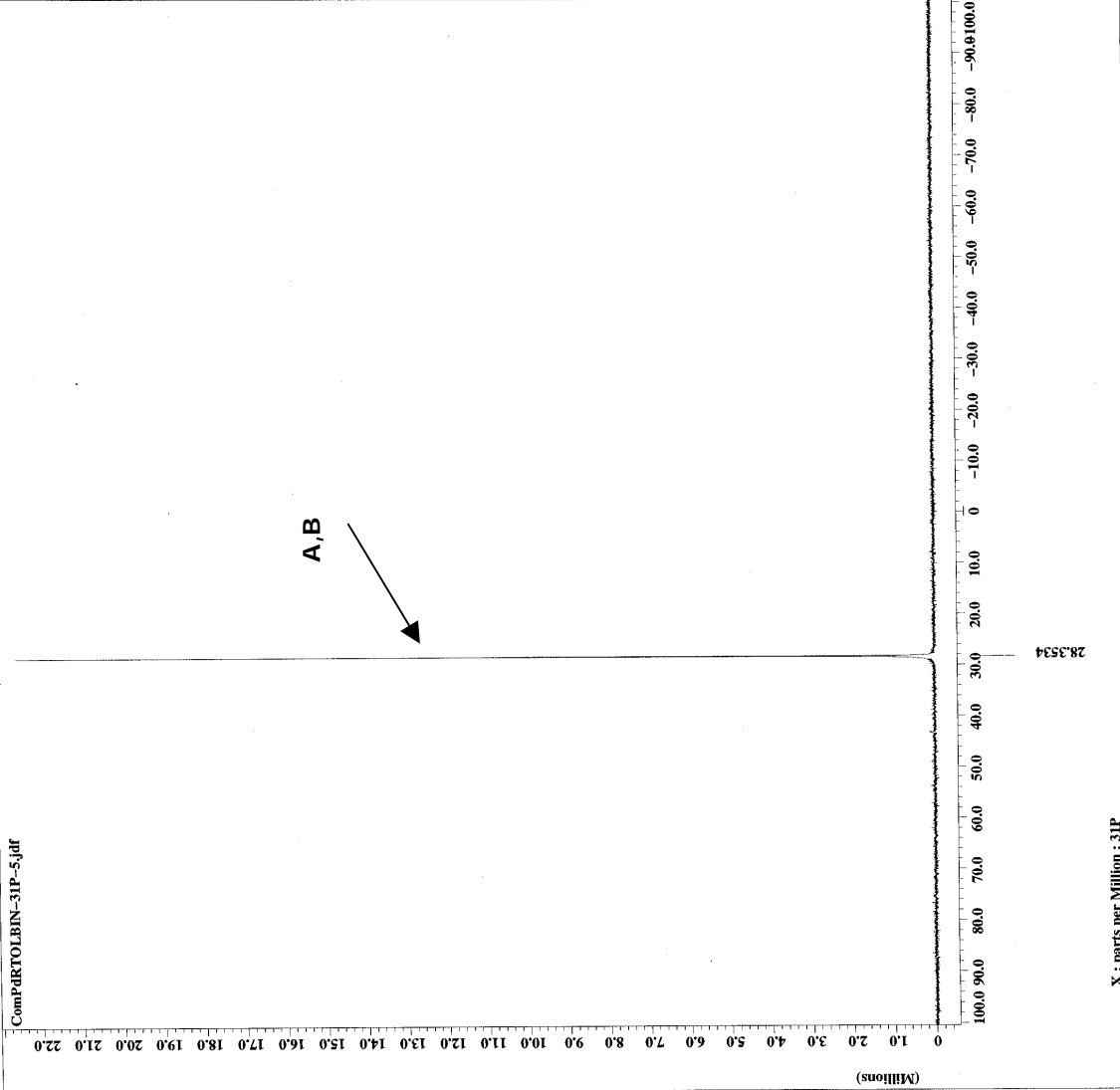
```

Filename = ComPdTOLBIN-31P-5.jdr
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 1-DEC-2006 10:11:48
Revision_time = 8-SEP-2008 12:33:29
Current_time = 8-SEP-2008 12:39:40

Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 31P
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 0.8978432[s]
X_domain = 31P
X_freq = 121.65655406[MHz]
X_offset = 0[ppm]
X_points = 42768
X_resolution = 1.11378022[Hz]
X_sweep = 36.49635036[MHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 300.52965592[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Sof_return = 64
Total_scans = 64

X_90_width = 11.5[us]
X_acq_time = 0.8978432[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 1.83333333[us]
Phase_wait = 3[us]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 20.1[dc]
Unblank_time = 2[us]
  
```



Anexo experimental C.7. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del complejo II f.

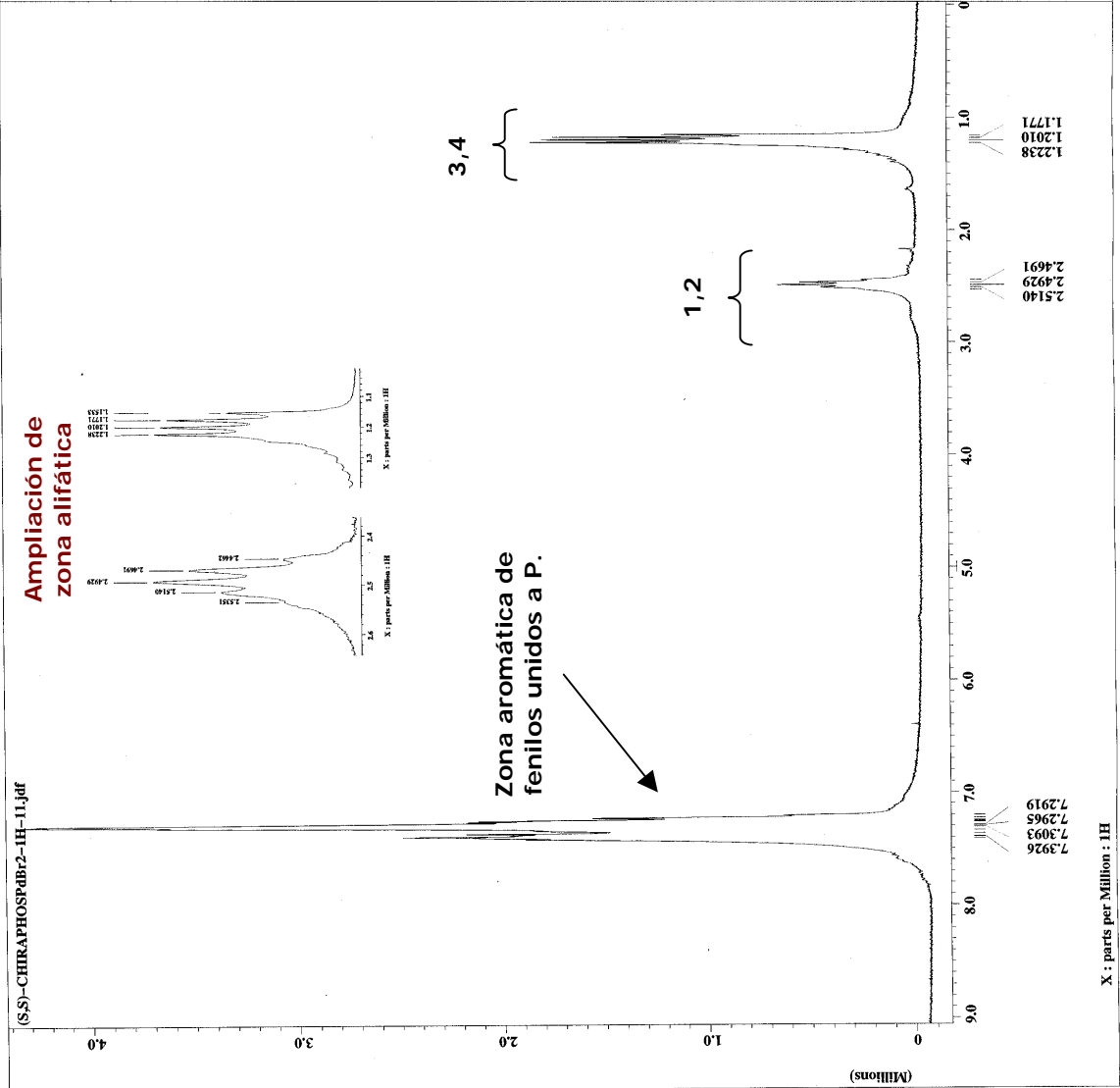
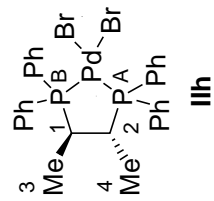
X : parts per Million : 31P





```

(S,S)-CHIRAPHOSFBr2-
= Cabrera
= single_pulse.exp
= Laura
= CHLOROFORM-D
= 14-JUL-2008 00:34:22
= 25-SEP-2008 08:45:51
= 25-SEP-2008 08:49:49
= Single Pulse Experiment
= ID COMPLEX
= 16384
= 1H
= [ppm]
= X
= Eclipses: 300
= CHIRAF_RMR
Spectrometer
Data format
Dim_size
Dim_title
Dim_units
Dimensions
Site
Spectrometer
Field strength = 7.0586013[T] (300 [MHZ]
X acq_duration = 3.6339712[s]
X domain = 1H
X offset = 5[ppm]
X points = 65384
X resolution = 0.27518105[Hz]
X sweep = 4.50856628[MHZ]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 32
Total_scans = 32
X 90_width = 9.5[us]
X acq_time = 3.6339712[s]
X angle = 45[deg]
X pulse = 4.75[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 4[s]
Pulsation_delay = 19.2[dc]
Unblank_time = 2[us]
  
```



Anexo experimental C.8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo IIIh.

(S,S)-CHIRAPHOS-31P-6.jef

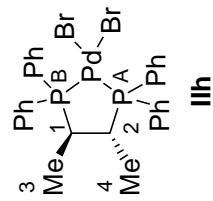
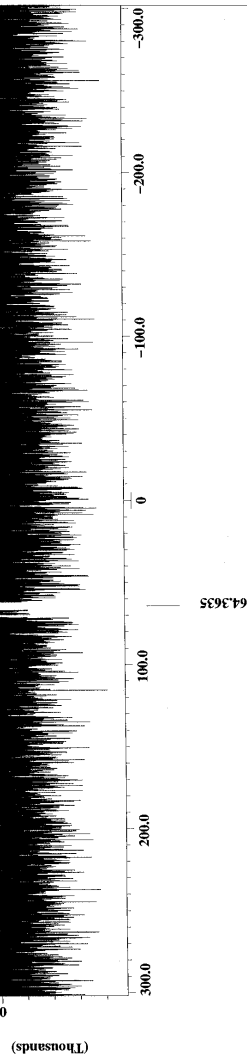


```

(S,S)-CHIRAPHOS-31P-6
Cabrera
single_pulse_dec
Laura
CHIRAPHOS-D
14-JUL-2008 00:18:21
25-SEP-2008 08:28:10
25-SEP-2008 08:28:35
Single Pulse with Ero
1: CHIRAPHOS
32768
31F
[ppm]
X
Eclipse+ 300
DEIRA_MMK
Spectrometer
field_strength = 7.0586013 [T] (300 [MHZ]
X_acq_duration = 0.3833856 [s]
X_domain = 31F
X_freq = 121.85655406 [MHZ]
X_gamma = 100
X_points = 32768
X_procs = 4
X_resolution = 2.60834001 [Hz]
X_sweep = 95.47008547 [MHz]
irr_domain = 31F
irr_freq = 100.52965592 [MHz]
irr_offset = 5 [ppm]
Clipped = TRUE
Mod_return = 1
Scans = 1618
Total_scans = 1618
X_90_width = 11.5 [us]
X_acq_time = 0.3833856 [s]
X_angle = 30 [deg]
X_pulse = 3.83333333 [us]
Pulse_width = 18
Phase preset = 3 [us]
Recvr_gain = 27
Relaxation_delay = 1 [s]
Temp_get = 19.8 [dC]
Unblank_time = 2 [us]

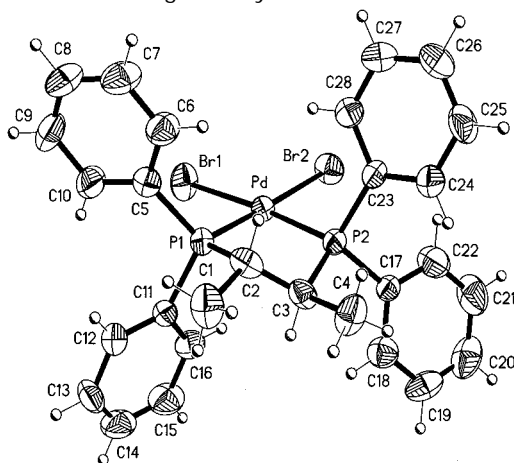
```

A,B



Anexo experimental C.9. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del complejo IIIh.

**Tabla anexo experimental C.6.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **11h**.



Fórmula empírica	$C_{28} H_{28} Br_2 P_2 Pd$	
Peso molecular	692.66	
Temperatura	294(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Orthorhombic	
Grupo espacial	$P 2_1 2_1 2_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.1374(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.5065(8)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18.0121(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2716.7(2)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.694 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	3.757 mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	1368	
Tamaño del cristal /color /forma	0.184 x 0.152 x 0.088 mm / light-yellow / prism	
Rango Theta	1.67 to 25.35°	
Rangos de índice	$-10 \leq h \leq 10, -19 \leq k \leq 19, -21 \leq l \leq 21$	
Reflexiones colectadas	23044	
Reflexiones independientes	4968 [ $R(\text{int}) = 0.0558$ ]	
Compleción a theta = 25.35°	100.0 %	
Difractómetro usado	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión de max. y min.	0.720 and 0.495	
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre $F^2$	
Datos /restricciones /parámetros	4968 / 0 / 300	

Bondad del ajuste sobre $F^2$	1.009
Indices $R$ finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0340$ , $wR2 = 0.0687$
Indices $R$ (para todos los datos)	$R1 = 0.0408$ , $wR2 = 0.0710$
Parámetro de estructura absoluta	0.030(8)
Mayor diferencia pico-valle	0.550 y -0.309 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental C.7.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) para **CompPd-IIh**.  $U(eq)$  viene definido como un tercio del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Pd	6706(1)	9494(1)	2857(1)	31(1)
Br(1)	6357(1)	9009(1)	1571(1)	56(1)
Br(2)	8151(1)	10695(1)	2481(1)	50(1)
P(1)	5250(1)	8501(1)	3258(1)	32(1)
P(2)	6989(1)	9815(1)	4053(1)	32(1)
C(1)	4184(7)	7918(4)	4658(3)	58(2)
C(2)	4910(6)	8674(3)	4267(3)	40(1)
C(3)	6258(6)	8963(3)	4615(2)	39(1)
C(4)	6118(6)	9165(3)	5457(3)	55(2)
C(5)	3455(5)	8469(3)	2825(3)	38(1)
C(6)	2409(6)	9027(4)	3025(3)	53(2)
C(7)	1088(6)	9045(4)	2672(4)	64(2)
C(8)	789(7)	8522(4)	2101(4)	71(2)
C(9)	1793(8)	7978(4)	1890(4)	83(2)
C(10)	3141(7)	7943(3)	2245(3)	58(2)
C(11)	6106(6)	7518(3)	3183(3)	37(1)
C(12)	5353(6)	6795(3)	3248(3)	48(1)
C(13)	6105(9)	6062(3)	3221(3)	66(2)
C(14)	7579(9)	6054(5)	3134(4)	73(2)
C(15)	8341(8)	6757(4)	3070(3)	68(2)
C(16)	7621(6)	7499(3)	3090(3)	47(1)
C(17)	8825(5)	9993(3)	4385(2)	33(1)
C(18)	9662(6)	9366(4)	4663(3)	50(1)
C(19)	11086(6)	9519(5)	4931(3)	62(2)

C(20)	11639(6)	10257(5)	4914(4)	71(2)
C(21)	10828(7)	10893(4)	4627(4)	74(2)
C(22)	9447(6)	10741(4)	4370(4)	61(2)
C(23)	5951(5)	10716(3)	4288(3)	33(1)
C(24)	6122(6)	11107(3)	4957(3)	48(1)
C(25)	5332(7)	11810(3)	5099(3)	56(2)
C(26)	4377(7)	12107(4)	4582(4)	56(2)
C(27)	4183(6)	11708(3)	3924(3)	51(2)
C(28)	4951(6)	11019(3)	3773(3)	43(1)

**Tabla anexo experimental C.8.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **ComPd-IIh**.

Pd-P(1)	2.2305(13)	C(11)-C(12)	1.383(7)
Pd-P(2)	2.2336(12)	C(11)-C(16)	1.395(7)
Pd-Br(1)	2.4704(6)	C(12)-C(13)	1.392(8)
Pd-Br(2)	2.4769(6)	C(13)-C(14)	1.355(9)
P(1)-C(11)	1.807(5)	C(14)-C(15)	1.359(9)
P(1)-C(5)	1.817(5)	C(15)-C(16)	1.390(7)
P(1)-C(2)	1.865(5)	C(17)-C(22)	1.359(7)
P(2)-C(17)	1.806(5)	C(17)-C(18)	1.381(7)
P(2)-C(23)	1.814(5)	C(18)-C(19)	1.410(8)
P(2)-C(3)	1.858(5)	C(19)-C(20)	1.320(9)
C(1)-C(2)	1.579(7)	C(20)-C(21)	1.385(9)
C(2)-C(3)	1.461(7)	C(21)-C(22)	1.367(8)
C(3)-C(4)	1.559(7)	C(23)-C(24)	1.376(7)
C(5)-C(6)	1.375(7)	C(23)-C(28)	1.394(7)
C(5)-C(10)	1.388(7)	C(24)-C(25)	1.389(7)
C(6)-C(7)	1.365(8)	C(25)-C(26)	1.367(8)
C(7)-C(8)	1.370(9)	C(26)-C(27)	1.367(8)
C(8)-C(9)	1.339(9)	C(27)-C(28)	1.365(7)
C(9)-C(10)	1.389(8)		
P(1)-Pd-P(2)	86.05(5)	P(2)-Pd-Br(1)	174.79(4)
P(1)-Pd-Br(1)	89.38(4)	P(1)-Pd-Br(2)	174.00(4)

P(2)-Pd-Br(2)	90.67(4)	C(8)-C(9)-C(10)	120.3(6)
Br(1)-Pd-Br(2)	94.10(2)	C(5)-C(10)-C(9)	120.3(5)
C(11)-P(1)-C(5)	109.4(2)	C(12)-C(11)-C(16)	119.0(5)
C(11)-P(1)-C(2)	106.4(2)	C(12)-C(11)-P(1)	123.6(4)
C(5)-P(1)-C(2)	105.8(2)	C(16)-C(11)-P(1)	117.3(4)
C(11)-P(1)-Pd	112.17(18)	C(11)-C(12)-C(13)	120.1(6)
C(5)-P(1)-Pd	114.86(15)	C(14)-C(13)-C(12)	120.2(6)
C(2)-P(1)-Pd	107.63(17)	C(13)-C(14)-C(15)	120.7(6)
C(17)-P(2)-C(23)	106.0(2)	C(14)-C(15)-C(16)	120.5(6)
C(17)-P(2)-C(3)	106.1(2)	C(15)-C(16)-C(11)	119.6(6)
C(23)-P(2)-C(3)	107.8(2)	C(22)-C(17)-C(18)	117.1(5)
C(17)-P(2)-Pd	117.75(15)	C(22)-C(17)-P(2)	122.0(4)
C(23)-P(2)-Pd	111.06(16)	C(18)-C(17)-P(2)	120.9(4)
C(3)-P(2)-Pd	107.68(16)	C(17)-C(18)-C(19)	120.1(5)
C(3)-C(2)-C(1)	114.9(4)	C(20)-C(19)-C(18)	120.7(6)
C(3)-C(2)-P(1)	109.1(3)	C(19)-C(20)-C(21)	120.2(6)
C(1)-C(2)-P(1)	112.6(4)	C(22)-C(21)-C(20)	118.8(6)
C(2)-C(3)-C(4)	114.7(4)	C(17)-C(22)-C(21)	123.1(6)
C(2)-C(3)-P(2)	108.5(3)	C(24)-C(23)-C(28)	119.3(5)
C(4)-C(3)-P(2)	113.4(3)	C(24)-C(23)-P(2)	121.9(4)
C(6)-C(5)-C(10)	118.2(5)	C(28)-C(23)-P(2)	118.8(4)
C(6)-C(5)-P(1)	119.7(4)	C(23)-C(24)-C(25)	119.5(5)
C(10)-C(5)-P(1)	121.9(4)	C(26)-C(25)-C(24)	120.4(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.5(6)	C(25)-C(26)-C(27)	120.0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	120.8(6)	C(28)-C(27)-C(26)	120.5(5)
C(9)-C(8)-C(7)	119.9(6)	C(27)-C(28)-C(23)	120.2(5)

**Tabla anexo experimental C.9.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **CompPd-IIh**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$ .

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Pd	33(1)	32(1)	28(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
Br(1)	73(1)	64(1)	31(1)	-9(1)	7(1)	-10(1)

Br(2)	50(1)	45(1)	54(1)	10(1)	8(1)	-8(1)
P(1)	32(1)	32(1)	32(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
P(2)	34(1)	32(1)	30(1)	0(1)	-2(1)	0(1)
C(1)	66(4)	60(4)	47(4)	-2(3)	11(3)	-17(3)
C(2)	50(3)	36(3)	33(3)	6(2)	17(2)	7(3)
C(3)	58(3)	29(3)	31(3)	6(2)	6(2)	-1(3)
C(4)	65(4)	66(4)	33(3)	11(3)	-2(3)	-25(3)
C(5)	38(3)	39(3)	37(3)	3(2)	5(3)	-2(2)
C(6)	47(3)	60(4)	51(4)	-9(3)	-3(3)	13(3)
C(7)	47(3)	77(4)	68(4)	0(4)	-2(3)	21(3)
C(8)	42(3)	82(5)	90(5)	5(4)	-22(4)	9(3)
C(9)	70(4)	79(4)	99(5)	-28(4)	-48(4)	7(4)
C(10)	54(3)	55(3)	65(4)	-22(3)	-18(3)	14(3)
C(11)	43(3)	32(3)	36(3)	-3(2)	-7(2)	4(2)
C(12)	52(3)	41(3)	49(3)	-6(3)	-10(3)	-2(3)
C(13)	114(6)	28(3)	58(4)	-3(3)	-25(4)	-6(4)
C(14)	91(5)	58(4)	71(5)	-16(4)	-28(4)	39(4)
C(15)	61(4)	70(4)	72(4)	-12(3)	-5(4)	33(4)
C(16)	39(3)	52(3)	50(3)	3(3)	-2(3)	6(3)
C(17)	32(3)	35(3)	30(3)	-1(2)	-1(2)	1(2)
C(18)	44(3)	51(4)	55(4)	5(3)	1(3)	1(3)
C(19)	41(3)	86(5)	59(4)	11(4)	-6(3)	17(4)
C(20)	33(3)	99(5)	79(5)	-23(4)	-5(3)	-2(4)
C(21)	45(4)	59(4)	119(6)	-16(4)	-3(4)	-13(3)
C(22)	44(3)	46(4)	93(5)	4(3)	-7(3)	-1(3)
C(23)	30(2)	41(3)	30(3)	-3(2)	-2(2)	1(2)
C(24)	49(3)	46(3)	47(3)	-7(3)	-6(3)	4(3)
C(25)	77(4)	47(3)	44(3)	-17(3)	5(3)	9(3)
C(26)	58(4)	46(3)	62(4)	-7(3)	12(3)	13(3)
C(27)	44(3)	56(4)	52(4)	9(3)	0(3)	11(3)
C(28)	46(3)	42(3)	39(3)	2(2)	-3(2)	1(3)

---

**Tabla anexo experimental C.10.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **ComPd-IIh**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	4872	7478	4672	87
H(1B)	3331	7755	4385	87
H(1C)	3907	8060	5155	87
H(2)	4202	9118	4301	48
H(3)	6970	8521	4575	47
H(4A)	5340	9547	5530	82
H(4B)	7021	9394	5632	82
H(4C)	5909	8678	5729	82
H(6)	2603	9394	3404	63
H(7)	382	9417	2821	77
H(8)	-110	8546	1860	86
H(9)	1586	7621	1505	99
H(10)	3837	7567	2093	70
H(12)	4343	6798	3310	57
H(13)	5596	5577	3263	80
H(14)	8073	5562	3119	88
H(15)	9352	6743	3012	81
H(16)	8145	7979	3041	56
H(18)	9286	8843	4674	60
H(19)	11641	9094	5121	75
H(20)	12577	10351	5095	85
H(21)	11215	11414	4610	89
H(22)	8909	11169	4175	73
H(24)	6762	10902	5312	57
H(25)	5454	12079	5548	67
H(26)	3859	12581	4678	67
H(27)	3523	11909	3576	61
H(28)	4808	10750	3325	51



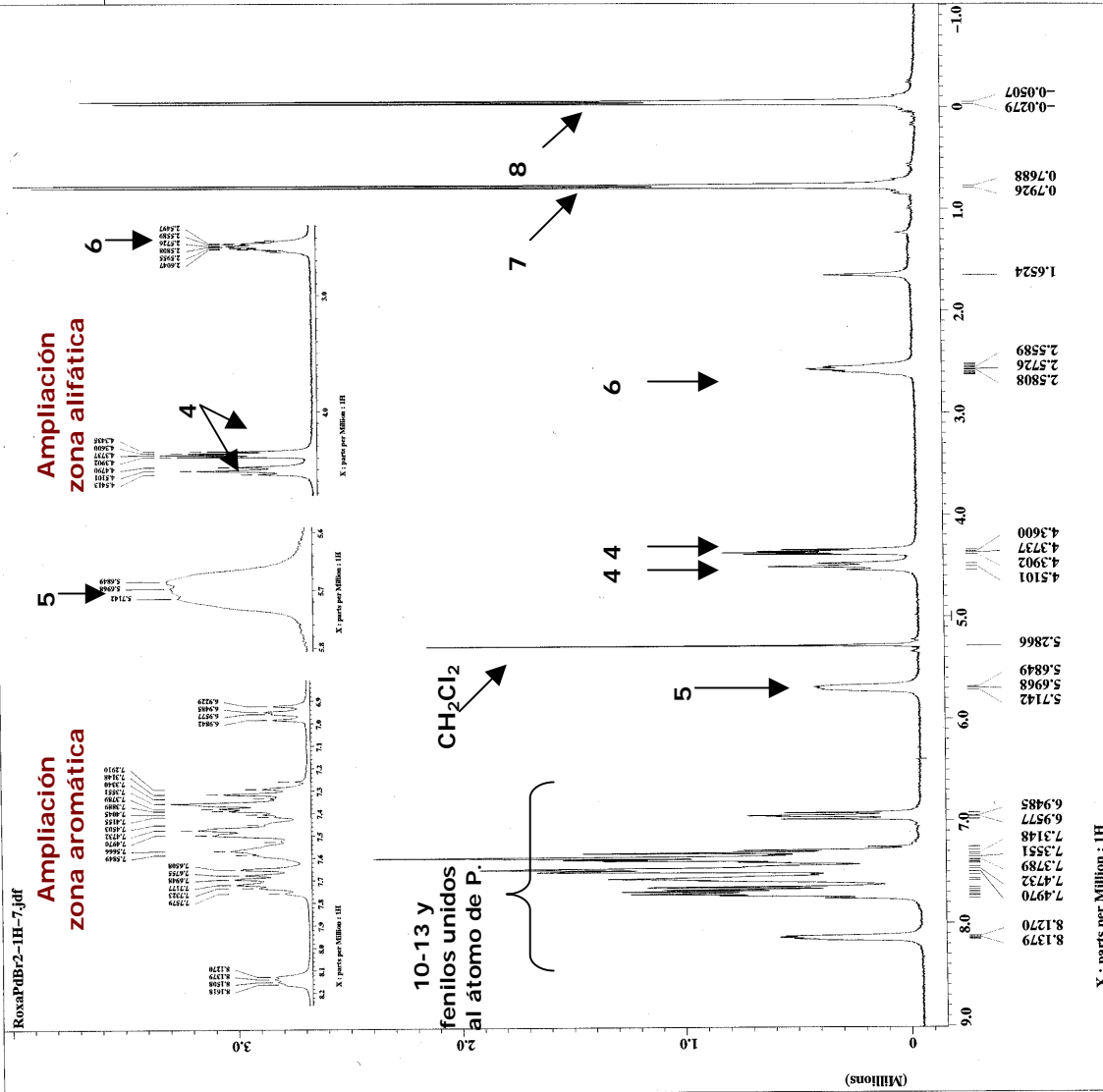
```

File name      = RoxaPdBr2-1H-7.jdf
Author        = Cabrera
Experiment    = CH2Cl2 pulse.exp
Sample ID     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time = 20-JUN-2008 04:57:52
Revision time = 8-SEP-2008 07:10:16
Current time  = 8-SEP-2008 07:11:49

Comment       = Single Pulse Experiment
Date_1       = 04SEP2008
Dim. 1       = 16384
Dim. 2       = 1H
Dim. units   = [ppm]
Dimensions    = X
Site         = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field strength = 7.0586013 [T] (300 [MHZ]
X_acc_duration = 3.6339712 [s]
X_domain       = 1H
X_freq        = 300.52965592 [MHZ]
X_offset      = 16384
X_points      = 5 [ppm]
X_prescans    = 0
X_resolution = 0.27518105 [kHz]
X_sweep       = 4.50856628 [kHz]
Clipped       = FALSE
Mod_return    = 1
Scans         = 32
Total_scans   = 32

X_90_width    = 9.5 [us]
X_90_time     = 3.6339712 [s]
X_angle       = 45 [deg]
X_pulse       = 4.75 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain    = 24
Relaxation_delay = 1 [s]
Rb135_gain    = 1.9 [dc]
Substanc_time = 2 [us]
  
```



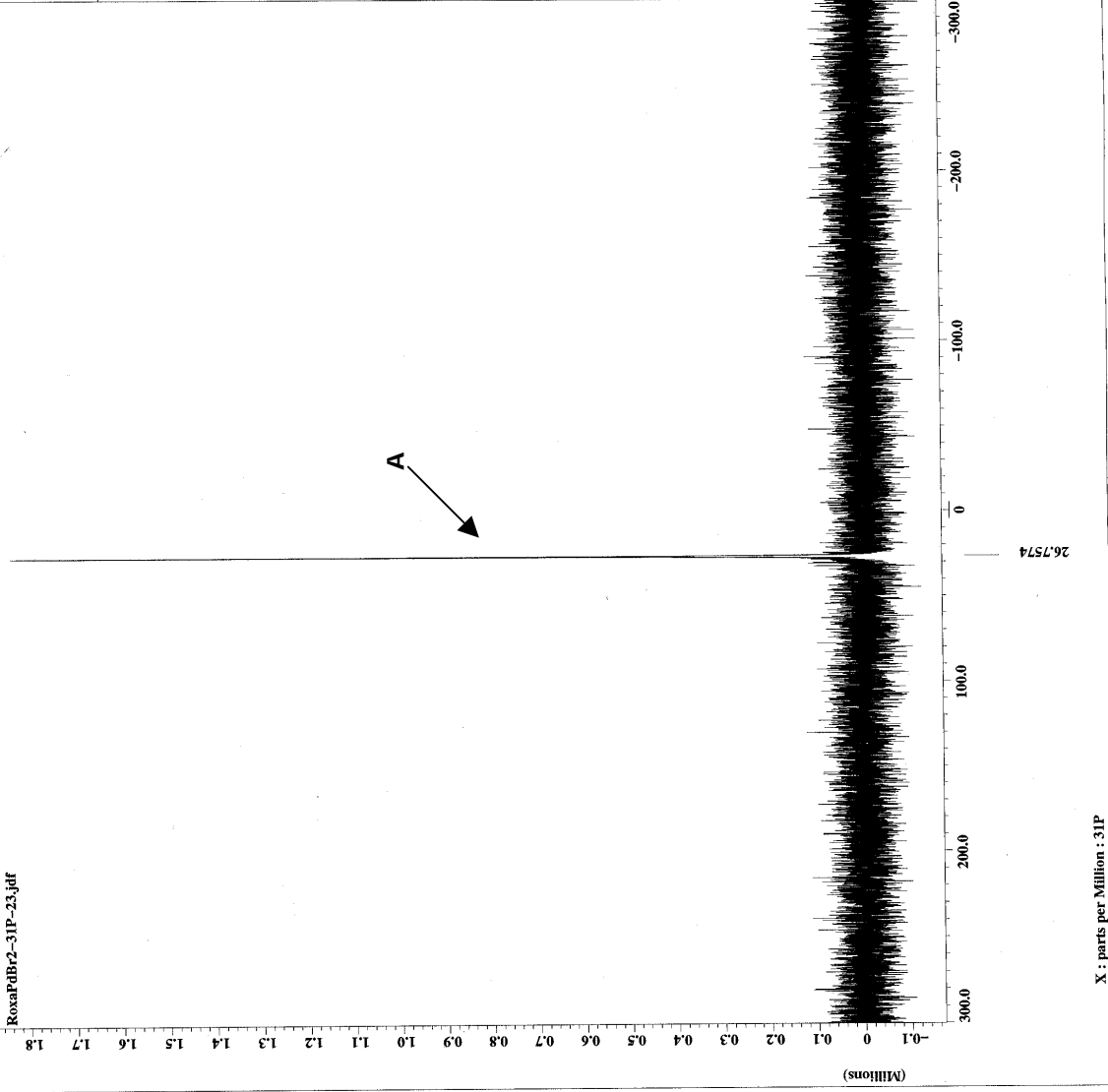
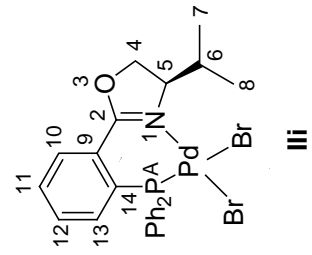
Anexo experimental C.10. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo III.



RoxaPdBr2-31P-23.jdf

0.1  
0.2  
0.3  
0.4  
0.5  
0.6  
0.7  
0.8  
0.9  
1.0  
1.1  
1.2  
1.3  
1.4  
1.5  
1.6  
1.7  
1.8

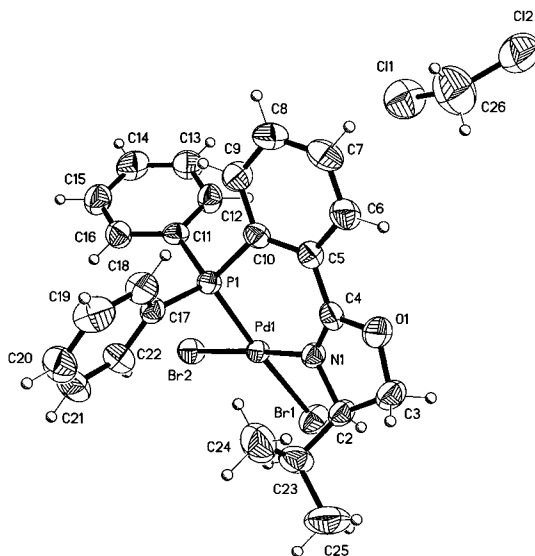
=====  
File Name = RoxaPdBr2-31P-23.jdf  
Acq Date = Cabrer  
Experiment = single\_pulse\_dec  
Sample ID = Laura  
Solvent = CHLOROFORM-D  
Creation Time = 27-JUN-2008 05:33:45  
Revision Time = 8-SEP-2008 13:43:45  
Current Time = 8-SEP-2008 13:43:53  
=====  
Comment = Single Pulse with BrO  
Data Format = 1D COMPLEX  
Data Size = 32768  
Data Title = 31P  
Data Units = [ppm]  
Dimensions = X  
Site = Eclipse+ 300  
Spectrometer = DELTA\_MM  
=====  
Field Strength = 7.0586013 [T] (300 MHz)  
X Acq Duration = 0.3833856 [s]  
X Domain = 31P  
X Freq = 121.65655406 [MHz]  
X Points = 0 [ppm]  
X Points = 32768  
X Prescans = 4  
X Resolution = 2.60834001 [Hz]  
X Sweep = 85.47008547 [MHz]  
Irr Domain = 1H  
Irr Freq = 300.52965592 [MHz]  
Irr Offset = 5 [ppm]  
Mod Return = TRUE  
Scans = 1  
Total Scans = 139  
=====  
X 90 Width = 11.5 [us]  
X Acq Time = 0.3833856 [s]  
X Angle = 30 [deg]  
X Pulse = 3.83333333 [us]  
Initial Wait = 1 [s]  
Purge Delay = 26 [us]  
Relaxation Delay = 1 [s]  
Temp Get = 19.5 [dC]  
Unblank Time = 2 [us]



X : parts per Million : 31P

Anexo experimental C.11. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del complejo III.

**Tabla anexo experimental C.11.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **III**.



Fórmula empírica (Suma con disolvente)	$C_{25} H_{26} Br_2 Cl_2 N O P Pd$	
Peso molecular	724.56	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P 2_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10.283(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 12.951(1) \text{ \AA}$	$\beta = 112.013(1)^\circ$
	$c = 10.932(1) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1349.8(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	$1.783 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$3.924 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	712	
Tamaño cristal/color /forma	0.204 x 0.174 x 0.166 mm /anaranjado / block	
Rango a theta	2.14 to 25.36°	
Rangos de índice	$-12 \leq h \leq 12, -15 \leq k \leq 15, -13 \leq l \leq 13$	
Reflexiones colectadas	14849	
Reflexiones independientes	4932 [ $R(\text{int}) = 0.0318$ ]	
Compleción a theta = 25.36°	99.7 %	
Difractómetro utilizado	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión de max. y min.	0.5239 and 0.4043	

Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4928 / 1 / 298
Bondad del ajuste sobre F <sup>2</sup>	0.984
Indices R finales [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0269, wR2 = 0.0559
Indices R (para todos los datos)	R1 = 0.0296, wR2 = 0.0568
Parámetro de estructura absoluta	0.034(6)
Mayor diferencia pico-valle	0.600 y -0.241 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla anexo experimental C.12.** Coordenadas atómicas ( x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) para **CompPd-III**. U(eq) viene definido como un tercio del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	7050(1)	4755(1)	-36(1)	31(1)
Br(1)	5207(1)	5251(1)	-2217(1)	51(1)
Br(2)	8068(1)	3593(1)	-1158(1)	43(1)
P(1)	8568(1)	4199(1)	1894(1)	32(1)
O(1)	5655(3)	6614(2)	2404(3)	49(1)
N(1)	6362(3)	5824(3)	965(3)	34(1)
C(2)	5841(4)	6845(3)	346(4)	40(1)
C(3)	5203(5)	7293(4)	1277(4)	48(1)
C(4)	6307(4)	5814(3)	2114(4)	37(1)
C(5)	6879(4)	5051(3)	3170(4)	35(1)
C(6)	6495(5)	5143(4)	4273(4)	50(1)
C(7)	7084(5)	4528(4)	5356(5)	54(1)
C(8)	8061(5)	3793(4)	5384(4)	50(1)
C(9)	8451(5)	3676(4)	4315(4)	47(1)
C(10)	7870(4)	4318(3)	3194(4)	36(1)
C(11)	9049(4)	2834(3)	1963(4)	34(1)
C(12)	8070(5)	2107(4)	1950(5)	44(1)
C(13)	8367(5)	1066(4)	1958(5)	54(1)
C(14)	9659(6)	762(4)	1987(5)	57(1)
C(15)	10641(5)	1481(4)	2000(5)	54(1)
C(16)	10334(5)	2513(4)	1969(4)	45(1)
C(17)	10155(4)	4970(3)	2454(4)	35(1)

C(18)	10760(5)	5334(4)	3716(4)	50(1)
C(19)	11956(6)	5939(4)	4066(5)	64(2)
C(20)	12527(6)	6192(4)	3149(6)	63(2)
C(21)	11928(6)	5839(4)	1892(6)	62(1)
C(22)	10747(5)	5234(4)	1541(5)	48(1)
C(23)	6973(6)	7478(4)	142(5)	55(1)
C(24)	8218(6)	7704(5)	1407(7)	83(2)
C(25)	6349(8)	8466(4)	-587(7)	84(2)
C(26)	3776(8)	3405(6)	5036(8)	105(2)
Cl(1)	4253(2)	2507(2)	4091(2)	90(1)
Cl(2)	2308(2)	3082(2)	5324(2)	105(1)

**Tabla anexo experimental C.13.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **ComPd-III**.

Pd(1)-N(1)	2.048(3)	C(8)-C(9)	1.379(6)
Pd(1)-P(1)	2.223(1)	C(9)-C(10)	1.414(6)
Pd(1)-Br(2)	2.414(1)	C(11)-C(12)	1.375(6)
Pd(1)-Br(1)	2.511(1)	C(11)-C(16)	1.383(6)
P(1)-C(17)	1.813(4)	C(12)-C(13)	1.381(7)
P(1)-C(10)	1.823(4)	C(13)-C(14)	1.375(7)
P(1)-C(11)	1.829(4)	C(14)-C(15)	1.369(7)
O(1)-C(4)	1.335(5)	C(15)-C(16)	1.370(7)
O(1)-C(3)	1.441(5)	C(17)-C(18)	1.368(6)
N(1)-C(4)	1.279(5)	C(17)-C(22)	1.392(6)
N(1)-C(2)	1.491(5)	C(18)-C(19)	1.386(7)
C(2)-C(23)	1.507(6)	C(19)-C(20)	1.378(7)
C(2)-C(3)	1.517(6)	C(20)-C(21)	1.358(8)
C(4)-C(5)	1.465(6)	C(21)-C(22)	1.374(7)
C(5)-C(10)	1.385(6)	C(23)-C(25)	1.517(7)
C(5)-C(6)	1.408(6)	C(23)-C(24)	1.520(8)
C(6)-C(7)	1.366(7)	C(26)-Cl(2)	1.706(7)
C(7)-C(8)	1.375(7)	C(26)-Cl(1)	1.744(7)
N(1)-Pd(1)-P(1)	88.40(9)	N(1)-Pd(1)-Br(2)	174.42(9)

P(1)-Pd(1)-Br(2)	89.79(3)	C(7)-C(8)-C(9)	119.9(4)
N(1)-Pd(1)-Br(1)	92.61(9)	C(8)-C(9)-C(10)	120.5(4)
P(1)-Pd(1)-Br(1)	175.06(3)	C(5)-C(10)-C(9)	119.2(4)
Br(2)-Pd(1)-Br(1)	89.645(19)	C(5)-C(10)-P(1)	123.0(3)
C(17)-P(1)-C(10)	104.95(19)	C(9)-C(10)-P(1)	117.6(3)
C(17)-P(1)-C(11)	108.85(19)	C(12)-C(11)-C(16)	119.3(4)
C(10)-P(1)-C(11)	103.26(19)	C(12)-C(11)-P(1)	118.4(3)
C(17)-P(1)-Pd(1)	111.38(14)	C(16)-C(11)-P(1)	122.3(3)
C(10)-P(1)-Pd(1)	111.79(14)	C(11)-C(12)-C(13)	120.6(4)
C(11)-P(1)-Pd(1)	115.80(14)	C(14)-C(13)-C(12)	119.3(5)
C(4)-O(1)-C(3)	107.5(3)	C(15)-C(14)-C(13)	120.5(5)
C(4)-N(1)-C(2)	108.3(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120.0(5)
C(4)-N(1)-Pd(1)	132.0(3)	C(15)-C(16)-C(11)	120.3(5)
C(2)-N(1)-Pd(1)	119.7(2)	C(18)-C(17)-C(22)	118.9(4)
N(1)-C(2)-C(23)	112.5(3)	C(18)-C(17)-P(1)	122.8(3)
N(1)-C(2)-C(3)	102.0(3)	C(22)-C(17)-P(1)	118.3(3)
C(23)-C(2)-C(3)	116.4(4)	C(17)-C(18)-C(19)	119.6(5)
O(1)-C(3)-C(2)	105.0(3)	C(20)-C(19)-C(18)	120.7(5)
N(1)-C(4)-O(1)	115.8(4)	C(21)-C(20)-C(19)	120.1(5)
N(1)-C(4)-C(5)	128.9(4)	C(20)-C(21)-C(22)	119.5(5)
O(1)-C(4)-C(5)	115.2(4)	C(21)-C(22)-C(17)	121.2(5)
C(10)-C(5)-C(6)	118.8(4)	C(2)-C(23)-C(25)	109.8(4)
C(10)-C(5)-C(4)	123.6(4)	C(2)-C(23)-C(24)	113.8(4)
C(6)-C(5)-C(4)	117.3(4)	C(25)-C(23)-C(24)	111.2(5)
C(7)-C(6)-C(5)	121.2(4)	Cl(2)-C(26)-Cl(1)	114.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)	120.4(4)		

**Tabla anexo experimental C.14.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **ComPd-III**. El exponente del factor anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [ h^2 a^*^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$ .

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
Pd(1)	35(1)	29(1)	31(1)	-1(1)	15(1)	1(1)
Br(1)	54(1)	56(1)	36(1)	0(1)	10(1)	11(1)

Br(2)	54(1)	40(1)	41(1)	-4(1)	26(1)	4(1)
P(1)	35(1)	30(1)	33(1)	0(1)	15(1)	2(1)
O(1)	60(2)	39(2)	57(2)	-1(2)	33(2)	15(2)
N(1)	33(2)	31(2)	37(2)	0(2)	14(2)	3(2)
C(2)	43(3)	34(2)	42(2)	4(2)	17(2)	11(2)
C(3)	53(3)	42(3)	50(3)	6(2)	21(2)	14(2)
C(4)	34(2)	33(2)	49(3)	-6(2)	21(2)	-4(2)
C(5)	38(2)	32(2)	39(2)	-5(2)	18(2)	-2(2)
C(6)	61(3)	47(3)	52(3)	-1(2)	34(2)	8(2)
C(7)	67(3)	65(4)	38(2)	-5(2)	30(2)	-8(3)
C(8)	64(3)	50(3)	39(2)	7(2)	22(2)	1(3)
C(9)	51(3)	48(3)	42(2)	-1(2)	18(2)	5(2)
C(10)	38(2)	32(2)	39(2)	-2(2)	18(2)	-4(2)
C(11)	45(3)	28(2)	33(2)	2(2)	18(2)	5(2)
C(12)	38(2)	38(3)	58(3)	-4(2)	19(2)	0(2)
C(13)	57(3)	36(3)	70(3)	0(2)	25(3)	-5(2)
C(14)	73(4)	32(3)	67(3)	-1(2)	28(3)	11(3)
C(15)	50(3)	56(3)	59(3)	2(3)	22(3)	12(3)
C(16)	44(3)	38(3)	57(3)	2(2)	25(2)	5(2)
C(17)	33(2)	29(3)	42(2)	1(2)	12(2)	2(2)
C(18)	47(3)	55(3)	41(2)	-4(2)	11(2)	-6(2)
C(19)	71(4)	53(3)	54(3)	-7(3)	6(3)	-11(3)
C(20)	51(3)	43(3)	91(4)	-3(3)	23(3)	-16(2)
C(21)	61(3)	52(3)	83(4)	-2(3)	38(3)	-18(3)
C(22)	53(3)	48(3)	50(3)	-4(2)	26(2)	-7(2)
C(23)	77(4)	33(3)	72(3)	4(2)	48(3)	3(3)
C(24)	65(4)	64(4)	128(6)	6(4)	47(4)	-10(3)
C(25)	130(6)	45(3)	97(5)	21(3)	66(4)	11(4)
C(26)	111(6)	98(6)	124(6)	-21(5)	65(5)	-11(5)
Cl(1)	97(1)	88(1)	82(1)	-4(1)	32(1)	1(1)
Cl(2)	93(1)	138(2)	76(1)	24(1)	24(1)	33(1)

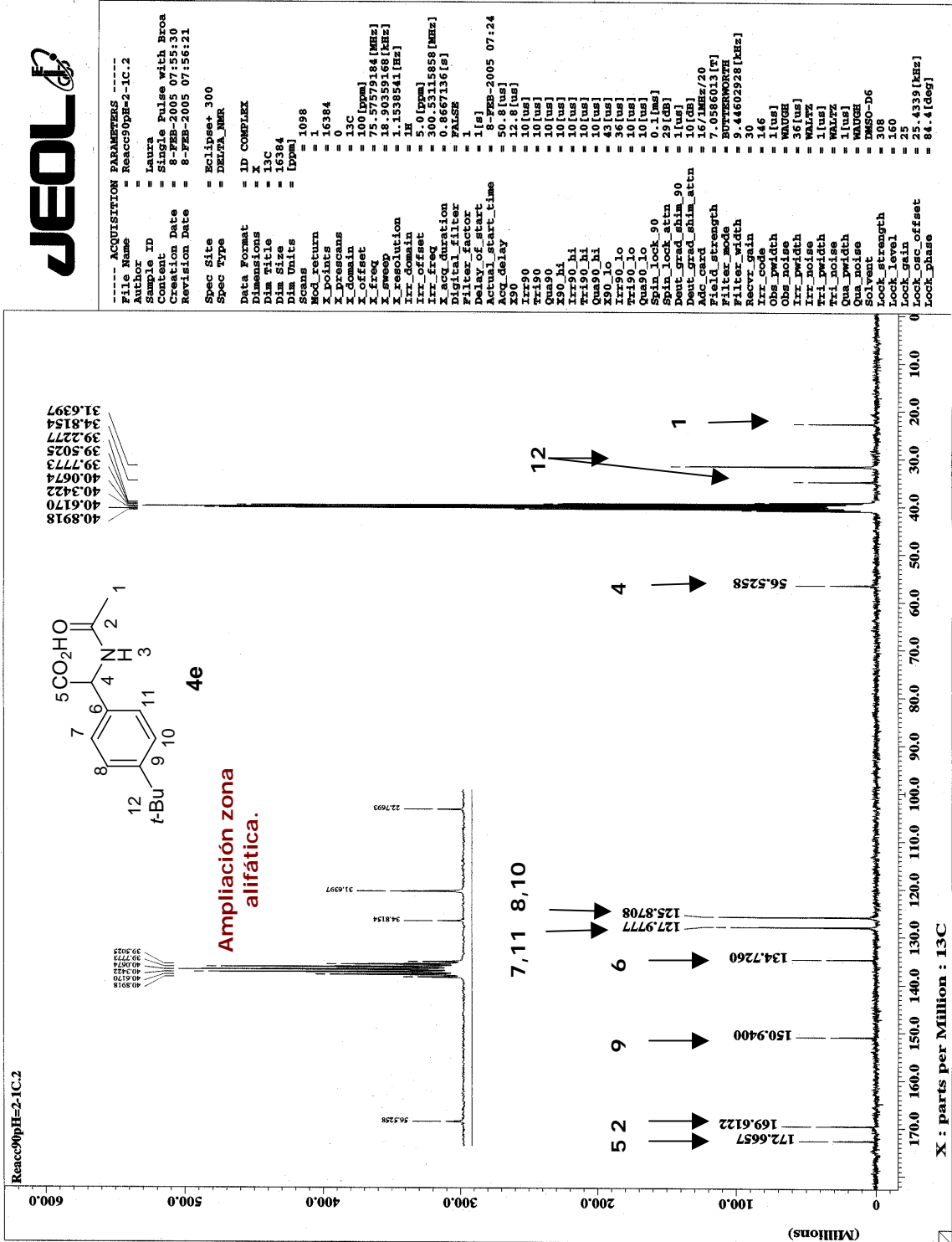
---

**Tabla anexo experimental C.15.** Coordenadas de hidrógeno (  $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **CompD-III**.

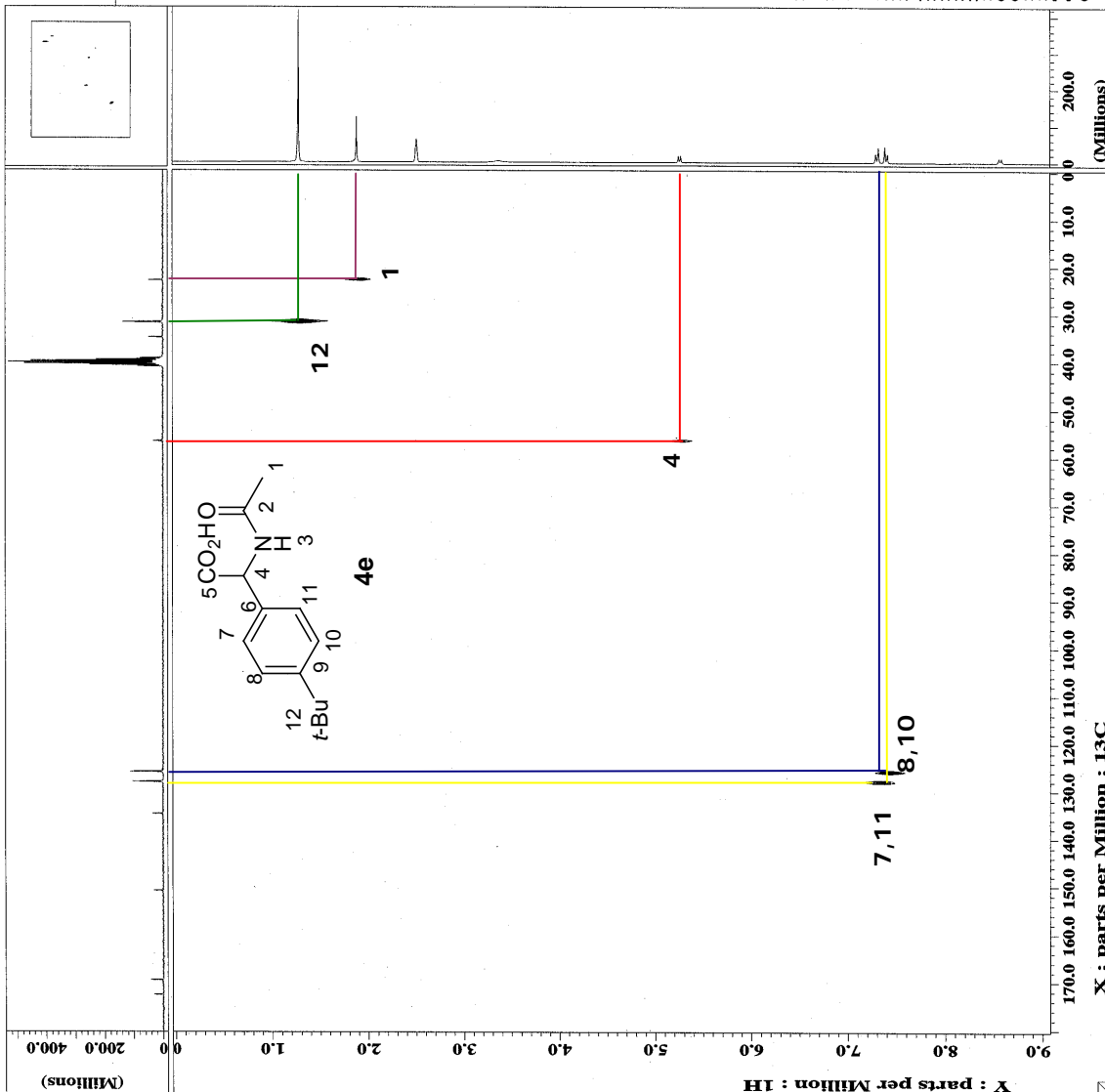
	x	y	z	U(eq)
H(2)	5088	6728	-514	48
H(3A)	5538	7990	1534	57
H(3B)	4188	7305	863	57
H(6)	5828	5631	4264	59
H(7)	6823	4606	6078	65
H(8)	8457	3376	6124	60
H(9)	9100	3172	4331	56
H(12)	7200	2317	1936	53
H(13)	7700	577	1944	65
H(14)	9869	63	1999	68
H(15)	11516	1269	2029	65
H(16)	10992	2999	1953	54
H(18)	10371	5176	4336	59
H(19)	12377	6177	4928	77
H(20)	13324	6605	3392	75
H(21)	12315	6005	1273	75
H(22)	10335	4996	677	58
H(23)	7324	7077	-430	66
H(24A)	8607	7067	1836	124
H(24B)	7916	8115	1982	124
H(24C)	8919	8075	1200	124
H(25A)	5575	8301	-1387	126
H(25B)	7051	8831	-797	126
H(25C)	6026	8891	-39	126
H(26A)	4551	3486	5877	126
H(26B)	3622	4067	4589	126







Anexo experimental C.13. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 4e.

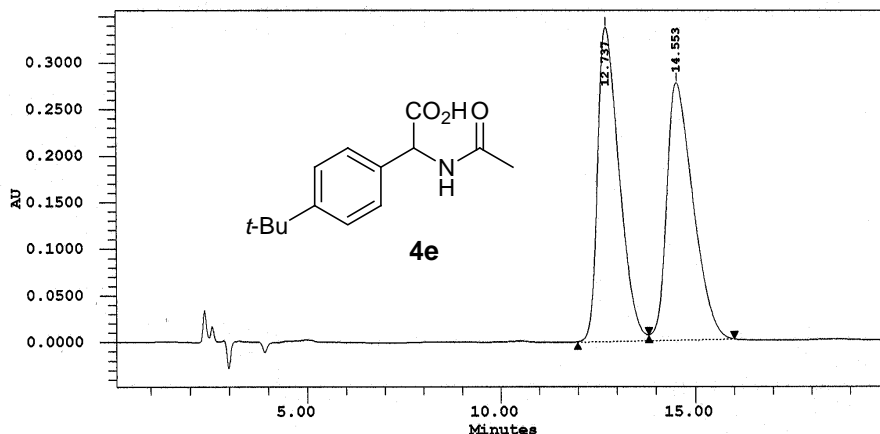


Anexo experimental C.14. Espectro bidimensional HETCOR (<sup>13</sup>C-1H) del compuesto 4e.

Proyecto: dosmilseis  
 Fecha adquisición: 02/14/06 01:22:52 PM  
 Metodo adquisición: quiral  
 Fecha procesamiento: 02/14/06 06:17:04 PM  
 Metodo de adquisición: quiral

Nombre de la muestra: 5ac  
 Tipo de muestra: Unknown  
 Longitud de onda del cromatograma PDA 228.0 m

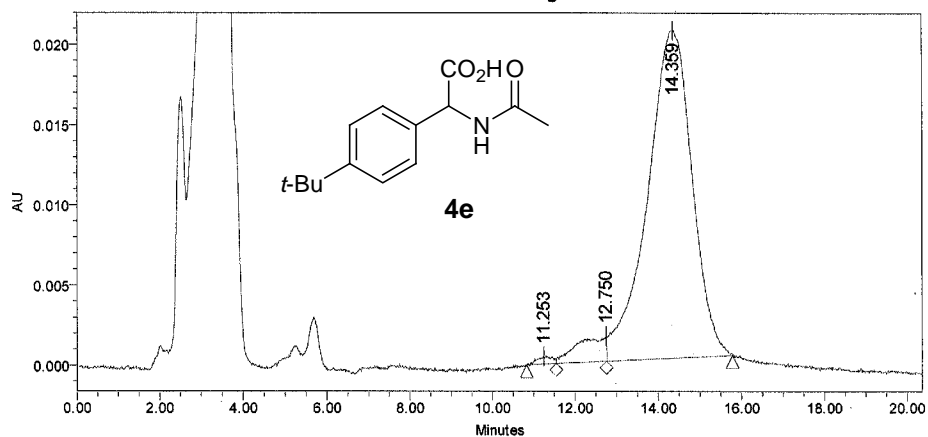
Analizó: Carmen Márquez



Peak Results

#	Name	Ret Time (min)	Area (uV*sec)	% Area	Int Type
1		12.737	12972800	49.94	BV
2		14.553	13003822	50.06	VB

Auto-Scaled Chromatogram



SampleName reacción 90 4aaa; Vial 1; Injection 4; Channel W2996; Date Acquired 28/11/2005 09:34:52 p.m.

Peak Results

Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	11.253	12036	0.75	bv
2	12.750	77375	4.82	vv
3	14.359	1514891	94.43	vB

Complejo: (S)-BINAPPd<sub>2</sub> con 150mg /L<sub>0</sub>r ⇒ ee = 89.61 ~ 90%

Anexo experimental C.15. HPLC's del compuesto **4e** racémico y quiral respectivamente, después de haber sido derivatizados en la forma de éster en un sistema: H<sub>2</sub>O/EtOH/Py/EtCF.

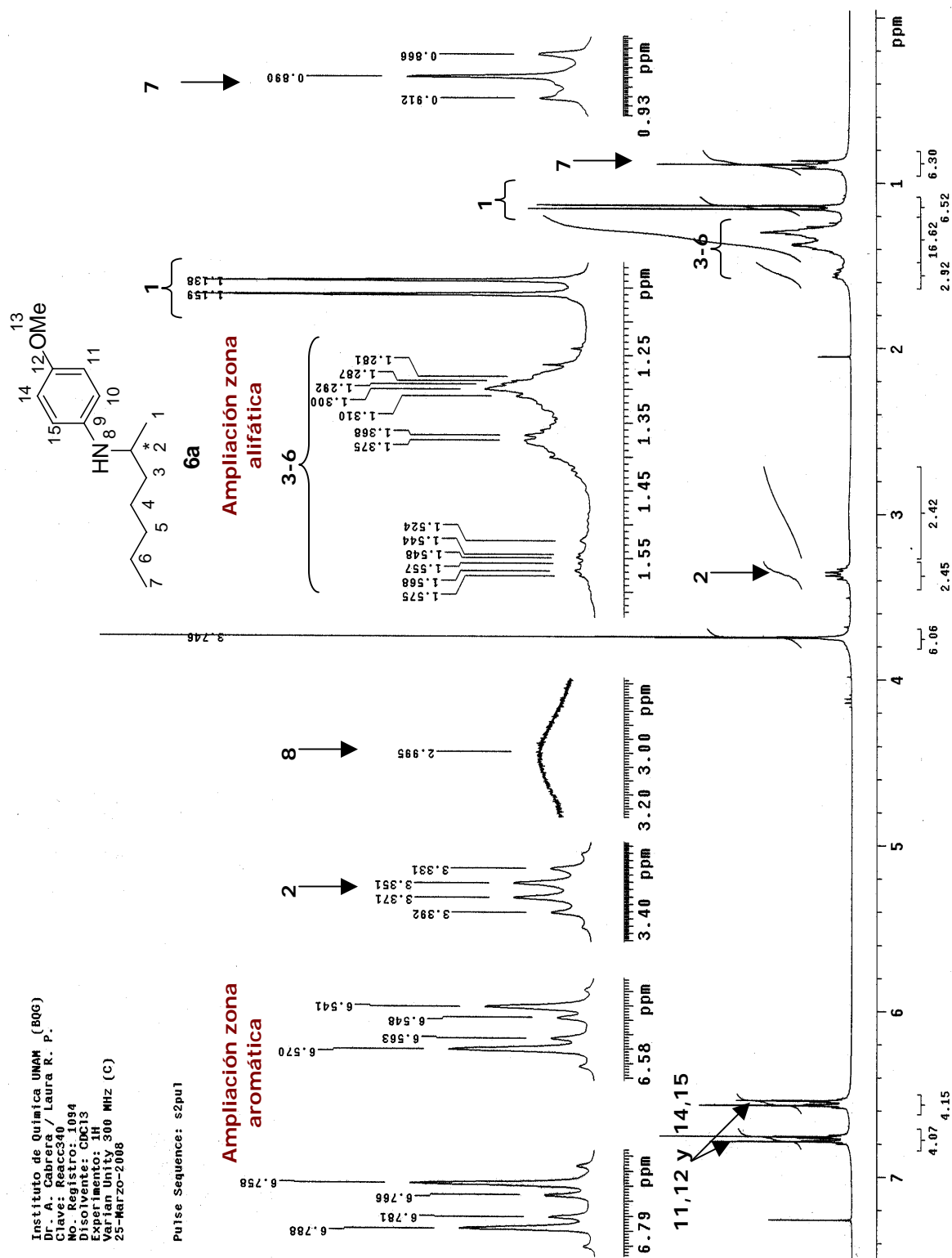
# ANEXO EXPERIMENTAL D.

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO VI.

## AMINACION REDUCTIVA ASIMETRICA DIRECTA (DARA) DE COMPUESTOS CARBONILICOS CATALIZADA CON COMPLEJOS DE Pd QUIRALES.

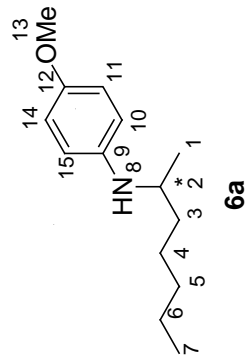
Compuesto 6a.....	AE-62
Compuesto 6g.....	AE-65
Compuesto 6q.....	AE-69
Compuesto 6r.....	AE-77
Compuesto 7.....	AE-80
Compuesto 8a.....	AE-82
Compuesto 9.....	AE-85
Compuesto 10c.....	AE-88
Compuesto 11a.....	AE-91
Compuesto 11d.....	AE-97
Compuesto 12b.....	AE-100
Compuesto 13a.....	AE-103

I. DARA de cetonas alifáticas: RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC o CG-EM (IE) de tres aminas quirales.



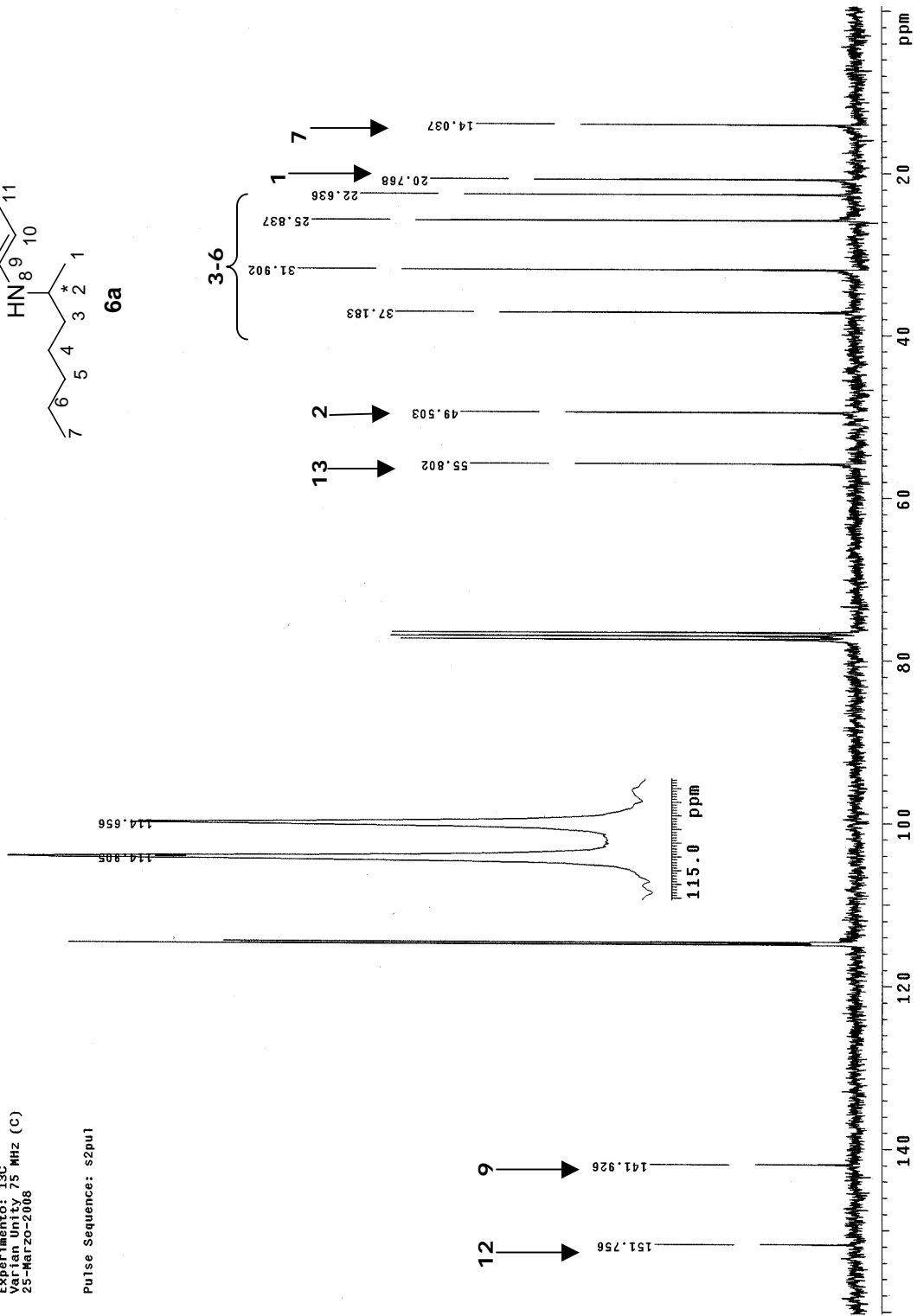
Anexo experimental D.1. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 6a.

Instituto de Química UNAM (BQI)  
Dr. A. Cabrera / Laura R. P.  
Clave: Reacc340  
No. Registro: 1094  
Disolvente: CDCl3  
Experimento: ISC  
Varian Unity, 75 MHz (C)  
23-Marzo-2008



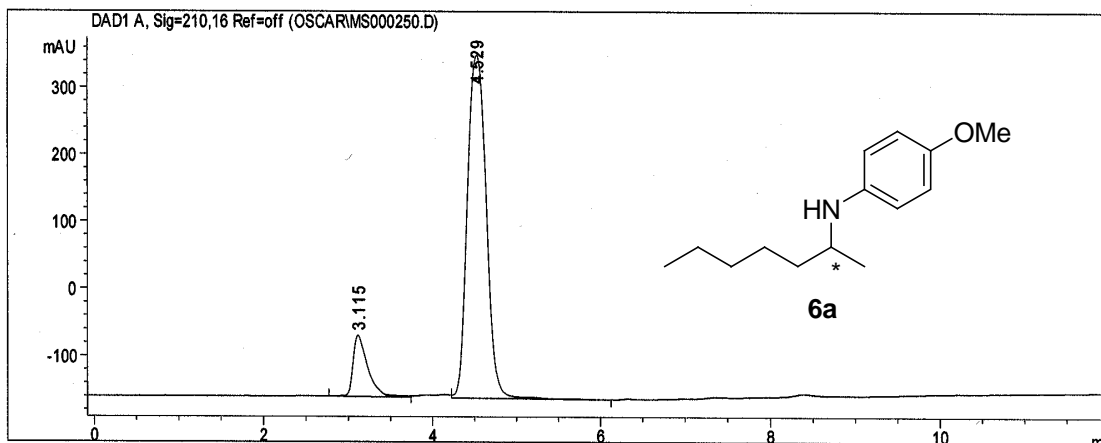
Pulse Sequence: s2pu1

11,14 y 10,15



Anexo experimental D.2. Espectro de RMN-13C del compuesto 6a.

Reacc340  
080616-coa-01



Data File C:\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000250.D Sample Name: Reacc340  
HPLC IQ 19/06/08 10:23:33 AM carmen  
Chiralcel OD 25x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 95/5  
flujo 1 ml/min  
UV 210

=====  
Injection Date : 18/06/08 3:48:25 PM  
Sample Name : Reacc340 Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 18/06/08 3:38:29 PM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 19/06/08 10:08:54 AM by carmen  
(modified after loading)

=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.115	BV	0.1834	1095.69629	91.72173	12.0154
2	4.529	VP	0.2551	8023.39697	511.09534	87.9846
Totals :				9119.09326	602.81706	

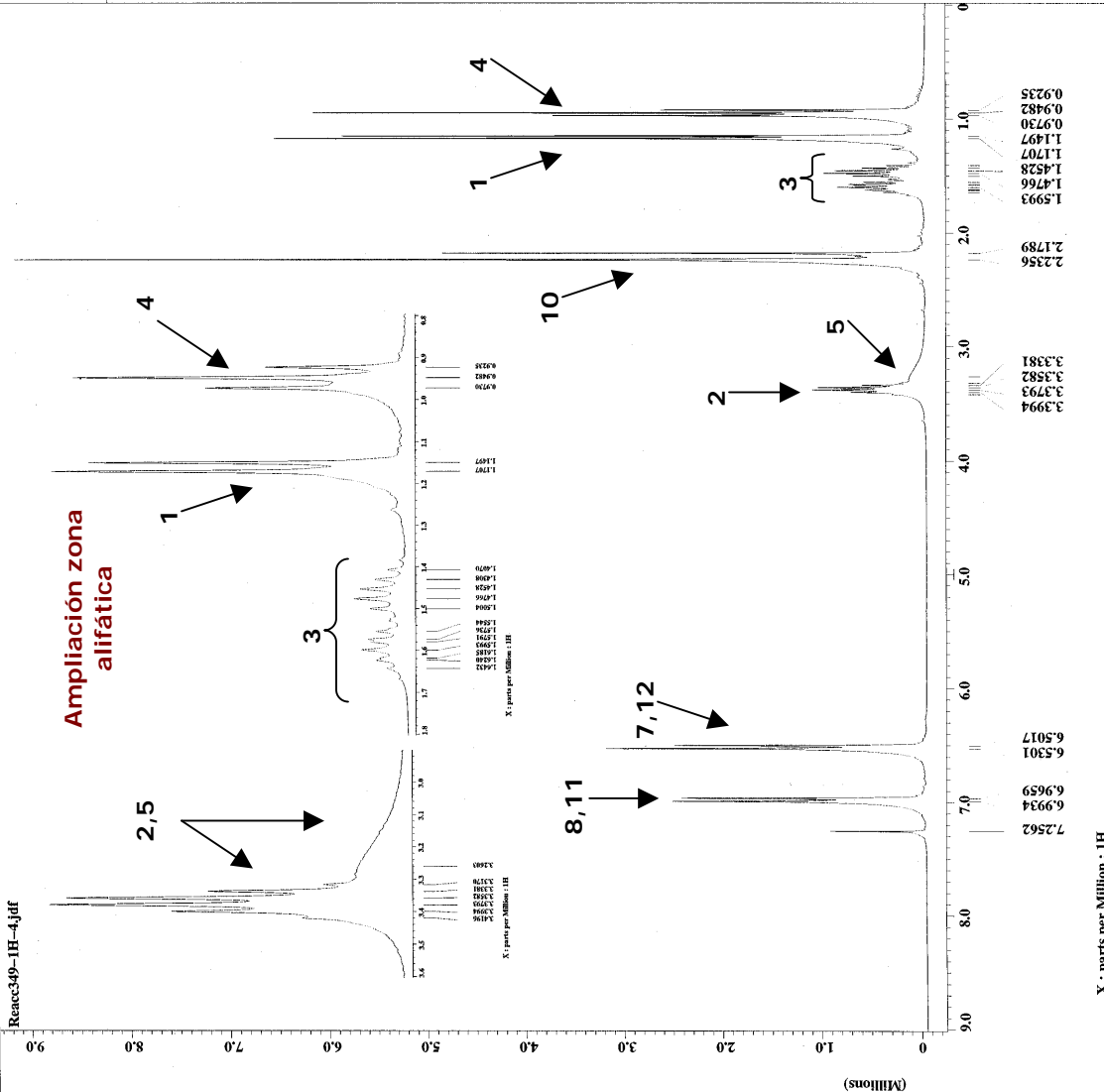
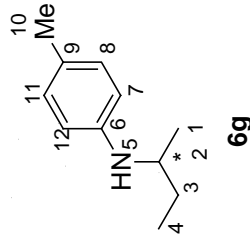
% cc = 75.96

Anexo experimental D.3. HPLC del compuesto 6a.





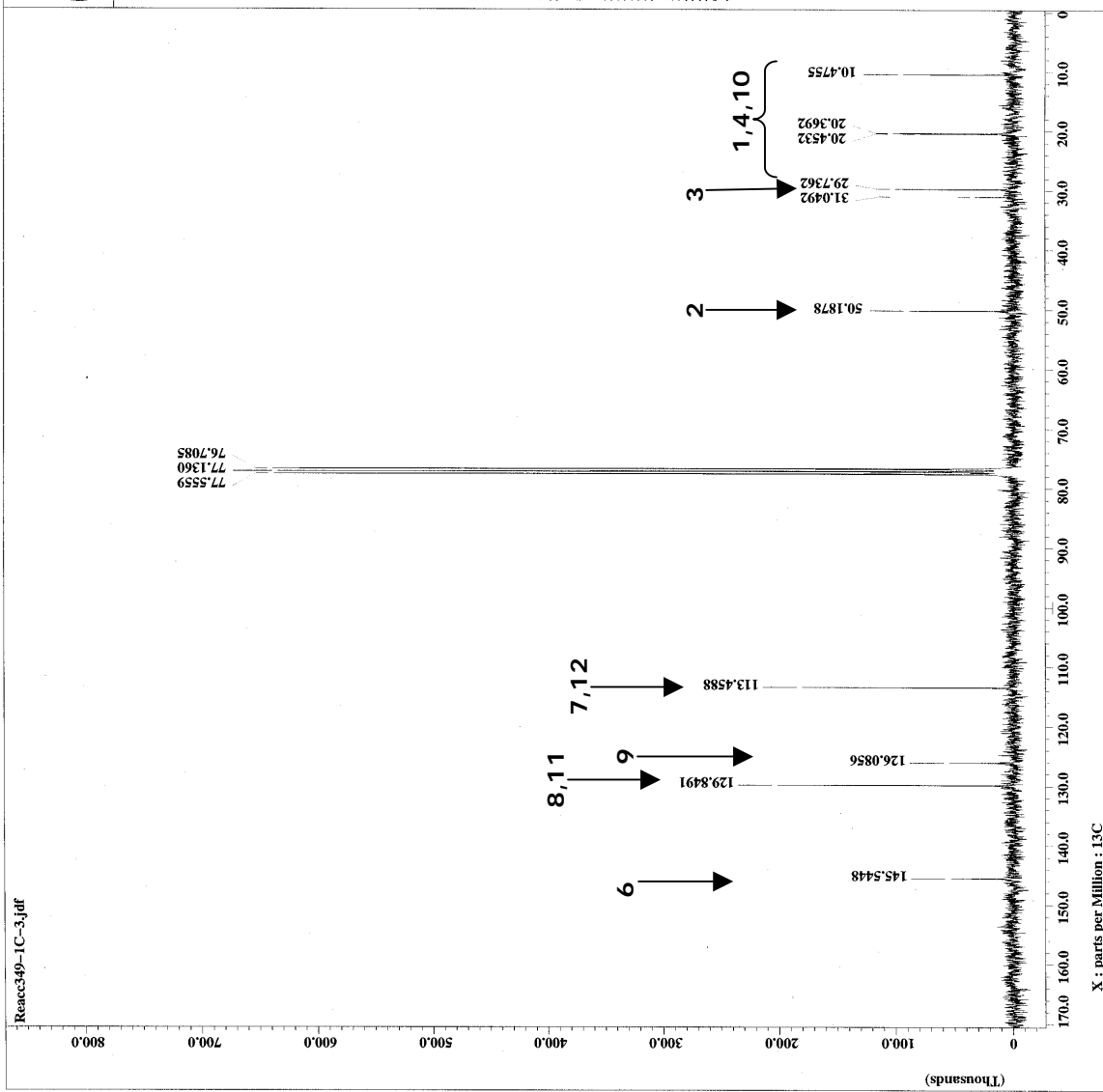
Reacc349-1H-4.jdf  
Cabrera  
single\_pulse.exp  
Laura  
CHLOROFORM-D  
22-JAN-2008 15:47:34  
4-APR-2008 08:40:51  
4-APR-2008 08:44:17  
Single Pulse Experime  
1D COMPLEX  
16384  
1H  
[ppm]  
Kolsing+ 300  
DELTA\_NMR  
7.0586013 [T] (300 MHz)  
3.6339712 [s]  
1H  
50.5296552 [MHz]  
16384  
0  
0.27518105 [Hz]  
4.50856628 [kHz]  
FALSE  
1  
2  
32  
9.5 [us]  
3.6339712 [s]  
45 [deg]  
4.75 [us]  
1 [s]  
3 [us]  
19  
4 [s]  
18 [dc]  
2 [us]



Anexo experimental D.4. Espectro de RMN-1H del compuesto 6g.



Reacc349-1C-3.jdf



```

Filename = Reacc349-1C-3.jdf
Author = Cabrera
Experiment = Single_pulse_dec
ProcId = 1
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 22-JAN-2008 17:03:17
Revision_time = 4-APR-2008 09:47:27
Current_time = 4-APR-2008 09:47:41

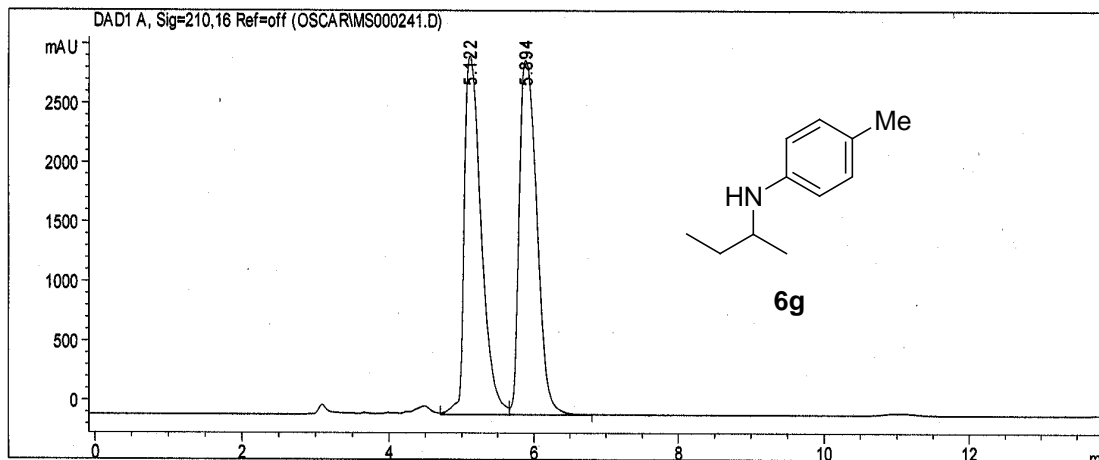
Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = ID COMPLEX
Date_ime = 27/68
Dim = 130
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013[F] (300[MHz]
P1 = 13.34272[S]
X_freq = 75.56823426[MHz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MHz]
Irr_domain = 300.52965592[MHz]
Irr_offset = 51[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 1563

X_90_width = 11.3[us]
X_90_time = 1.7334272[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 20[DC]
Undrftk_time = 2[us]
  
```

Anexo experimental D.5. Espectro de RMN - <sup>13</sup>C del compuesto 6g.

Reacc349 rac  
080617-coa07



Data File C:\HPCHEM\1\DATA\OSCARMS000241.D Sample Name: Reacc331rac  
HPLC IQ 09/09/08 5:50:01 PM carmen  
Chiralcel OD 25x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 95/5  
flujo 1 ml/min  
UV 254

=====  
Injection Date : 09/09/08 12:24:12 PM  
Sample Name : Reacc349rac Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 10/09/08 9:44:12 AM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 10/09/08 9:02:34 AM by carmen  
(modified after loading)

=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.122	VV	0.2500	4.91991e4	3021.12646	49.2589
2	5.894	VV	0.2743	5.06794e4	2981.29468	50.7411
Totals :				9.98785e4	6002.42114	

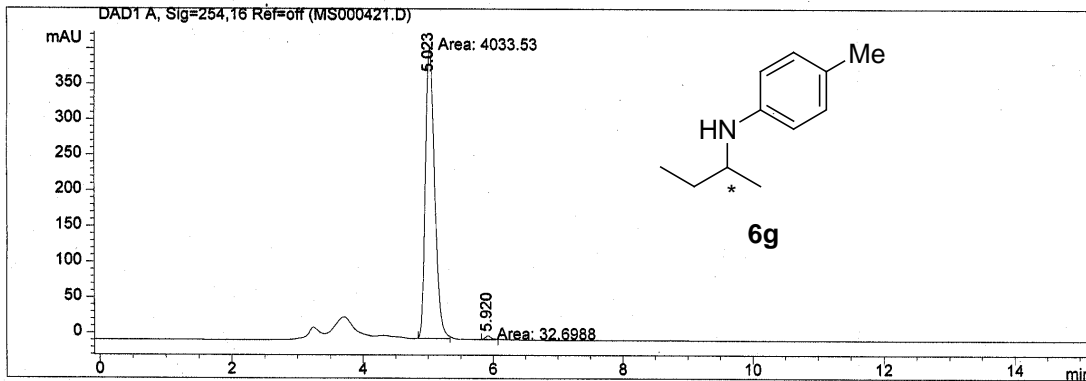
Anexo experimental D.6. HPLC del compuesto **6g** racémico.

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\MS000421.D  
080825-coa-07

Sample Name: Reacc\_431F24  
Reacc349

Chiralcel OD 100 5 250x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 95/5  
flujo 1 ml/min  
UV 254 nm

=====  
Injection Date : 11/09/08 12:13:20 PM  
Sample Name : Reacc349 Vial : 1  
Acq. Operator : 428  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 11/09/08 11:09:31 AM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 08/09/08 7:24:29 PM by carmen  
para Le legadec  
=====



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.023	MM	0.1634	4033.52783	411.43063	99.1958
2	5.920	MM	0.1086	32.69881	5.01843	0.8042

Totals : 4066.22664 416.44907

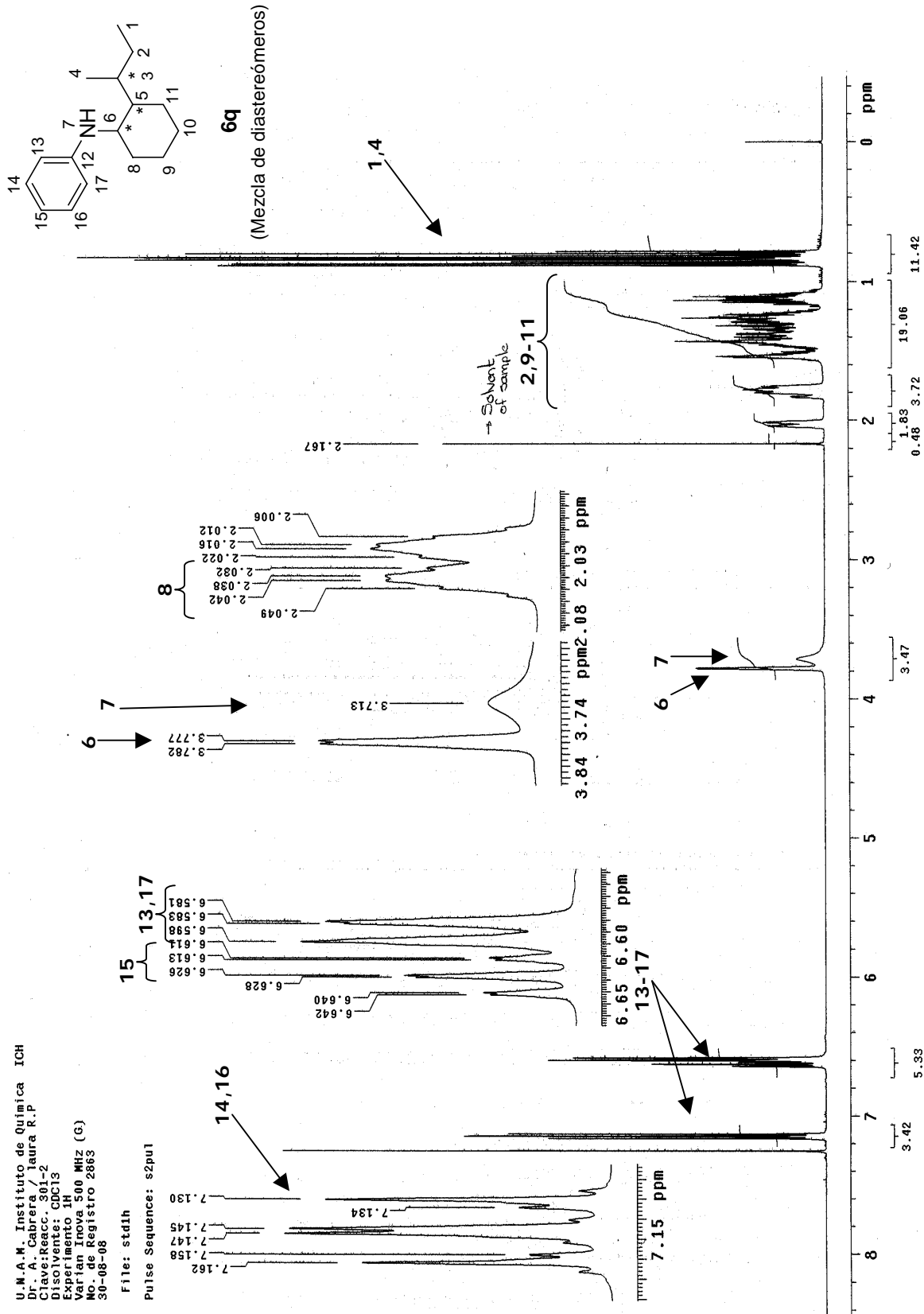
=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

Anexo experimental D.7. HPLC del compuesto **6g** quiral.

U.M.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera / Iaura R.P.  
 Clave: Reacc. 301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: 14  
 Fecha: 15/06/2010  
 No. de Registro: 2863  
 30-08-08

File: std1h

Pulse Sequence: s2pu1

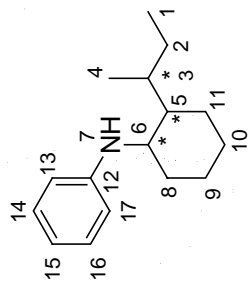


Anexo experimental D.8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **6q**.

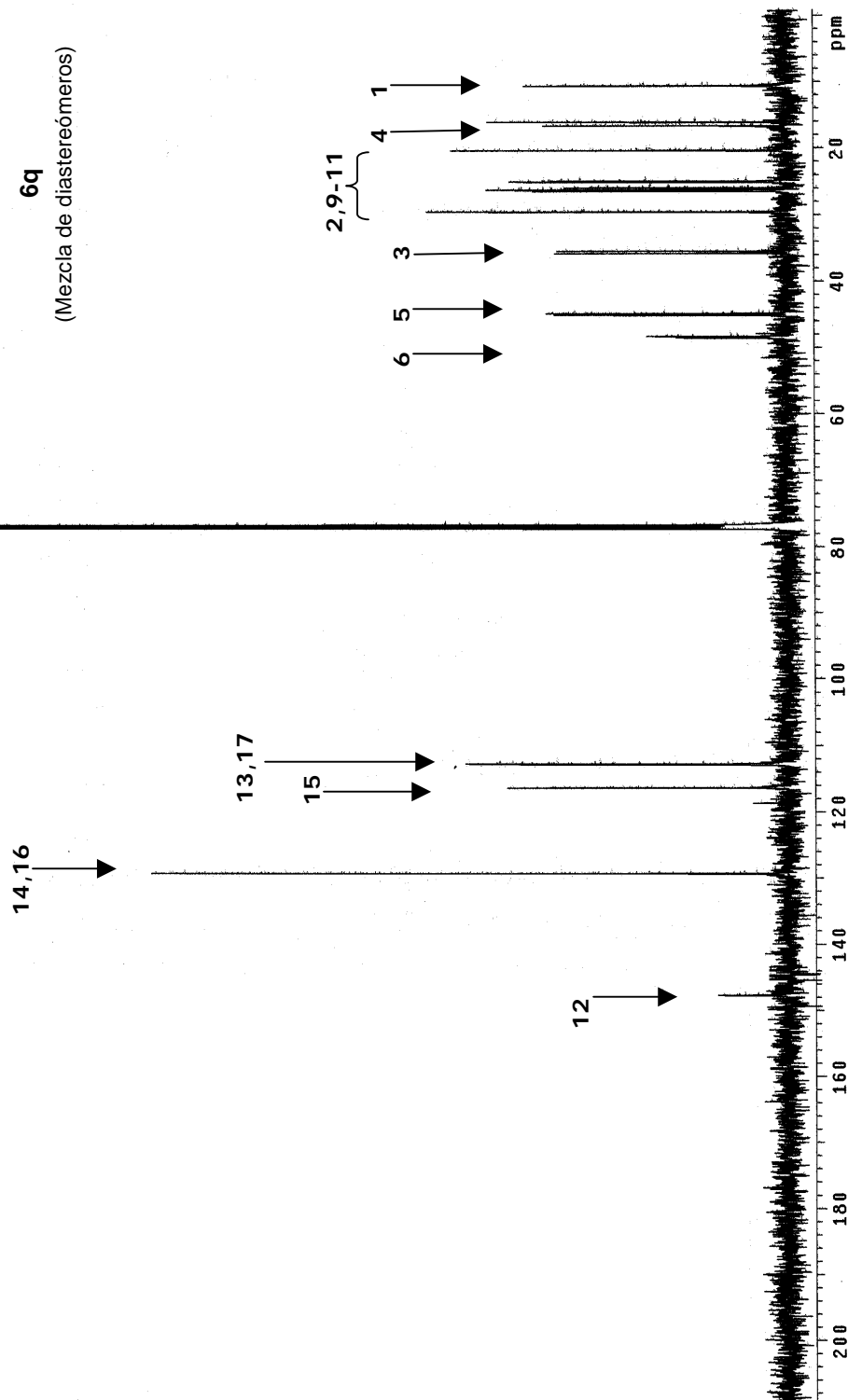
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
D. Carlos Castañeda R. P.  
Clave: Reg-301-2  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: 13C  
Varian Inova 125 MHz (G)  
No. de Registro 2863  
30-08-08

File: 13C

Pulse Sequence: s2pu1



**6q**  
(Mezcla de diastereómeros)

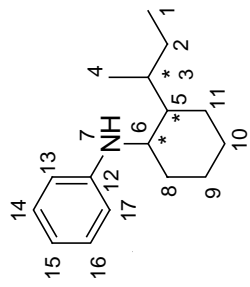


Anexo experimental D.9. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 6q.

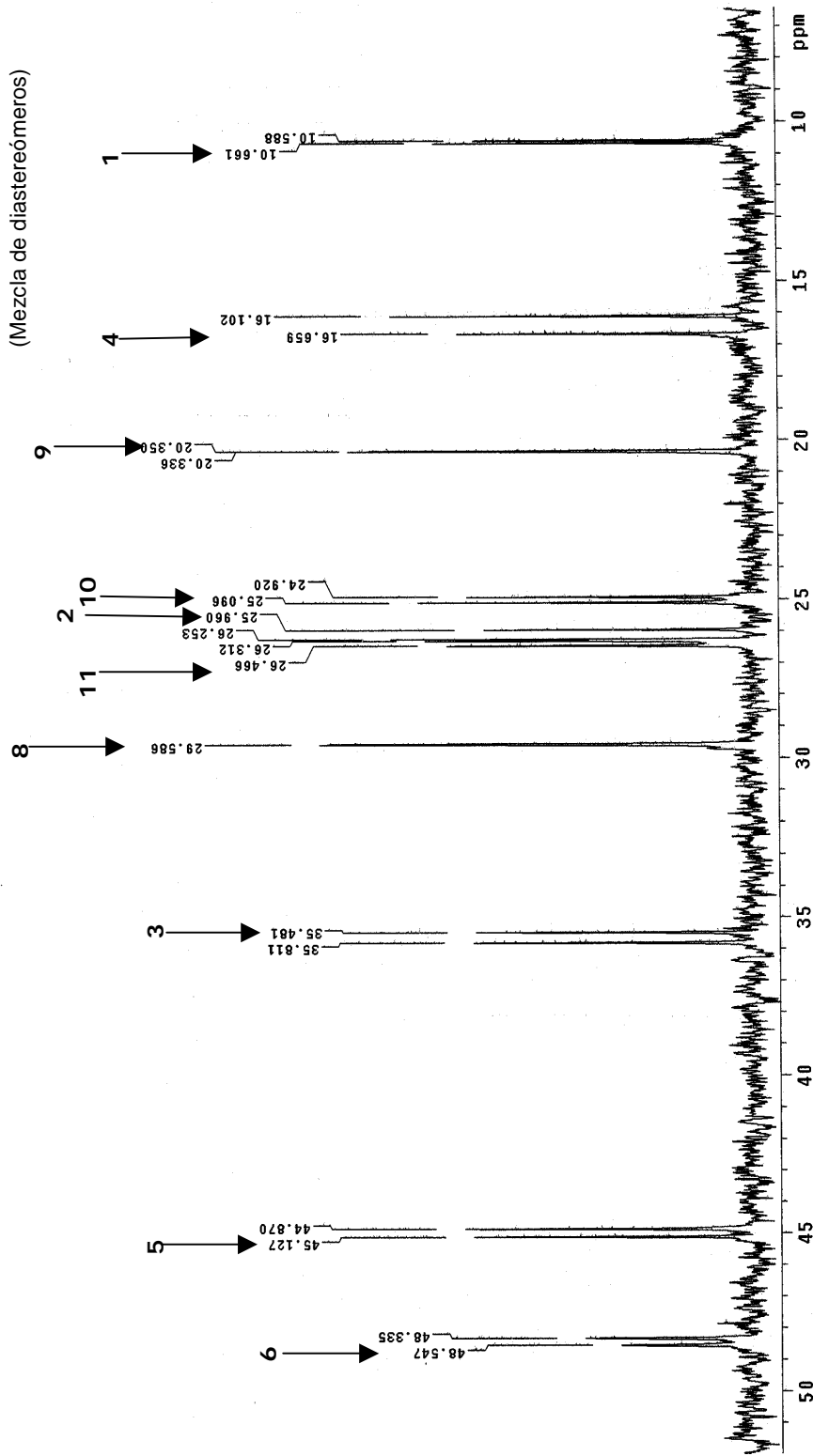
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera / Laura R.P.  
 Clave: Reacc. 301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: 13C  
 Varian Inova 125 MHz (G)  
 No. de Registro 2863  
 30-08-06

File: 13C

Pulse Sequence: s2pu1



**6q**  
 (Mezcla de diastereómeros)

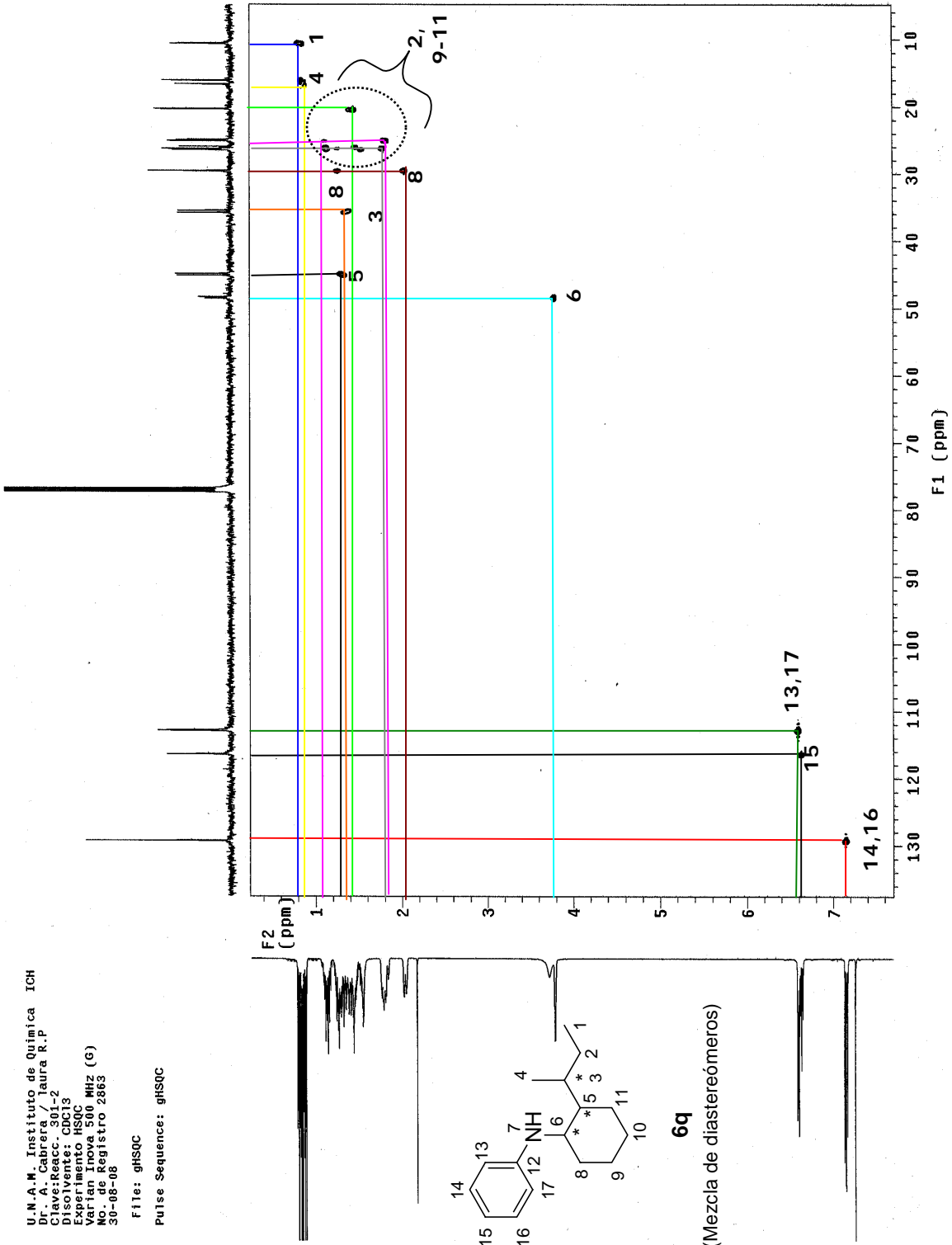


Anexo experimental D.10. Ampliación del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **6q** mostrando señalamientos de un solo diastereómero. Señales sin marcar corresponden al otro diastereómero.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Cd. Cuernavaca, Puebla R.P.  
 Clave: PQR-301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento HSQC  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de Registro 2863  
 30-08-08

File: gHSQC

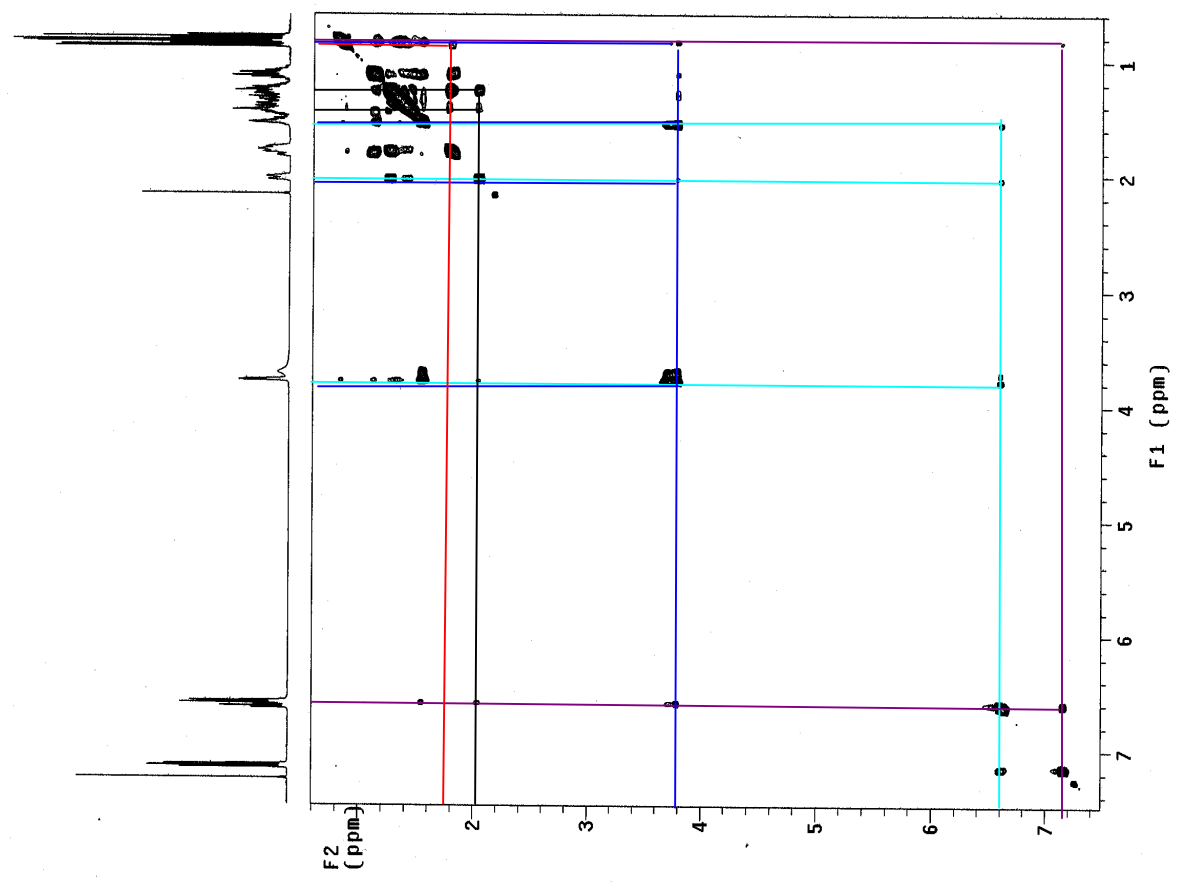
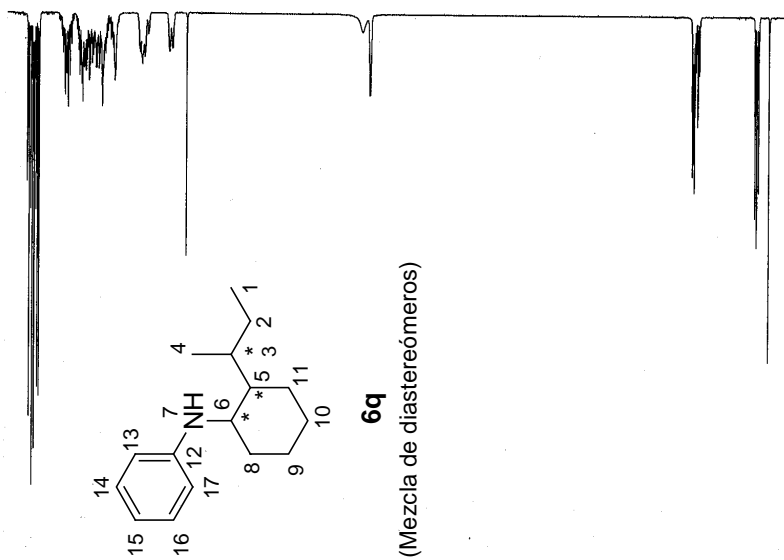
Pulse Sequence: gHSQC



Anexo experimental D.11. Espectro bidimensional HSQC (correlación <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H) del compuesto **6q** mostrando correlaciones de un solo diastereómero.



U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera  
 Clave: Reacc. 301-2  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Experimento: NOESY  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de Registro 2863  
 30-08-08  
 Pulse Sequence: NOESY

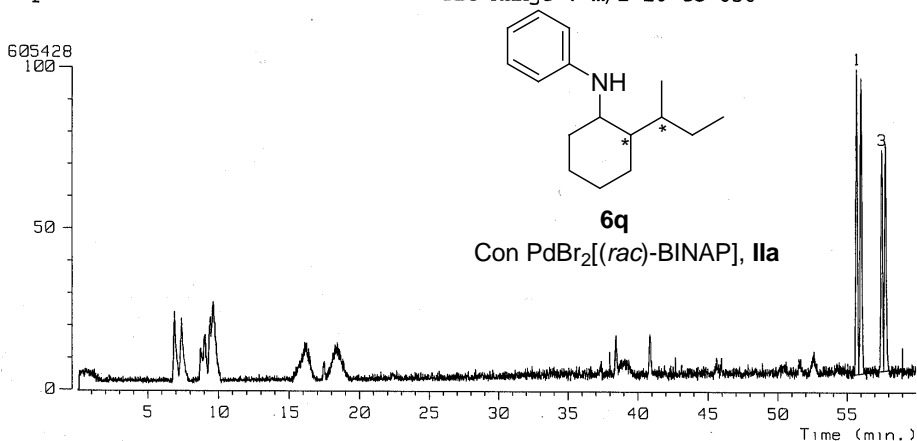


Anexo experimental D.12. Espectro bidimensional NOESY del compuesto **6q** mostrando Principales correlaciones de un solo diastereómero.

[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-091  
Sample: 1742 G Reacc 306 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion

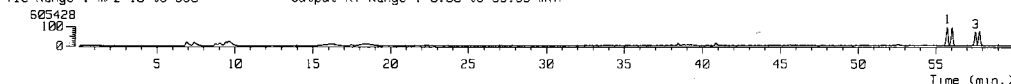
Date : 06-Aug-120 09:34  
Ion Mode : EI+  
TIC Range : m/z 10 to 650



No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	55.71	436.93	27.30	54.64	29.08	7.51	BV
2	56.05	457.54	28.59	52.97	28.19	8.11	VV
3	57.53	346.95	21.68	39.64	21.09	8.22	VV
4	57.79	358.96	22.43	40.68	21.64	8.29	VB

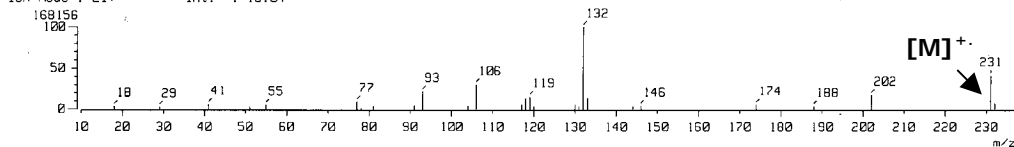
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-091 Date : 06-Aug-120 09:34  
Sample: 1742 G Reacc 306 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 650 Output RT Range : 0.00 to 59.99 min



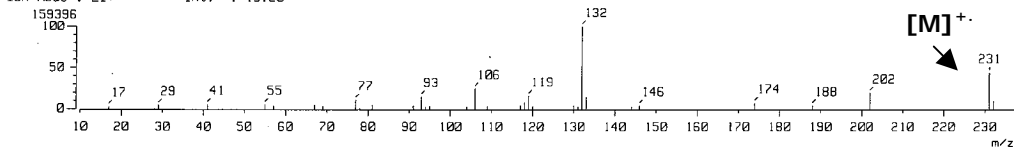
[ Mass Spectrum ]

RT : 55.71 min Scan# : 4325-4329-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 16.04



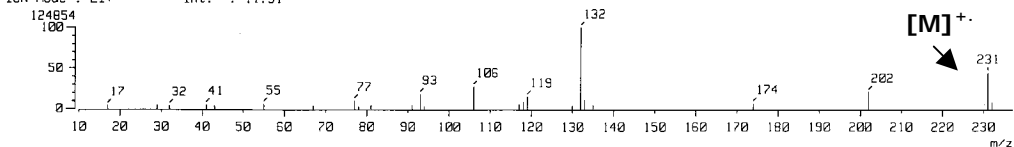
[ Mass Spectrum ]

RT : 56.05 min Scan# : 4351-4309-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 15.20



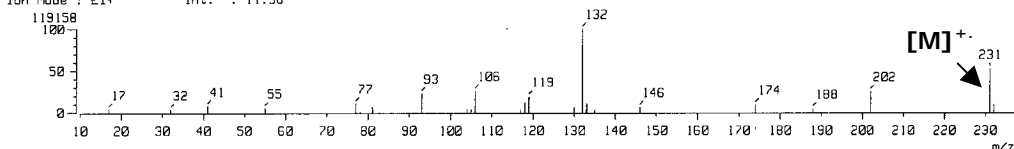
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.53 min Scan# : 4466-4309-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 11.91



[ Mass Spectrum ]

RT : 57.79 min Scan# : 4486-4309-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 11.36

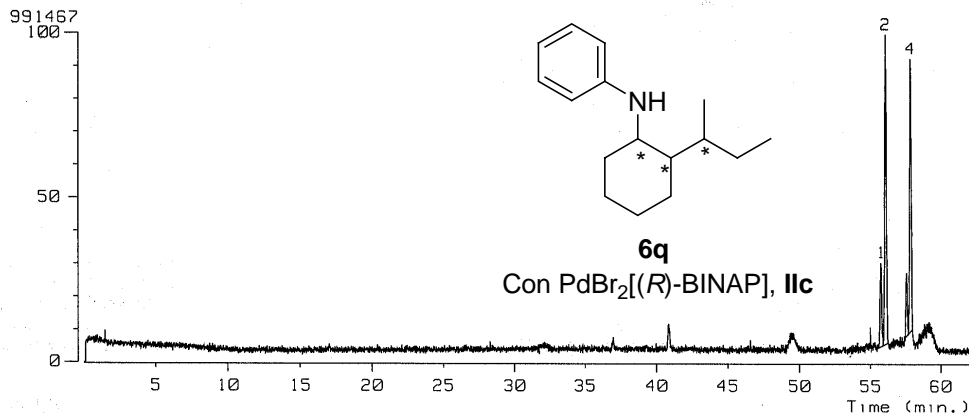


Anexo experimental D.13. Cromatograma de CG-EM del compuesto 6q racémico.

[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-095  
Sample: 1747 G Reacc 301 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion

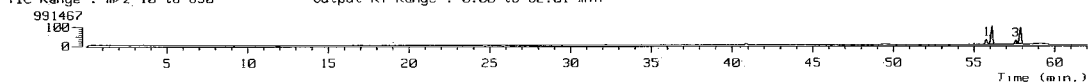
Date : 07-Aug-120 11:43  
Ion Mode : EI+  
TIC Range : m/z 10 to 650



No.	RT[min]	Area	Area%	Height	Height%	Width[sec]	INTEG
1	55.75	218.04	13.06	24.56	11.67	8.34	BV
2	56.10	714.49	42.79	89.17	42.38	7.52	VB
3	57.57	126.39	7.57	18.18	8.64	6.53	BV
4	57.86	611.02	36.59	78.51	37.31	7.31	VB

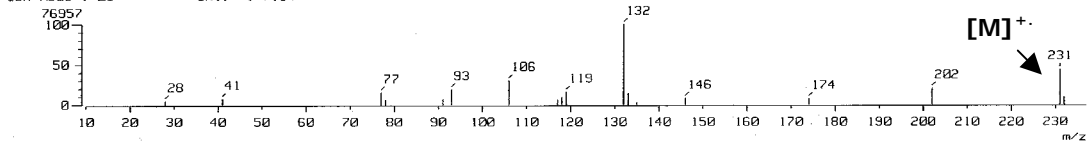
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-095 Date : 07-Aug-120 11:43  
Sample: 1747 G Reacc 301 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [M<sup>+</sup>-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 650 Output RT Range : 0.00 to 62.01 min



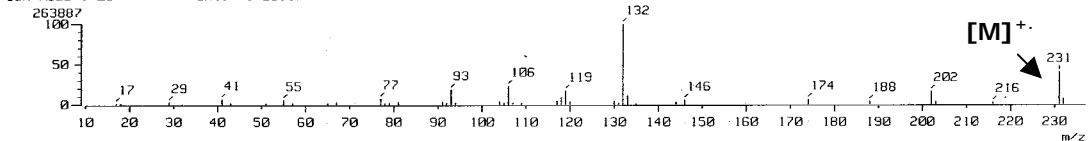
[ Mass Spectrum ]

RT : 55.75 min Scan# : 4328-4299-4367 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 7.34



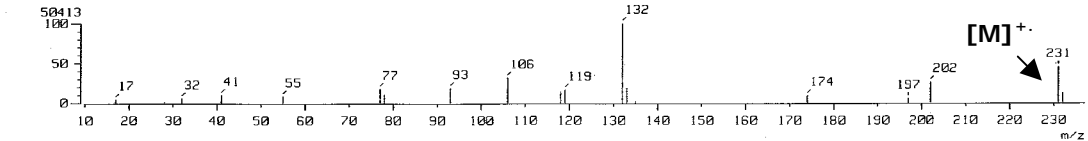
[ Mass Spectrum ]

RT : 56.10 min Scan# : 4355-4299-4367 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 25.17



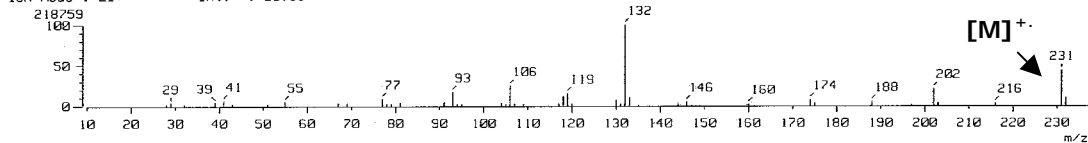
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.57 min Scan# : 4469-4461-4502 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 4.81



[ Mass Spectrum ]

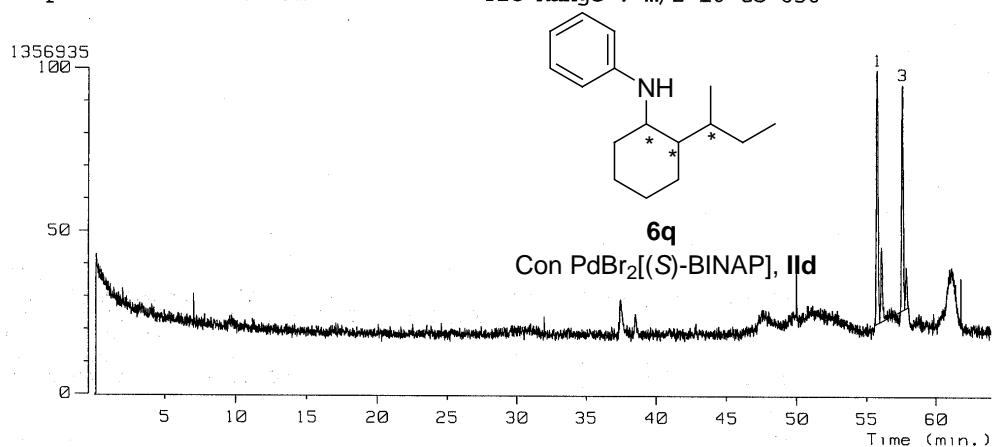
RT : 57.86 min Scan# : 4492-4461-4502 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 20.86



Anexo experimental D.14. Cromatograma de CG-EM del compuesto 6q quiral obtenido con el catalizador Ilc.

[ TIC ]

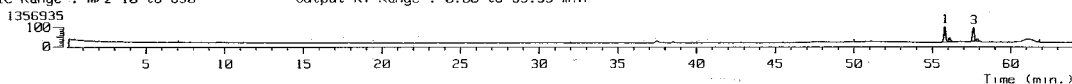
Data : Dr-Cabrera-Armando-114 Date : 22-Aug-120 09:28  
Sample: 1914 G Reacc 301-3 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion TIC Range : m/z 10 to 650



No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	55.79	854.25	44.10	100.62	42.65	7.97	BV
2	56.07	234.92	12.13	29.48	12.49	7.48	VV
3	57.62	716.21	36.97	89.52	37.94	7.51	VV
4	57.84	131.84	6.81	16.32	6.92	7.59	VB

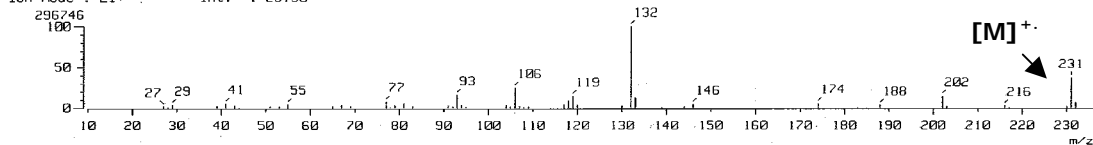
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-114 Date : 22-Aug-120 09:28  
Sample: 1914 G Reacc 301-3 JeolAX505HA  
Note : 5 horas  
Inlet : GC Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [M-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 650 Output RT Range : 0.00 to 63.99 min



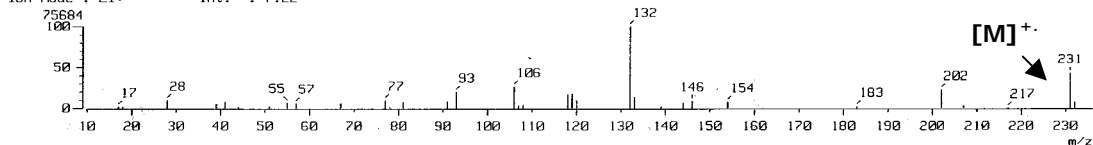
[ Mass Spectrum ]

RT : 55.79 min Scan# : 4331-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 28.30



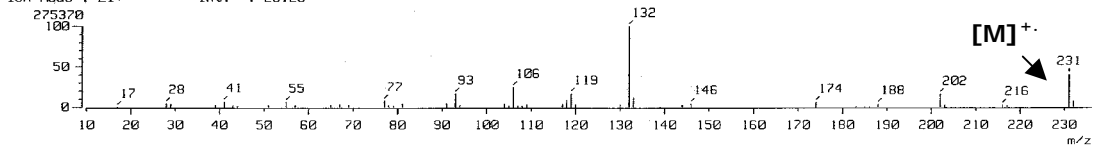
[ Mass Spectrum ]

RT : 56.07 min Scan# : 4353-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 7.22



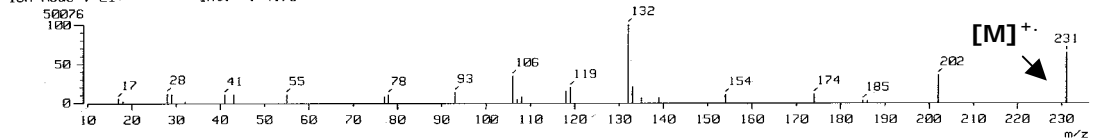
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.62 min Scan# : 4473-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 26.26



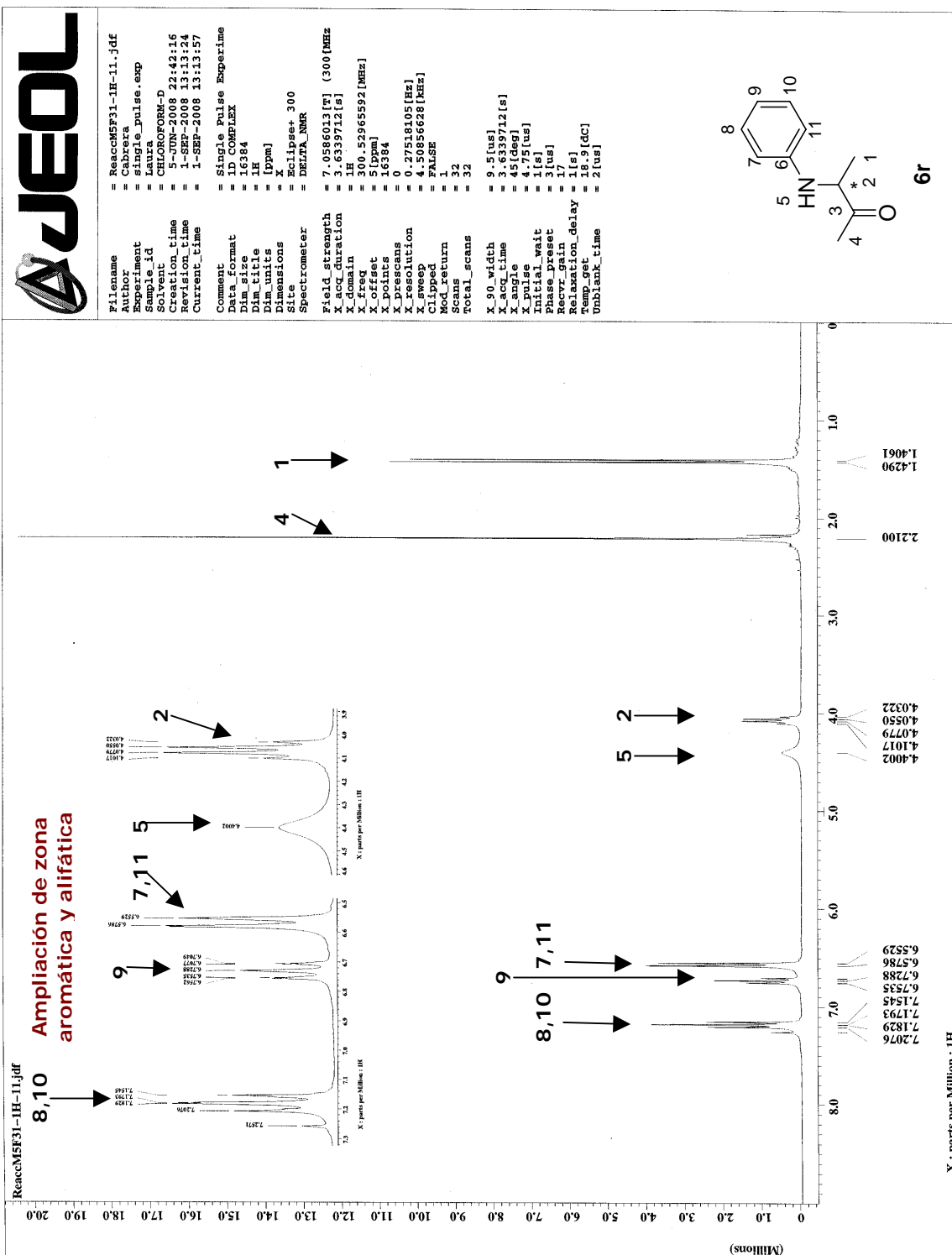
[ Mass Spectrum ]

RT : 57.84 min Scan# : 4490-4317-4505 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : EI+ Int. : 4.78



Anexo experimental D.15. Cromatograma de CG-EM del compuesto 6q quiral obtenido con el catalizador IIId.

## II. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de una amina quiral y su aplicación hacia la obtención de 2,3-dimetil-1H-indol.



Anexo experimental D.16. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 6r.



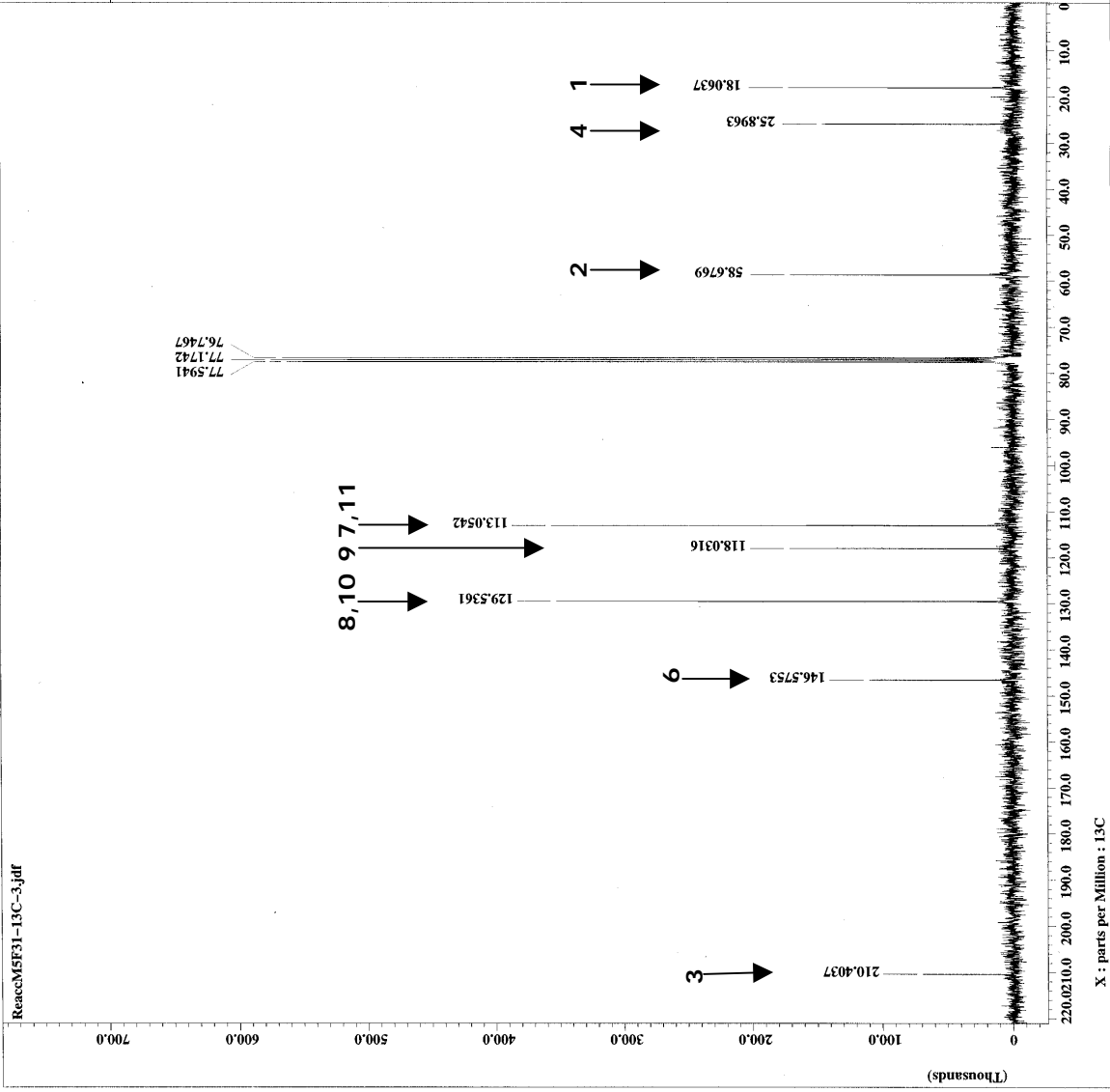
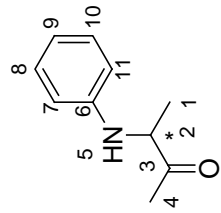
```

File name      = ReaccMSF31-13C-3.jdf
Acq date      = 
Experiment    = single_pulse_dec
Sample id     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time = 4-JUN-2008 03:11:18
Revision time = 1-SEP-2008 13:15:15
Current time  = 1-SEP-2008 13:15:24

Comment       = single Pulse with Bro
Data format  = D3
Dir name     = 32768
Dir size     = 13C
Dim title    = [ppm]
Dim units    = X
Dimensions   = X
Site         = DELTA_NMR
Spectrometer = Eclipse+ 300

Field strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz]
X_nu           = 1.7334272 [s]
X_domain       = 13C
X_freq         = 75.5682346 [MHz]
X_offset       = 100 [ppm]
X_points       = 32768
X_prescans     = 4
X_resolution   = 0.57689184 [Hz]
X_sweep        = 18.90359168 [MHz]
Xr1_domain    = 300.52965592 [MHz]
Xr1_freq       = 5 [ppm]
Xr1_offset     = FALSE
Clipped        = 1
Mod_return     = 1725
Total_scans    = 1725

X_90_width    = 11.3 [us]
X_acq_time    = 1.7334272 [s]
X_angle       = 30 [deg]
X_pulse       = 3.76666667 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
Phase_preset  = 3 [us]
Recvr_gain    = 30
Relaxation_delay = 1 [s]
Temp_get      = 20.8 [dc]
Unblank_time  = 2 [us]
    
```



Anexo experimental D.17. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 6r.

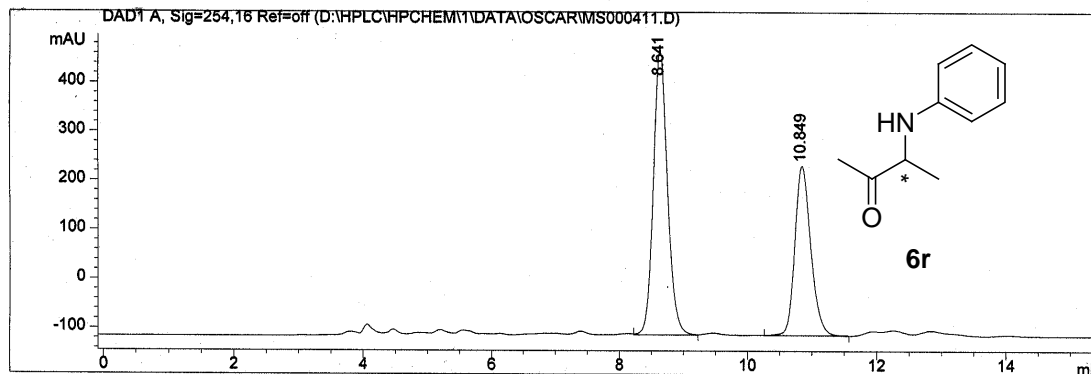
X : parts per Million : 13C

Data File D:\HPLC\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000411.D  
080825-coa-01

Sample Name: Reacc H5F31

Chiralcel OD 100 5 250x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 90/10  
flujo 1 ml/min  
UV 254 nm

=====  
Injection Date : 04/09/08 6:16:33 PM  
Sample Name : Reacc H5F31 Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 04/09/08 5:41:33 PM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 11/09/08 11:09:31 AM by carmen  
(modified after loading)  
para Le legadec  
=====



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.641	VV	0.2346	8898.23145	581.41614	59.9473
2	10.849	VP	0.2608	5945.19336	345.46396	40.0527

Totals : 1.48434e4 926.88010 ee = 19.89 ~ 20%

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*  
=====

Anexo experimental D.18. HPLC del compuesto 6r.

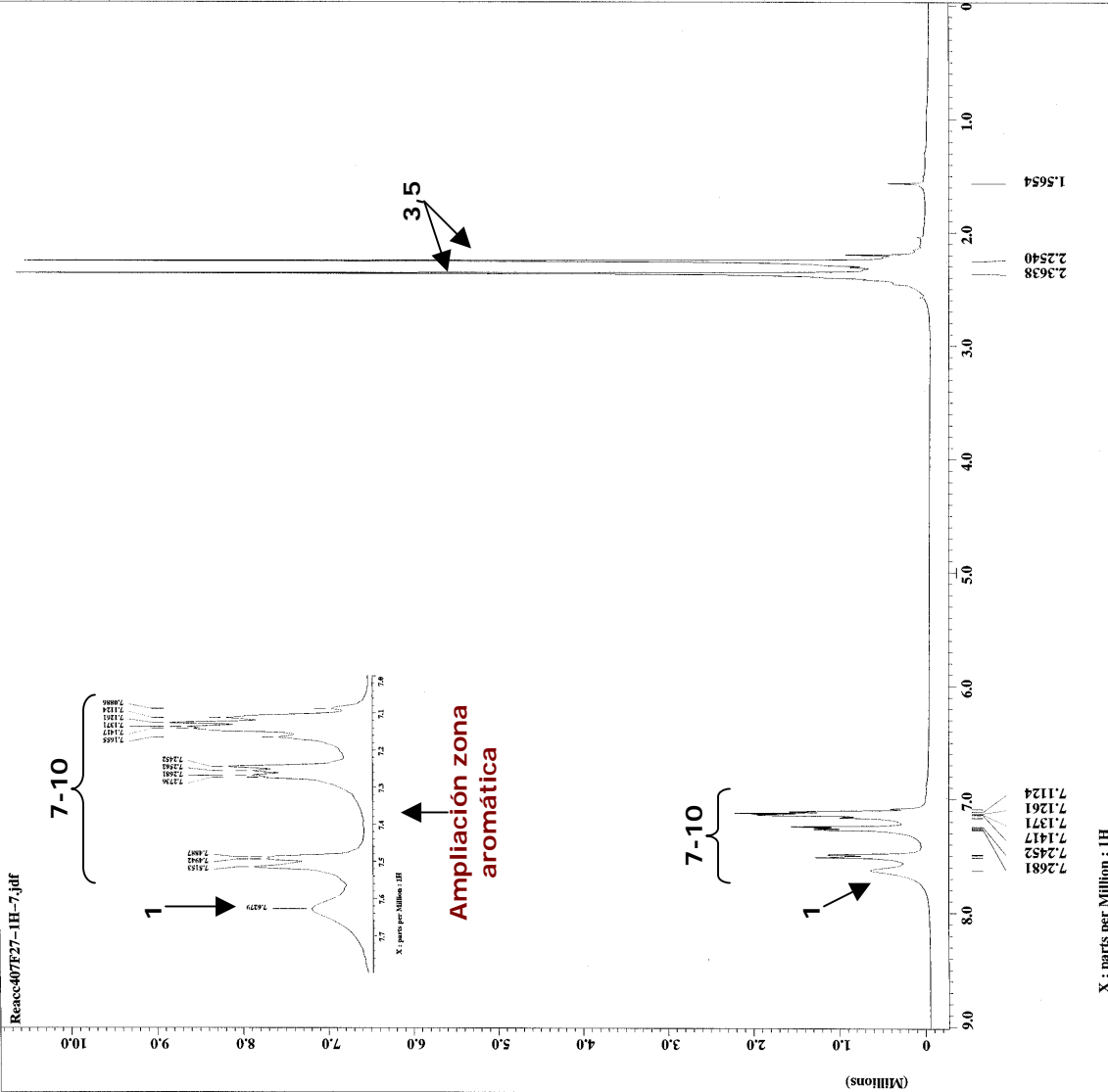


```

= Reacc407E27-1H-7-.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse.exp
Sample_id = laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Acq_date_time = 2-SEP-2008 15:46:52
Revision_time = 2-SEP-2008 07:16:59
Current_time = 2-SEP-2008 07:18:14
Comment = Single Pulse Experiment
Data_format = ID COMPLEX
Dir_size = 16384
Dir_title = 1H
Dir_units = [ppm]
Dimensions =
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 3.6339712[s]
X_domain = 1H
X_freq = 300.135092[MHz]
X_gain = 50000
X_offset = 16384
X_prescans = 0
X_resolution = 0.27518105[Hz]
X_sweep = 4.50856628[MHz]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 32
Total_scans = 32

X_90_width = 9.5[us]
X_acq_time = 3.6339712[s]
X_angle = 45[deg]
X_pulse = 4.75[us]
Initial_wait = [s]
Release_preset = 18[us]
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 16.3[dc]
Unblank_time = 2[us]
  
```



Anexo experimental D.19. Espectro de RMN-1H del compuesto 7.

X : parts per Million : 1H



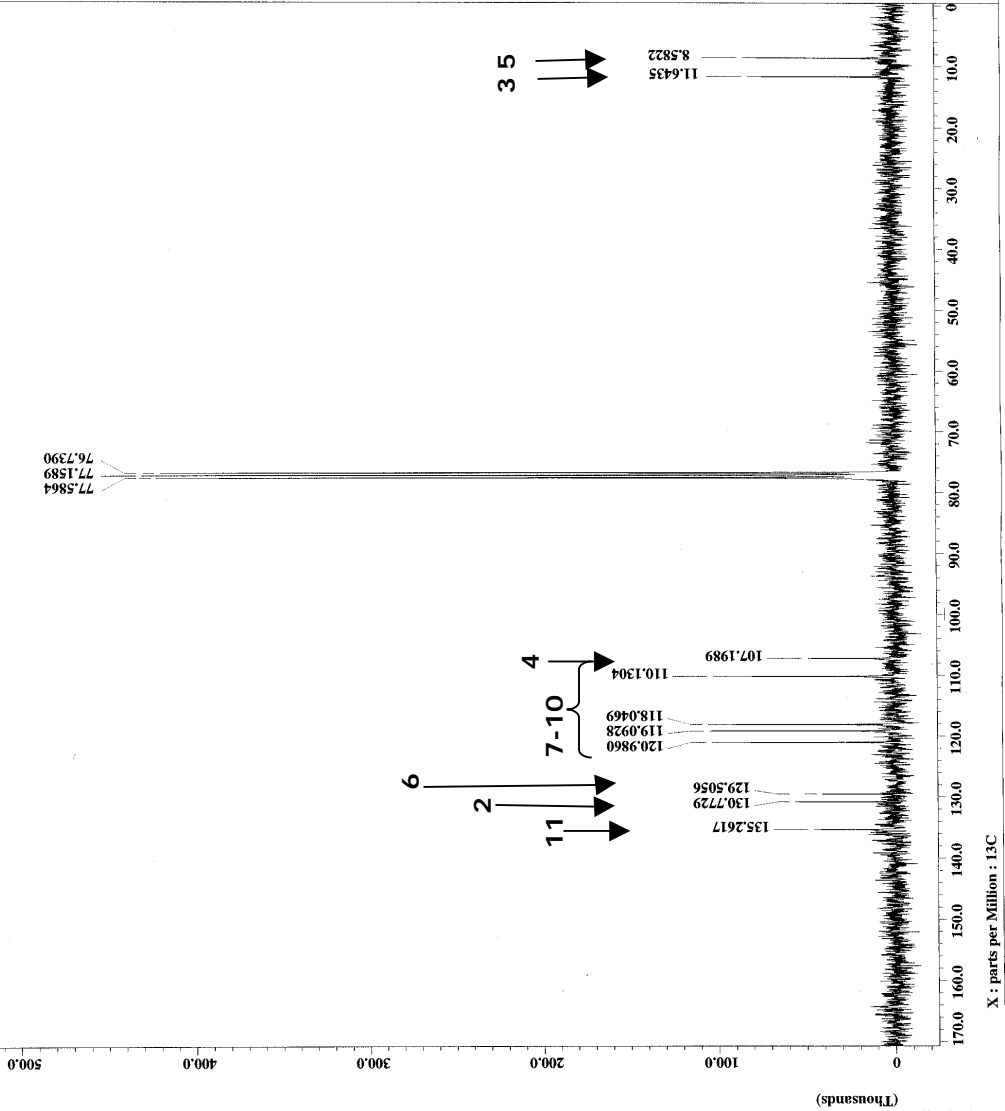
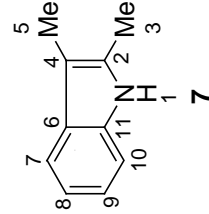


```

File Name      = Reacc407E27-13C-8.jdf
Author        = Cabrera
Experiment    =
Sample        =
Sample_pulse_dec =
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time  = 12-MAR-2008 18:37:25
Revision time  = 2-SEP-2008 07:19:03
Current time   = 2-SEP-2008 07:19:28

Comment       = Single Pulse with Bro
Data format   = COMPLEX
Date_         = 2008
Time          = 13C
Dim title     =
Dim units     = [ppm]
Dimensions    = X
Site          = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_RMR

Field strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz]
X_acquisition = 1.7334272 [s]
X_domain       = 13C
X_freq         = 75.56823426 [MHz]
X_offset       = 100 [ppm]
X_points       = 32768
X_prescans     = 4
X_resolution   = 0.57668184 [Hz]
X_sweep        = 18.30959108 [MHz]
Irr_domain    =
Irr_freq      = 300.52965592 [MHz]
Irr_offset    = 5 [ppm]
Clipped       = FALSE
Mod_return    = 1
Total_scans   = 1906
X_90_width    = 11.3 [us]
X_acq_time    = 1.7334272 [s]
X_angle       = 30 [deg]
X_pulse       = 3.766666667 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
Phase_preset  = 3 [us]
Recvr_gain    = 1 [s]
Temp_mon_delay = 1 [s]
Temp_set      = 18.9 [dC]
Unblank_time  = 2 [us]
    
```

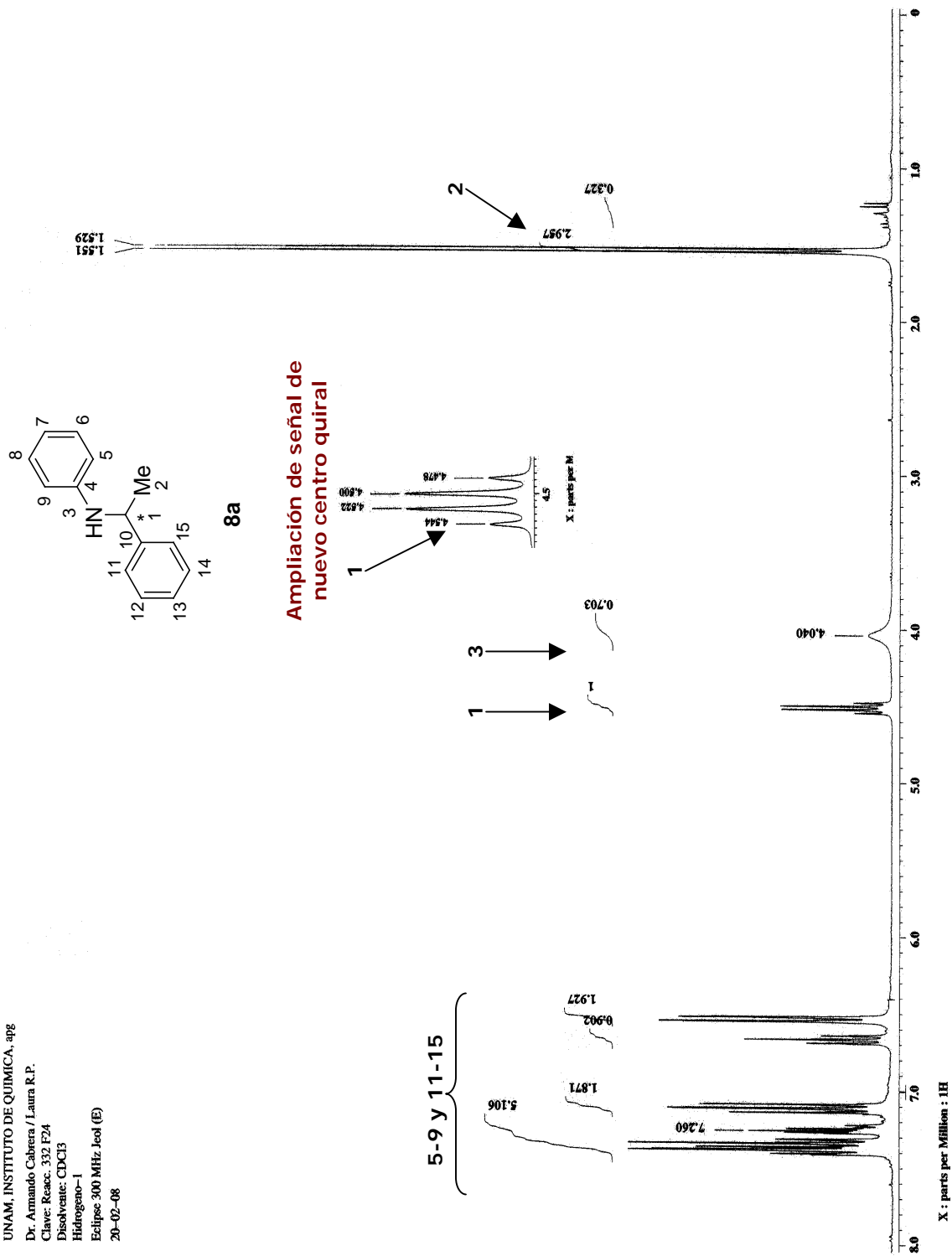


Anexo experimental D.20. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 7.

X : parts per Million : 13C

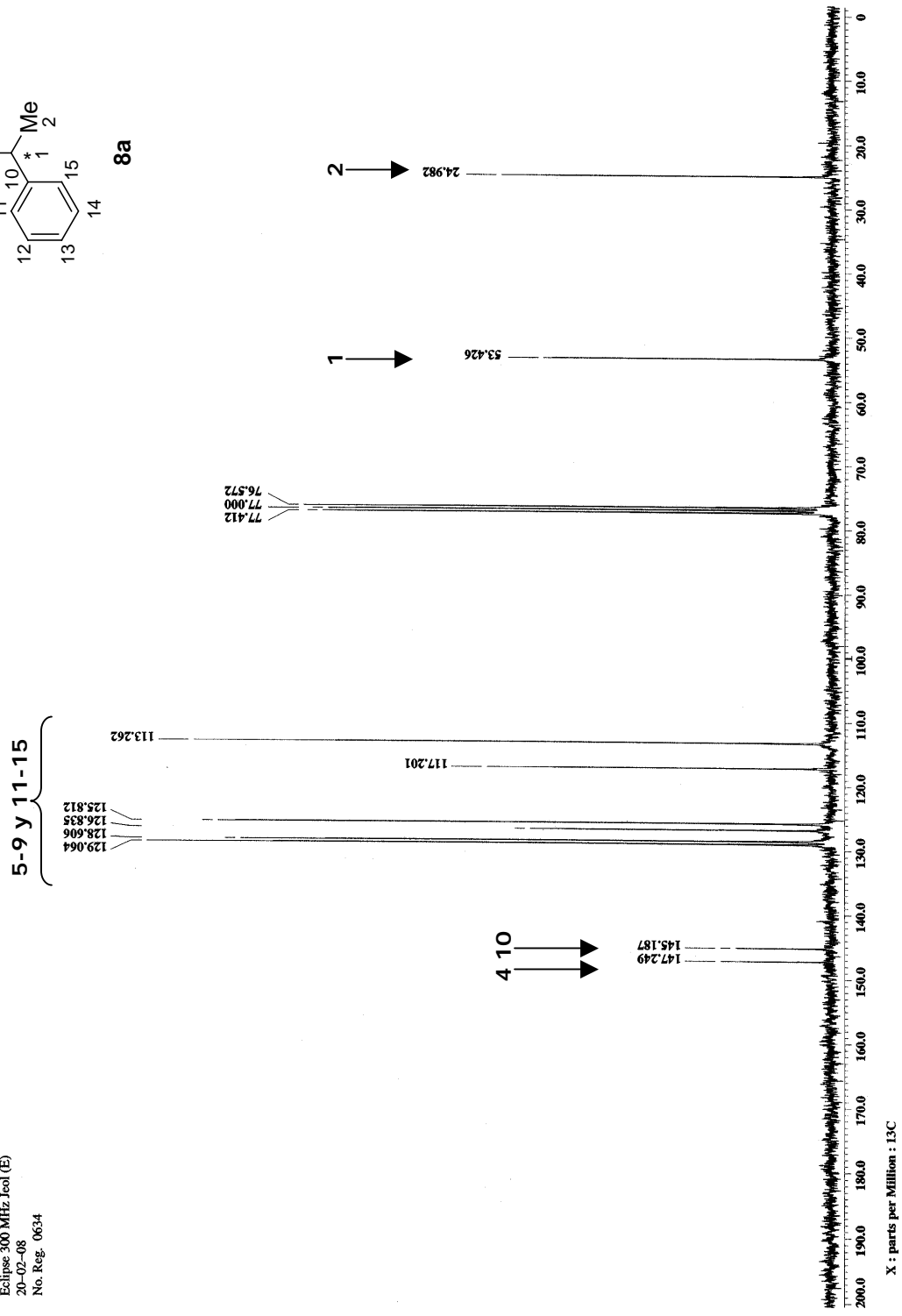
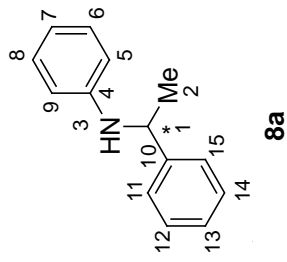
III. DARA de cetonas aromáticas: Espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de una amina quiral.

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg  
 Dr. Armando Cabrera / Laura R.P.  
 Clave: Reacc. 332 E24  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Hidrogeno-1  
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)  
 20-02-08



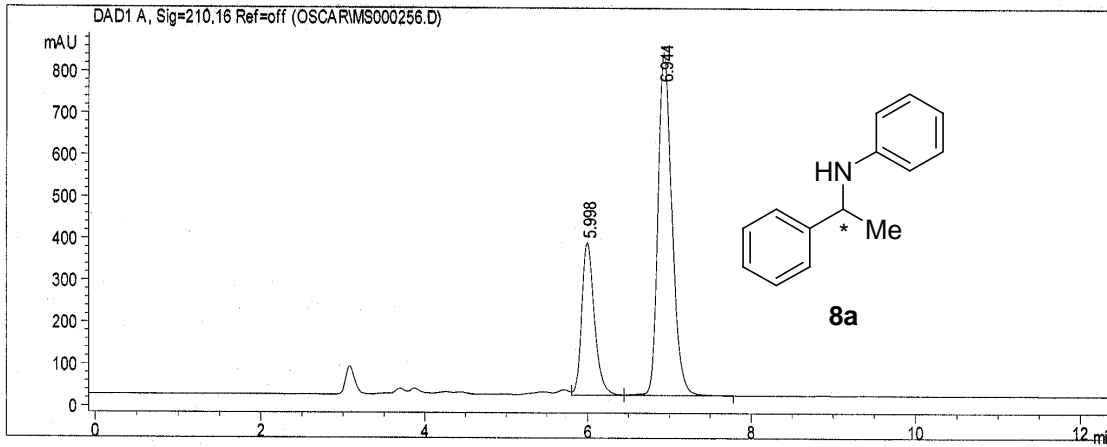
Anexo experimental D.21. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 8a.

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA,  
 Dr. Armando Cabrera / Laura R.P.  
 Clave: Reacc. 332 F24  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 Carbono-13  
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)  
 20-02-08  
 No. Reg. 0634



Anexo experimental D.22. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 8a.

Reacc332  
080619-coa-04



Data File C:\HPCHEM\1\DATA\OSCAR\MS000256.D Sample Name: Reacc332  
HPLC IQ 20/06/08 2:39:48 PM carmen  
Chiralcel OD 25x 4.6 mm  
hexano/isopropanol 92/8  
flujo 1 ml/min  
UV 210

=====  
Injection Date : 20/06/08 11:53:01 AM  
Sample Name : Reacc332 Vial : 1  
Acq. Operator : carmen  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 20/06/08 9:08:55 AM by carmen  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUIRAL.M  
Last changed : 20/06/08 12:36:04 PM by carmen  
(modified after loading)  
para Le legadec

=====  
Area Percent Report  
=====

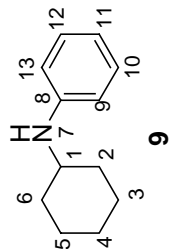
Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,16 Ref=off  
Results obtained with enhanced integrator!

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.998	VV	0.1615	3923.38159	364.84668	28.6245
2	6.944	VP	0.1830	9782.97656	821.06763	71.3755
Totals :				1.37064e4	1185.91431	

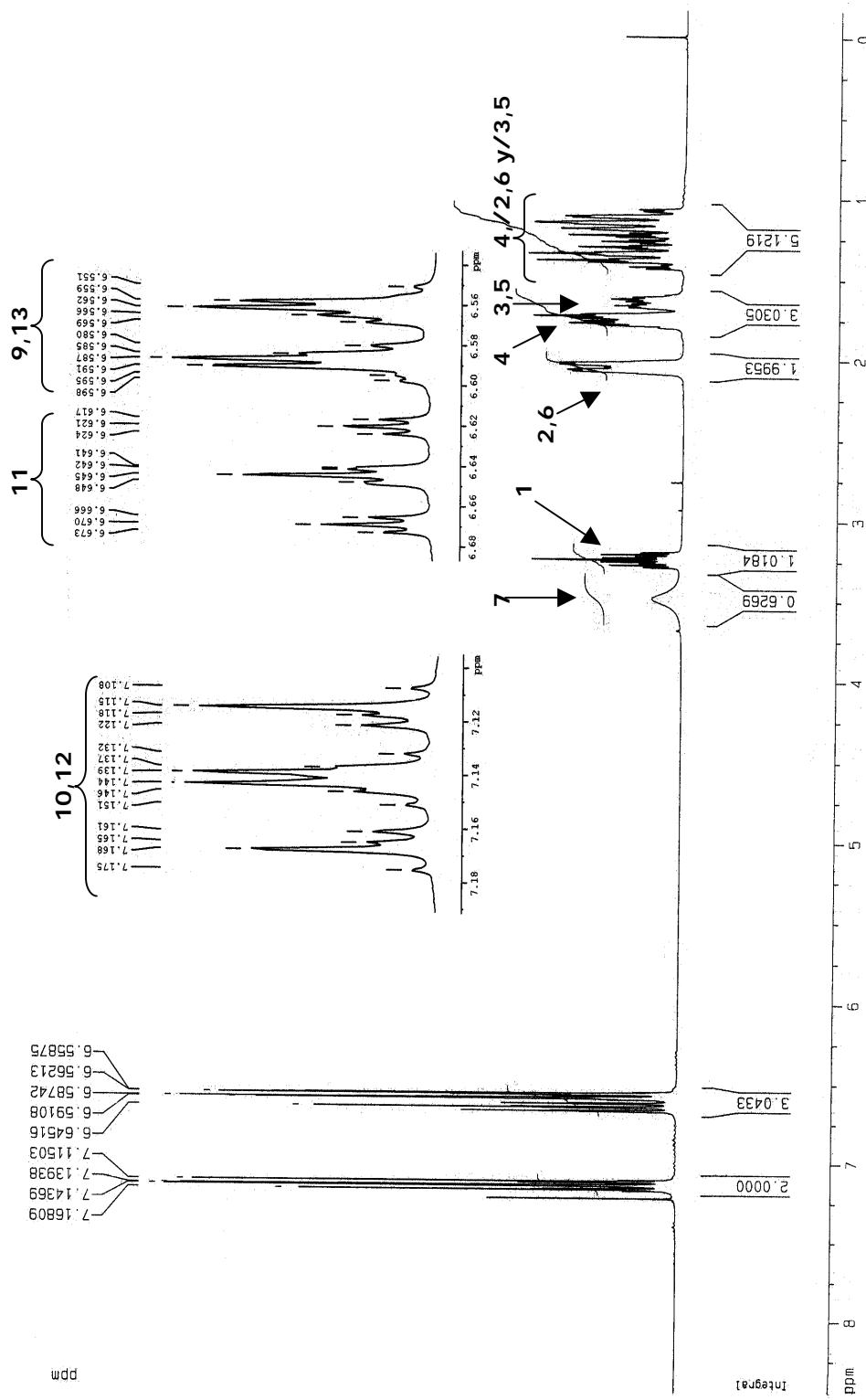
Anexo experimental D.23. HPLC del compuesto 8a.

IV. DARA de cetonas cicloalifáticas no proquirales: Espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y RMN-bidimensionales de dos aminas aquirales.



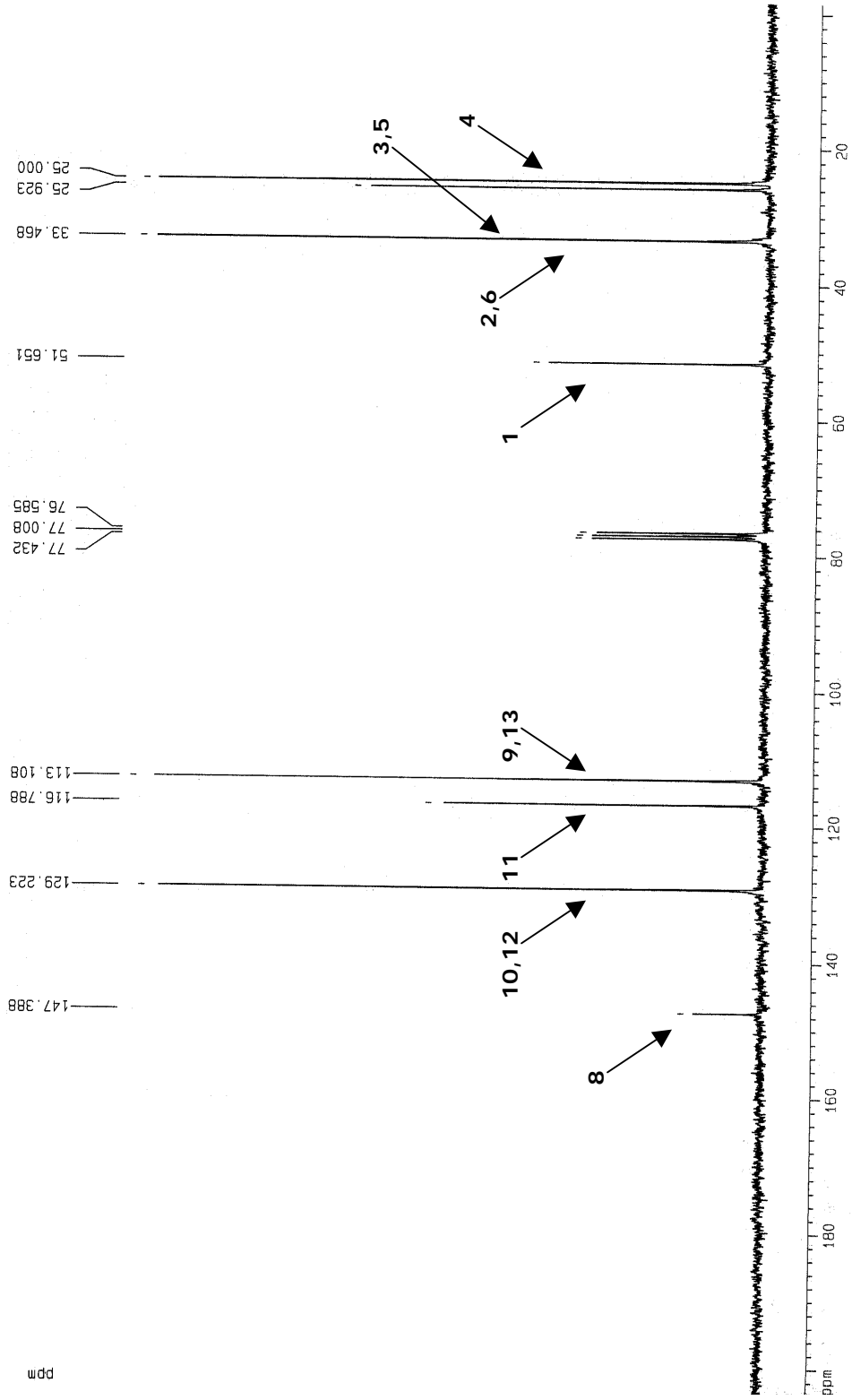
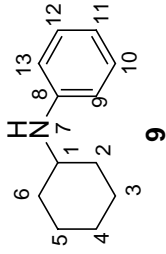
Instituto de Química UNAM NZ  
 Dr. A. Cabrera/Laura R.  
 Clave: Reacc 520  
 CDCl<sub>3</sub>  
 Bruker-Avance 300MHz-F  
<sup>1</sup>H  
 No. Registro: 442  
 9-02-09

Ampliación zona aromática

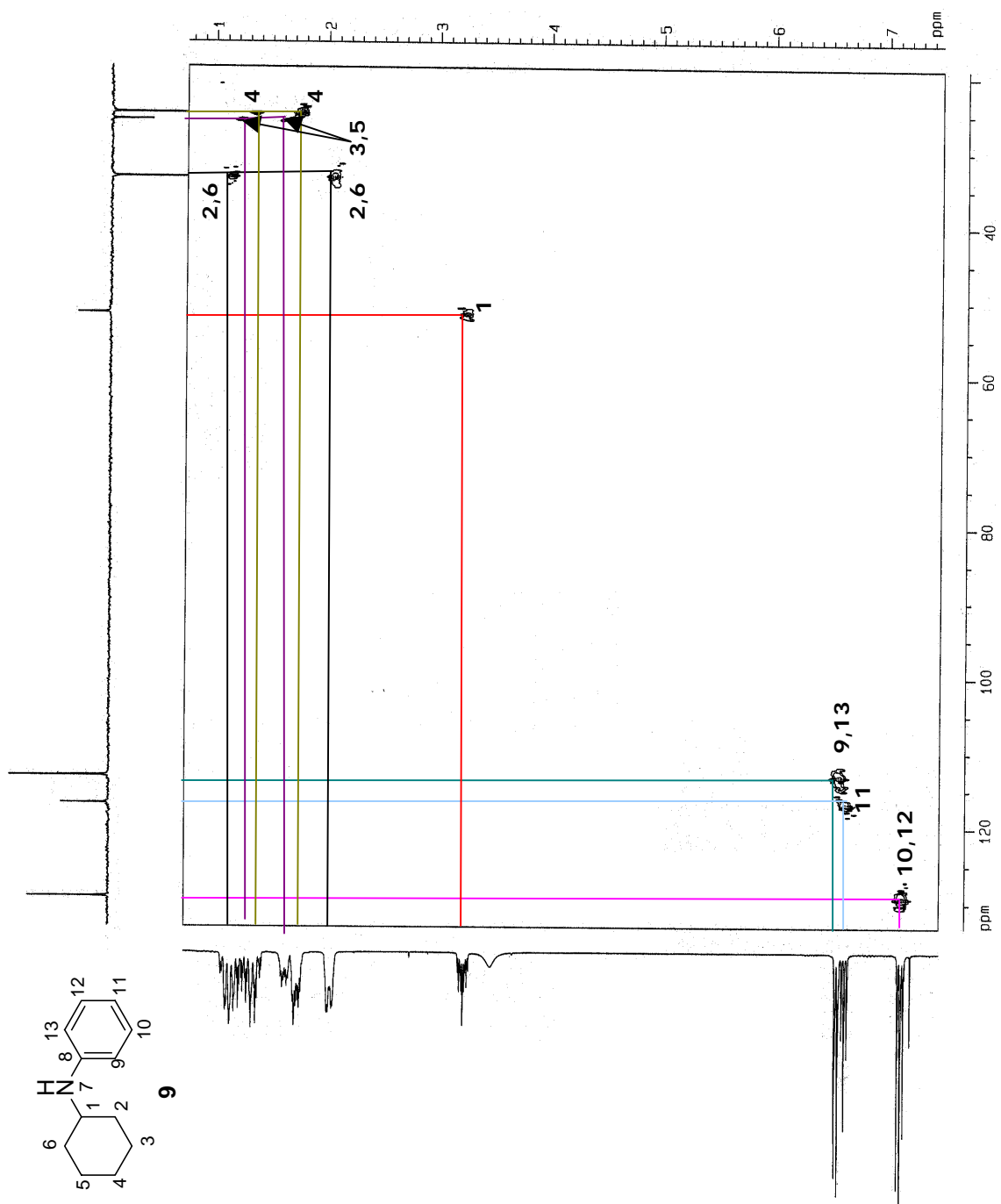


Anexo experimental D.24. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 9.

Instituto de Química UNAM NZ  
Dr. A. Cabrera/Laura R.  
Clave: Reacc 520  
CDCl<sub>3</sub>  
Bruker-Avance 300MHz-F  
<sup>13</sup>C  
No. Registro: 442  
9-02-09



Anexo experimental D.25. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **9**.

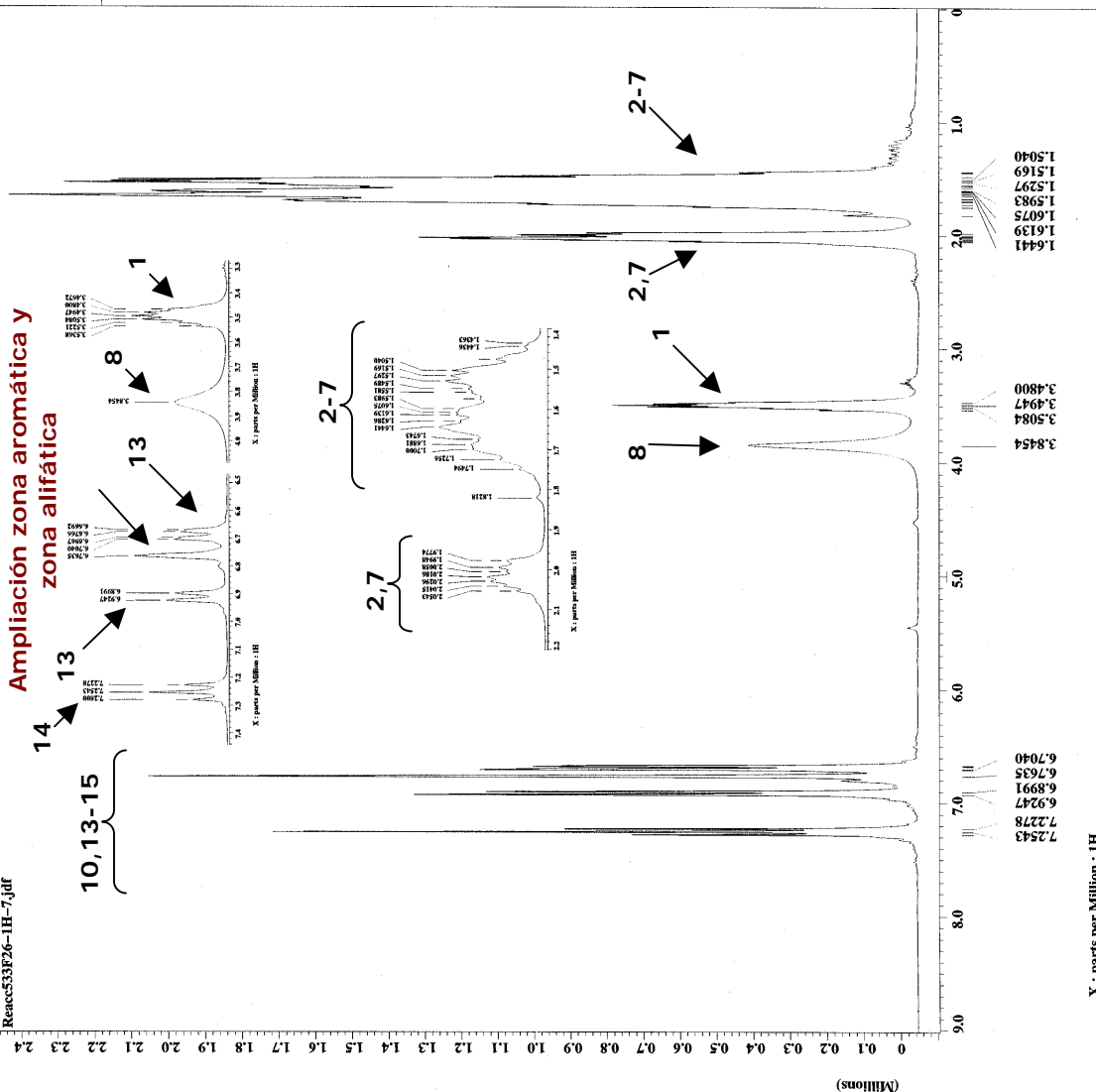
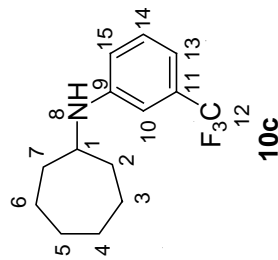


Anexo experimental D.26. Espectro bidimensional HETCOR del compuesto **9**.



```

File Name      = Reacc53F26-1H-7.jdf
Experiment    = single_pulse.exp
Sample ID     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation Time = 29-DEC-2008 08:01:30
Revision Time = 17-MAR-2009 13:07:04
Current Time  = 17-MAR-2009 13:07:53
Comment      = Single Pulse Experiment
ID           = ID COMPLEX
Dim Size     = 16384
Dim Title    = 1H
Dim Units    = [ppm]
Dimensions   = X
Site         = Eclipse 300
Spectrometer = DEURA_MMR
Field Strength = 7.0586013 [T] (300 [MHZ])
X Acq Duration = 3.6339712 [s]
X Freq        = 300.52965592 [MHZ]
X Offset      = 5 [ppm]
X Points      = 6584
X Resolution  = 0.27518105 [Hz]
X Sweep       = 4.50856628 [MHZ]
Mod Return    = FALSE
Scans         = 1
Total Scans   = 32
X 90 Width    = 9.5 [us]
X Acq Time    = 3.6339712 [s]
X Angle       = 45 [deg]
X Pulse       = 4.75 [us]
Initial Wait  = 1 [s]
Phase Preset = 2 [us]
Relaxation Delay = 1 [s]
Temp Get      = 18.9 [dC]
Unblank Time  = 2 [us]
  
```



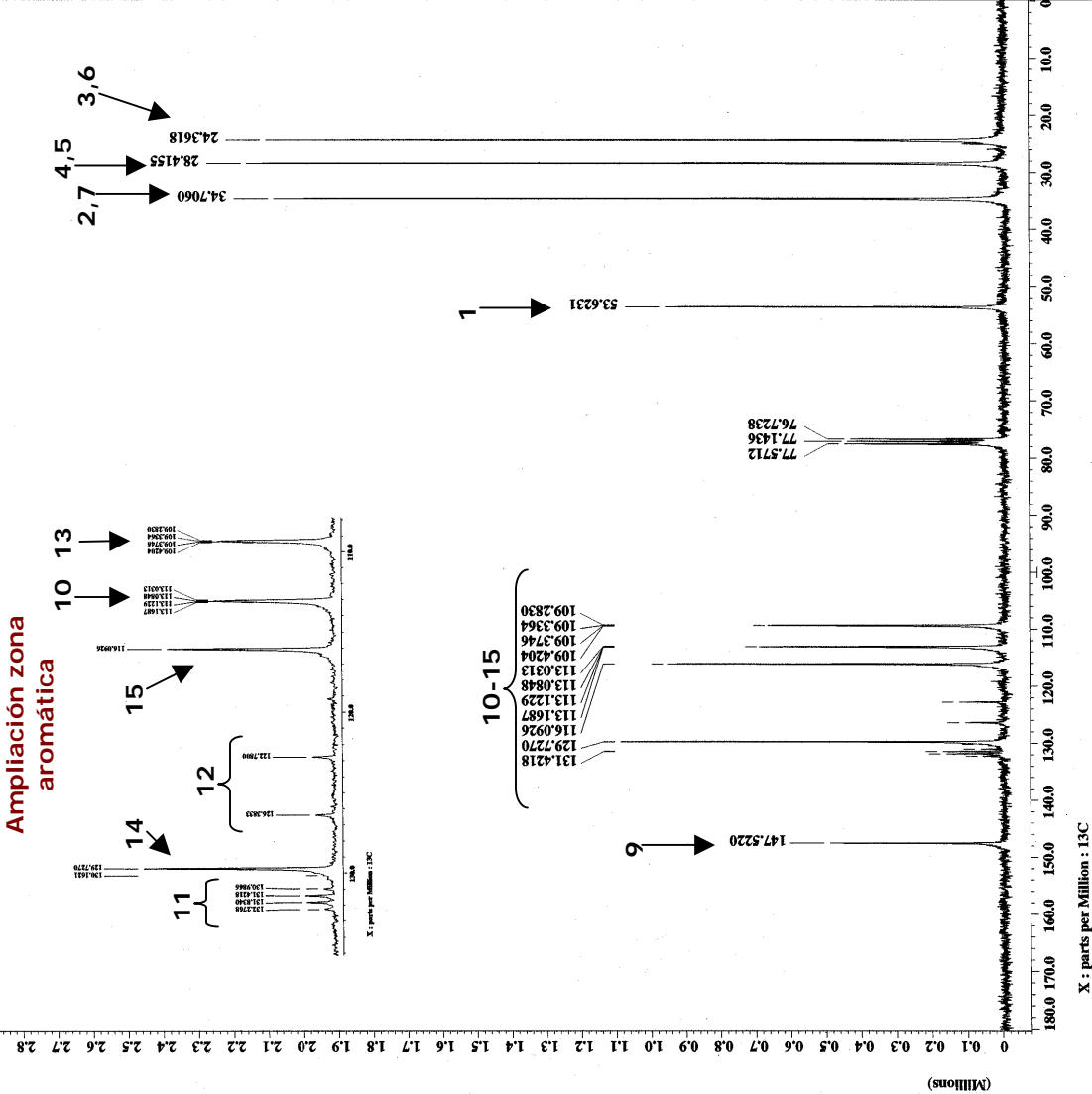
Anexo experimental D.27. Espectro de RMN-1H del compuesto 10c.



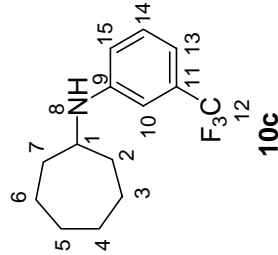


Reacc53F26-13C-7.jdf

Ampliación zona aromática



Reacc53F26-13C-7.jdf  
- Chbrera  
- Sample\_pulse\_dec  
- Laura  
- CHLOROFORM-D  
- 3-JAN-2009 05:15:39  
- 17-MAR-2009 13:22:30  
- 17-MAR-2009 13:22:52  
- Single Pulse with Bro  
- 1D-13CPM2M2K  
- 32768  
- 13C  
- [ppm]  
- X  
- Eclipse+ 300  
- DEPTA\_MHR  
Spectrometer  
Field strength = 7.0586013 [T] (300 [MHz]  
X\_acq\_duration = 1.7334272 [s]  
X\_domain = 13C  
X\_freq = 100 [ppm]  
X\_offset = 75.56823426 [MHz]  
X\_points = 32768  
X\_prescans = 6  
X\_resolution = 0.57688184 [Hz]  
X\_sweep = 18.90359168 [MHz]  
Irr\_domain = 1H  
Irr\_freq = 300.52965592 [MHz]  
Irr\_offset = 5 [ppm]  
Clipped = FALSE  
Mod\_return = 1  
Scan = 0  
Total\_scans = 406.0  
X\_90\_width = 11.3 [us]  
X\_acq\_time = 1.7334272 [s]  
X\_angle = 30 [deg]  
X\_pulse = 3.76666667 [us]  
X\_initial\_wait = [s]  
X\_post\_wait = 3 [us]  
Recvr\_gain = 30  
Relaxation\_delay = 1 [s]  
Temp\_get = 20.8 [dC]  
Unblank\_time = 2 [us]



Anexo experimental D.28. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 10c.



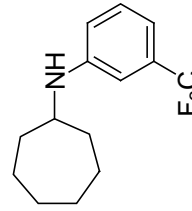
```

File Name      = Reacc533F26-dept-4.j
Author        = Cabrera
Experiment    = dept_dec_exp
Sample ID     = Laura
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation Time = 3-JAN-2009 05:24:18
Revision Time = 17-MAR-2009 13:34:57
Current Time  = 17-MAR-2009 13:35:50
Comment      = DEPT with decoupling
Data Format   = 1D COMPLEX
Dir Size     = 32768
Dir Title    = 13C
Dir Units    = ppm
Dimensions   = X
Spectrometer = DELTA 300

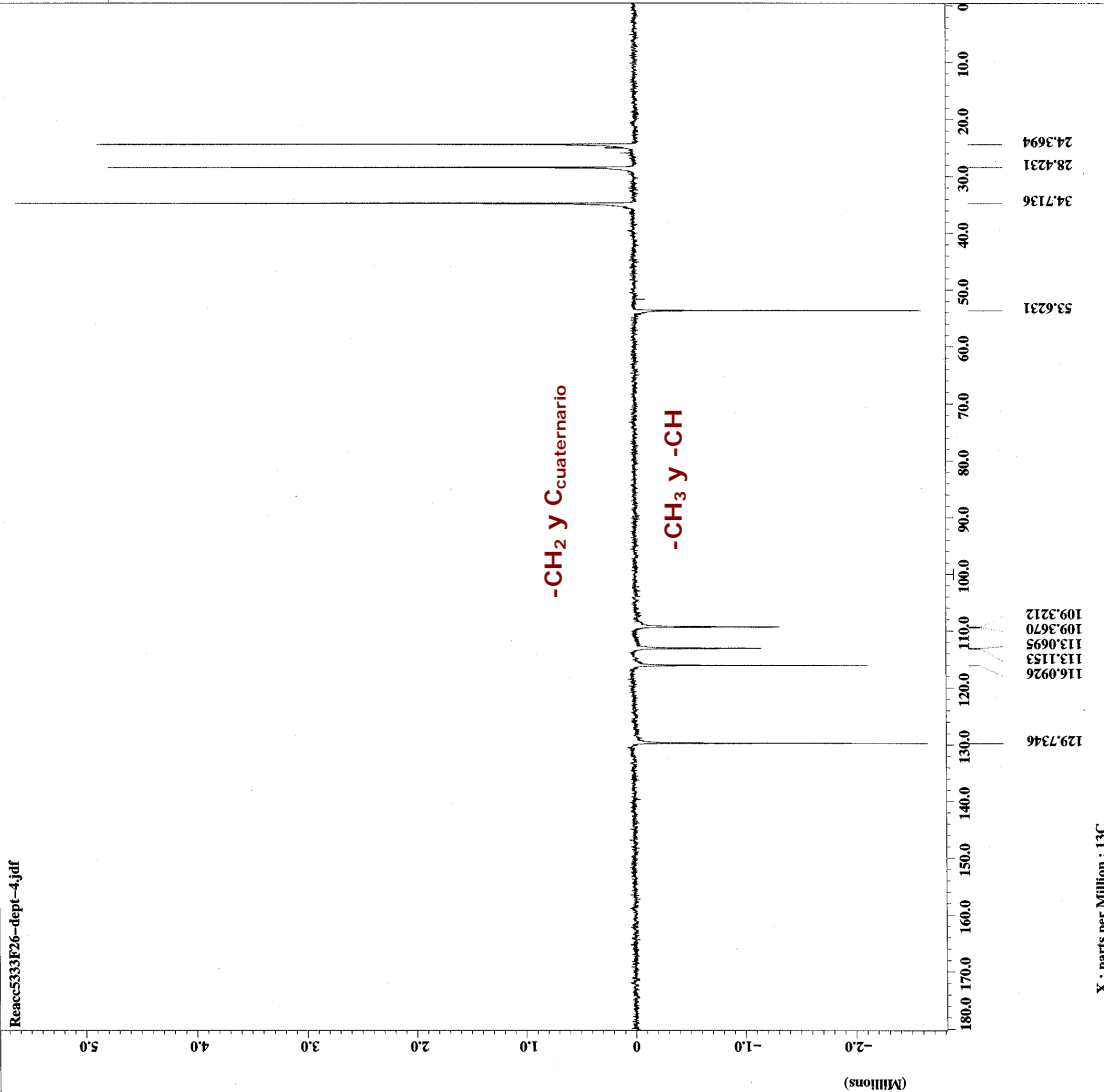
Field Strength = 7.0586013 [T] (300 [MEZ]
X_acq_duration = 1.7334272 [s]
X_domain       = 13C
X_freq         = 75.56823426 [MEZ]
X_offset       = 170 [ppm]
X_pulses       = 32768
X_procscans   = 4
X_resolution   = 0.57689184 [HZ]
X_sweep       = 18.90359168 [MEZ]
Irr_domain    = IR
Irr_freq      = 500.52965592 [MEZ]
Irr_offset    = 50 [ppm]
Irr_pulses    = FALSE
Mod_return    = 1
Scans         = 121
Total_scans   = 121

X_acq_time    = 1.7334272 [s]
X_offset      = 170 [ppm]
Irr_pulse     = 37 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
V_constant    = 140 [Hz]
Phase_preset = 3 [us]
Recvr_gain    = 30
Relaxation_delay = 2 [s]
Selection_delay = 135 [deg]
SOLVENT_LOCK = 55.5 [us]
Selection_pulse = 20 [dc]
Temp_get      = 20 [us]
Unblank_time  = 2 [us]

```

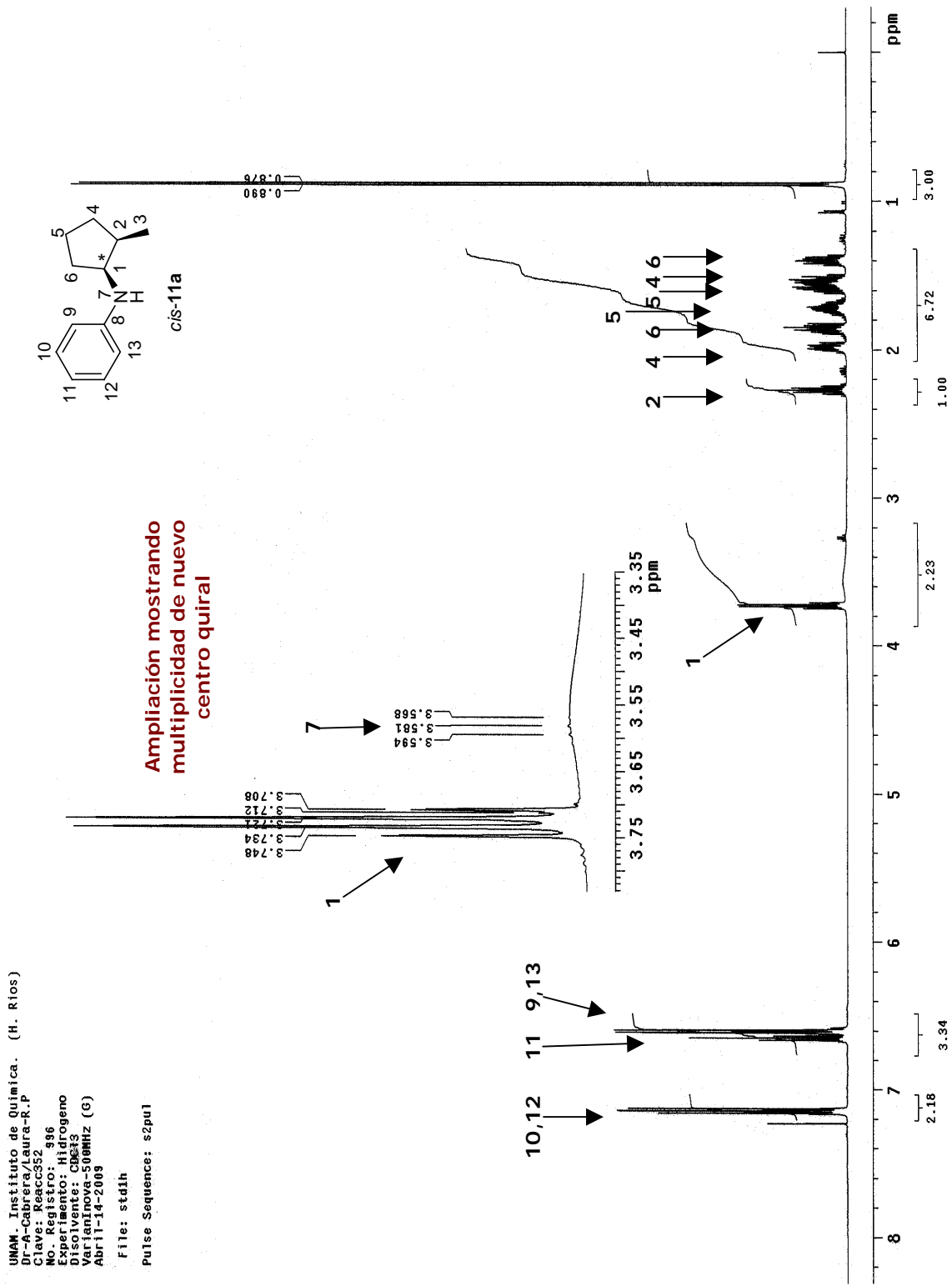


10c



Anexo experimental D.29. Espectro DEPT del compuesto 10c.

V. DARA de cetonas cicloalifáticas proquirales sustituidas: Espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y RMN-bidimensionales de cuatro aminas quirales.



Ampliación mostrando multiplicidad de nuevo centro quiral

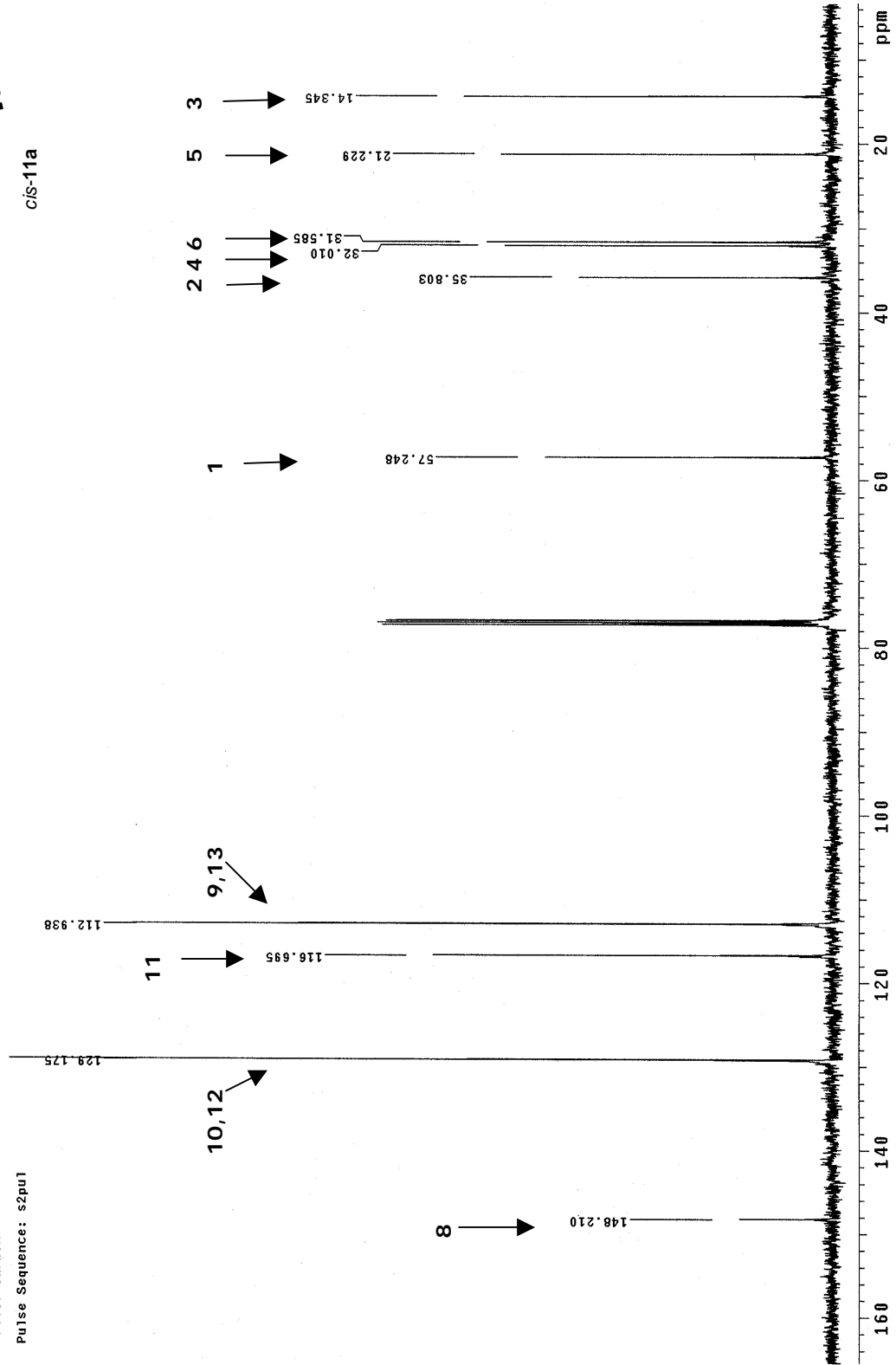
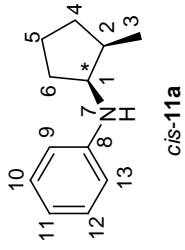
UNAM. Instituto de Química. (H. Ríos)  
 Dr-A-Cabrera/Laura-R.P  
 Clave: Keccc32 886  
 Exp. registro: 886  
 Laboratorio: Hidrogeno  
 Disolvente: CDCl3  
 Variación: 500MHz (G)  
 Abril-14-2009  
 File: std1h  
 Pulse Sequence: s2pu1

Anexo experimental D.30. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 11a.

UNAM, Instituto de Química (H. Ríos)  
Dpto. Cátedra Laura-R.P.  
Clave: Reacc352  
No. Registro: 996  
Experimento: C13  
Disolvente: CDCl3  
UnityInova-125.71MHz (G)  
Abril-14-2009

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul1

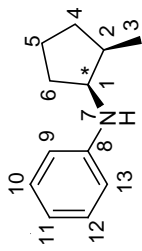


Anexo experimental D.31. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 11a.

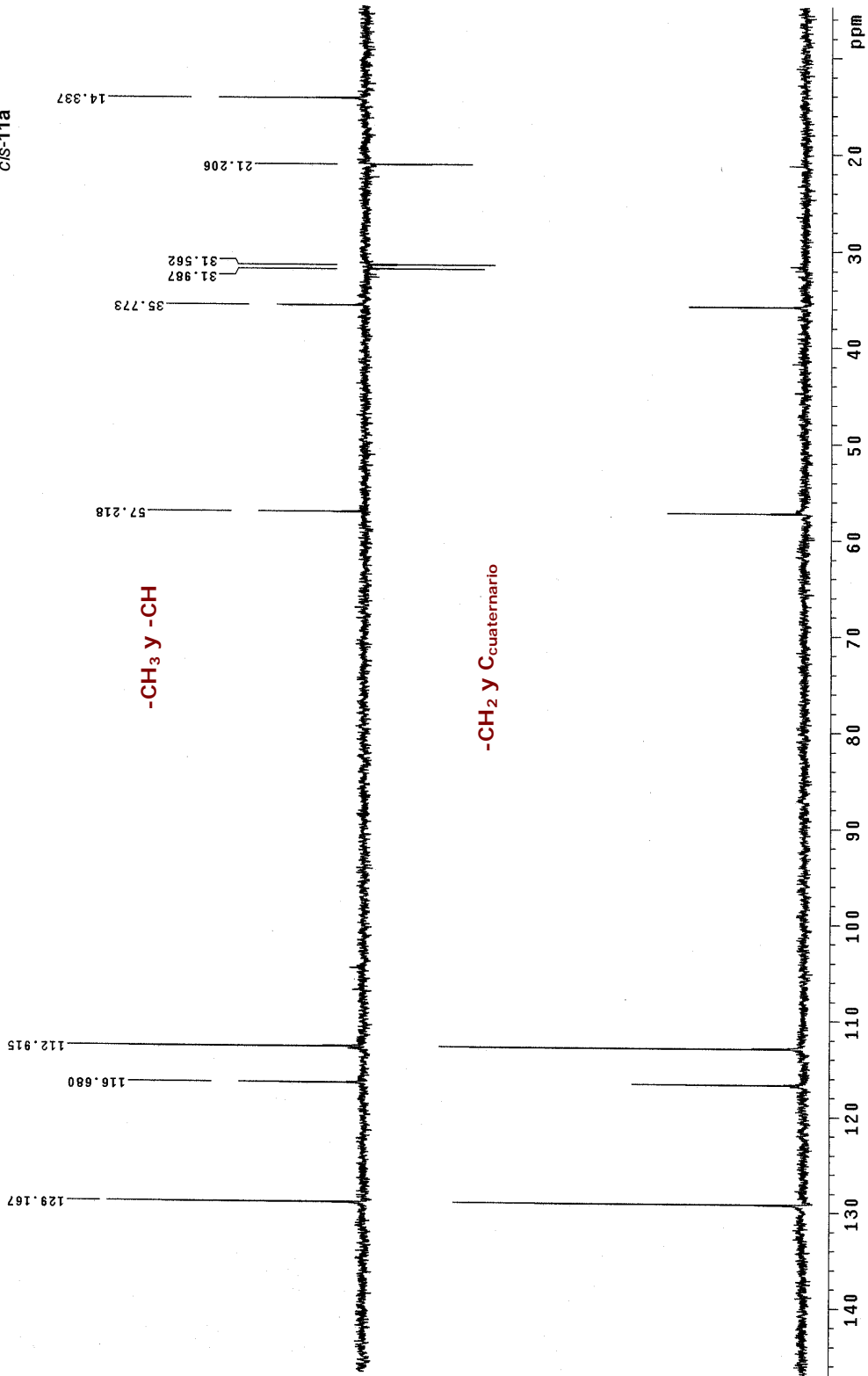
UNAM. Instituto de Química. (H. Rios)  
Dr-A-Cabrera/Laura-R.P  
Clave: Reacc352  
No. Registro: 998  
Ej. Registro: DEPT  
Vigencia: 125.7 MHz (G)  
Abril-14-2008

File: Dept

Pulse Sequence: DEPT

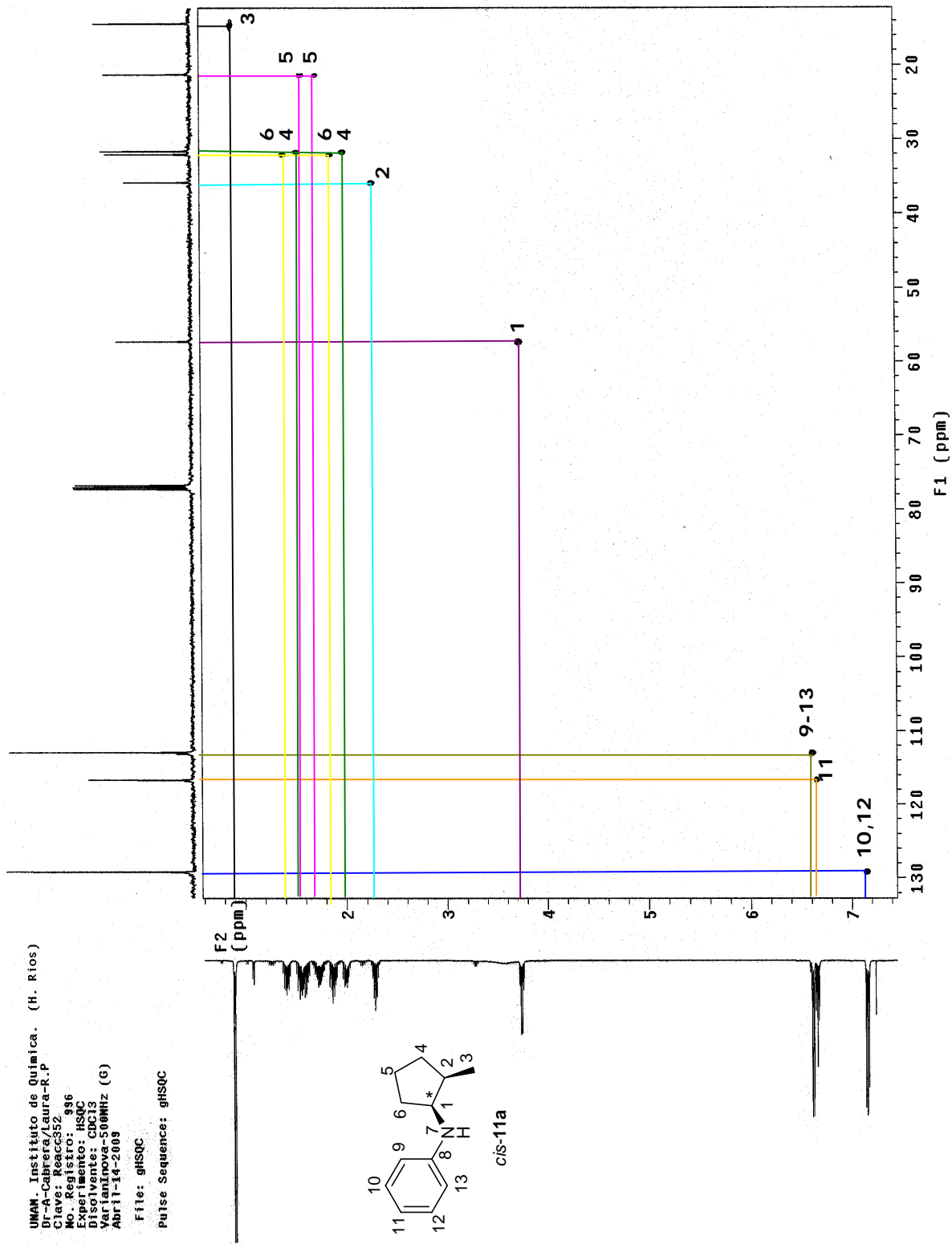


cis-11a



Anexo experimental D.32. DEPT del compuesto 11a.

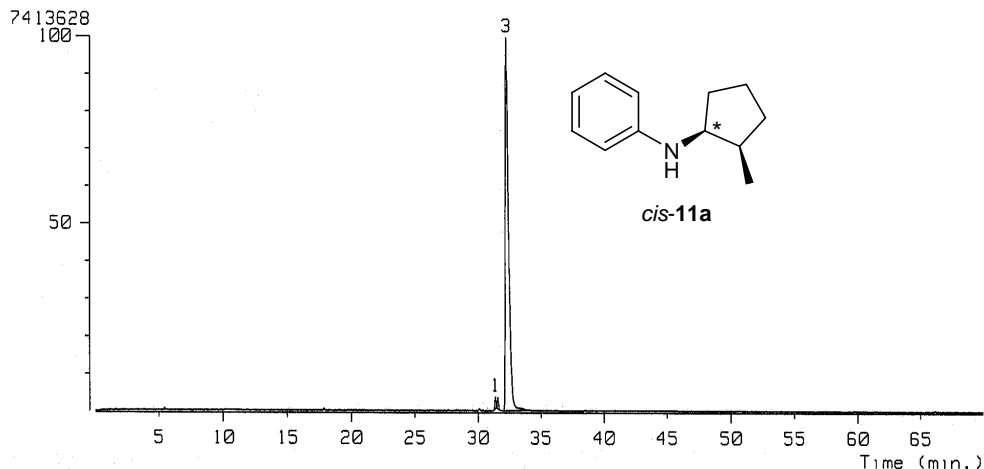
UNAM, Instituto de Química. (H. Ríos)  
 Dr-A-Cabrera/Laura-R.P  
 Clave: Reacc352  
 No. Registro: 996  
 Experimento: HSQC  
 Disolvente: CDCl3  
 Variante: 0606miz (G)  
 Abril 14-2003  
 File: ghsqc  
 Pulse Sequence: ghsqc



Anexo experimental D.33. Espectro bidimensional HSQC (correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) del compuesto **11a**.

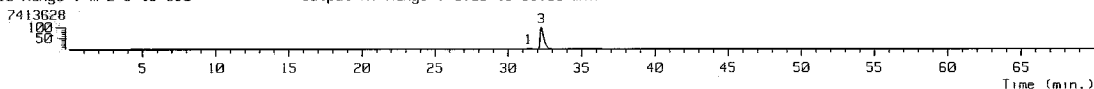


[ TIC ]  
 Data : Dr-Cabrera-Armando-870 Date : 23-Nov-107 12:41  
 Sample: 2324 G Reacc 352 AX505HA  
 Note :  
 Inlet : GC Ion Mode : EI+  
 Ion Species : Normal Ion TIC Range : m/z 5 to 650

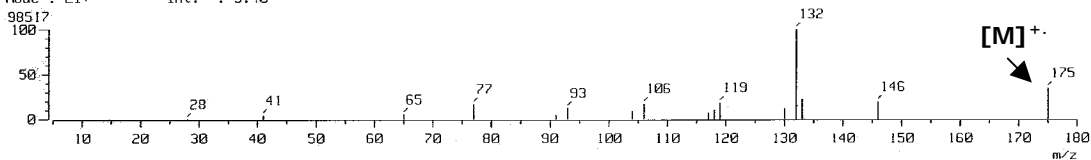


No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	31.35	135.68	1.06	22.01	2.95	5.79	BB
2	31.55	135.08	1.05	20.51	2.75	6.18	BB
3	32.24	12542.16	97.89	704.79	94.31	16.71	BB

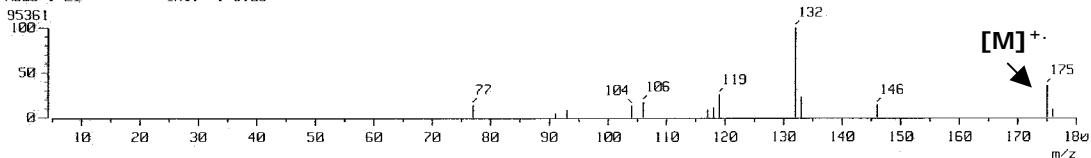
[ TIC ]  
 Data : Dr-Cabrera-Armando-870 Date : 23-Nov-107 12:41  
 Sample: 2324 G Reacc 352 AX505HA  
 Note :  
 Inlet : GC Ion Mode : EI+  
 Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)  
 TIC Range : m/z 5 to 650 Output RT Range : 0.00 to 69.99 min



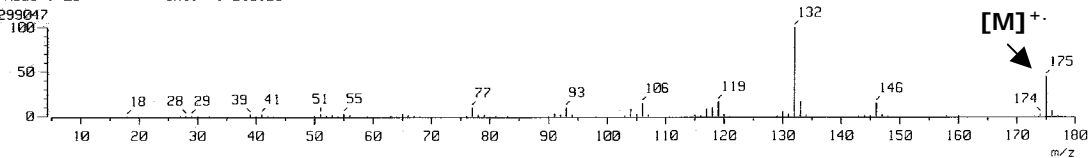
[ Mass Spectrum ]  
 RT : 31.35 min Scan# : 2352-2343-2360 Temp : 0.0 deg.C  
 Ion Mode : EI+ Int. : 9.40



[ Mass Spectrum ]  
 RT : 31.55 min Scan# : 2367-2360-23 Scan# : 2367-2360-23 Temp : 0.0 deg.C  
 Ion Mode : EI+ Int. : 9.09



[ Mass Spectrum ]  
 RT : 32.24 min Scan# : 2419-2403-2555 Temp : 0.0 deg.C  
 Ion Mode : EI+ Int. : 219.25



Anexo experimental D.35. Cromatograma de CG-EM del compuesto 11a quiral.

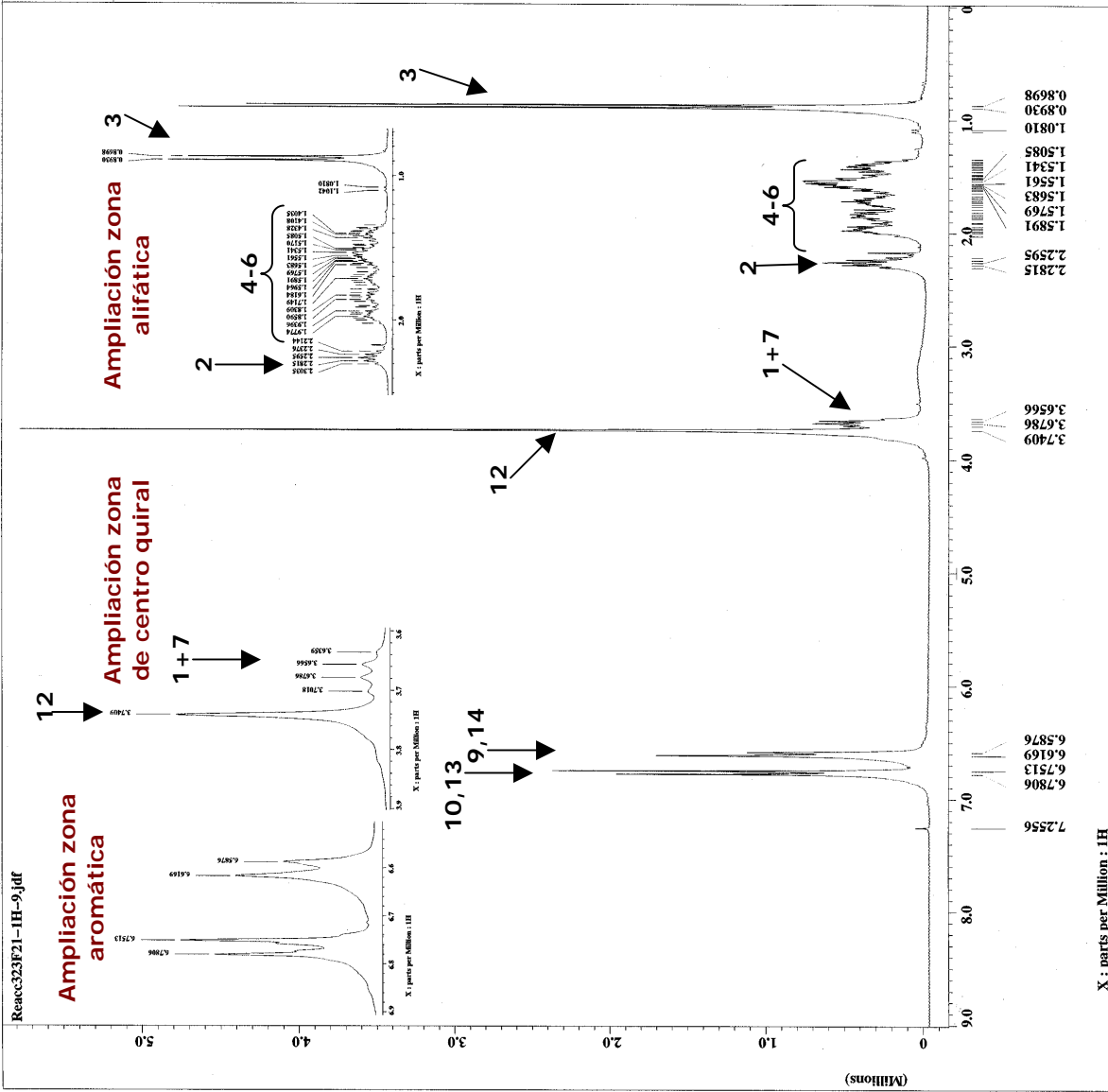


Reacc323F21-1H-9.jdf

Ampliación zona aromática

Ampliación zona de centro quiral

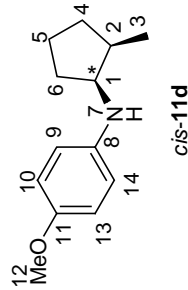
Ampliación zona alifática



```

Filename = Reacc323F21-1H-9.jdf
Author = Cabrera
Experiment = single_pulse.exp
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Acquisition_time = 12-DEC-2008 12:52:13
Current_time = 11-DEC-2008 12:53:37
Comment = Single Pulse Experiment
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 16384
Dim_title = 1H
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_MMX
Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 2.7246592[s]
X_domain = 1H
X_freq = 300.5295592[MHz]
X_offset = 5[ppm]
X_points = 16384
X_prescans = 0
X_resolution = 0.36701838[MHz]
X_sweep = 0.0132291[MHz]
Mod_return = 1
Scans = 32
Total_scans = 32
X_90_width = 9.5[us]
X_acq_time = 2.7246592[s]
X_angle = 45[deg]
X_pulse = 4.75[us]
X_pulse_wait = 3[us]
X_phase_set = 22
Recv_gain = 22
Relaxation_delay = 4[s]
Temp_get = 15.8[degC]
Unblank_time = 2[us]

```



Anexo experimental D.36. Espectro de RMN-1H del compuesto 11d.

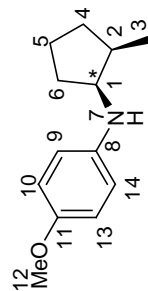
Reacc323F21-1C-6.jdr



```

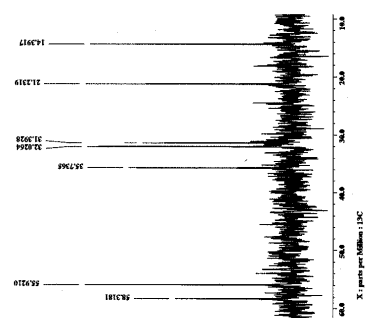
= Reacc323F21-1C-6.jdr
= Cabrera
= single_pulse_dec
= Laura
= CHELORFORM-D
= 12-MSC-2007 14:18:40
= 11-MSC-2008 14:18:40
= 11-MSC-2008 12:57:16
= Single Pulse with Bro
= 1D COMPLEX
= 32768
= 13C
= [ppm]
= X
= Eclipses: 300
= BARRA_MER
Spectrometer
= 7.0586013[F] (300 [MEHz]
X_acq_duration
= 1.7334272[is]
= 13C
X_freq
= 75.56823426 [MEHz]
X_offset
= 100 [ppm]
X_points
= 32768
X_prescan
= 0.57688184 [Hz]
X_resolution
= 18.90359168 [MEHz]
Irr_domain
= 1R
Irr_freq
= 300.52965592 [MEHz]
Irr_offset
= 5 [ppm]
Clipped
= TRUE
Mod_return
= 1
Scans
= 4000
Total_scans
= 4000
X_90_width
= 11.3 [us]
X_acq_time
= 1.7334272 [is]
X_angle
= 30 [deg]
X_pulse
= 3.76666667 [us]
Initial_wait
= [is]
Phase_preset
= 3 [us]
Recvr_gain
= 10
Relaxation_delay
= 1 [s]
Temp_set
= 17.7 [dc]
Unblank_time
= 2 [us]

```



c/s-11d

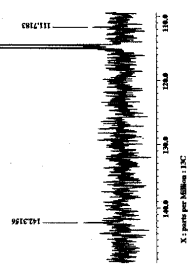
Ampliación zona alifática



1 12  
2 4,6 5 3

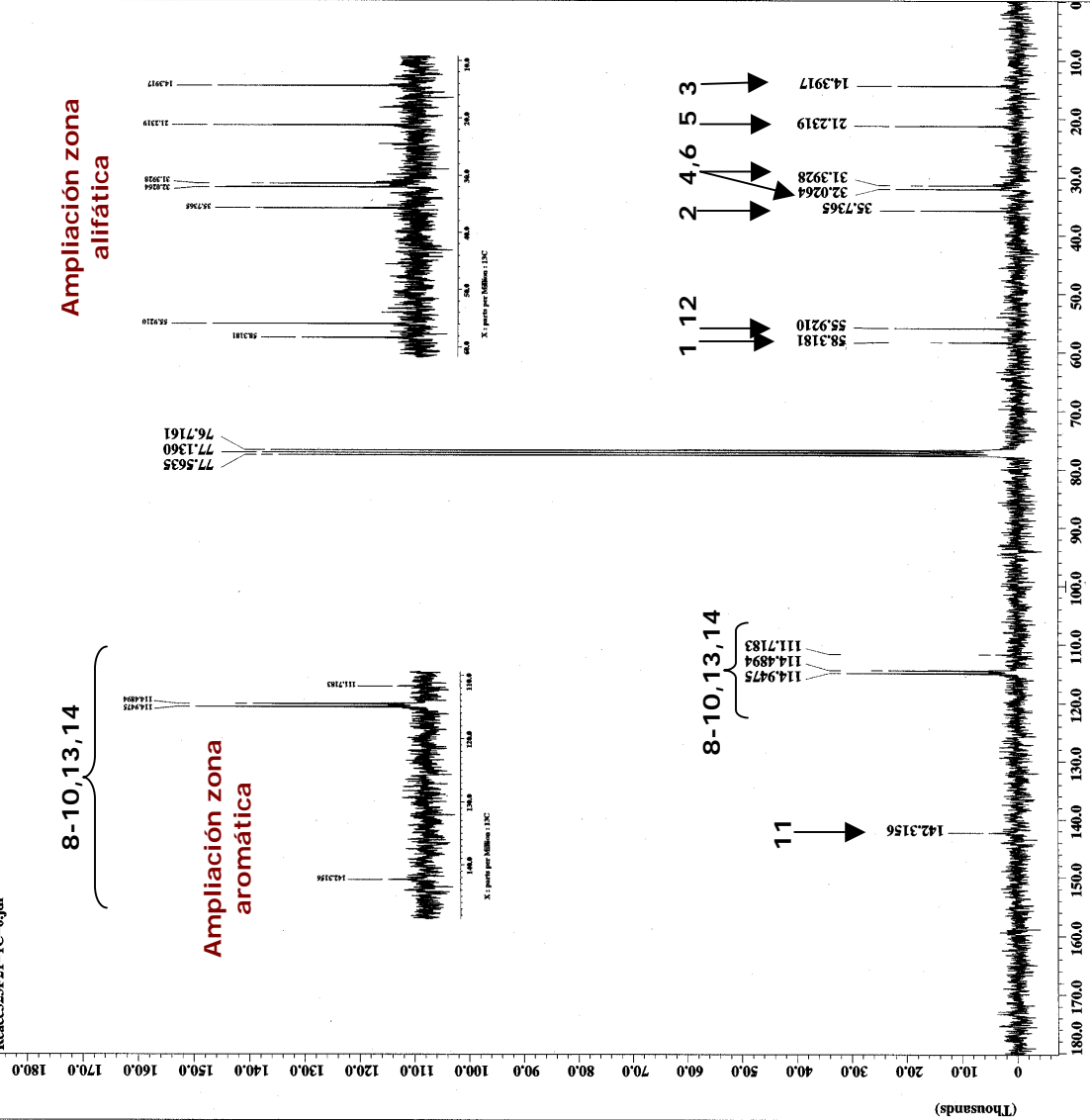
8-10,13,14

Ampliación zona aromática



8-10,13,14

11



X : parts per Million : 13C

Anexo experimental D.37. Espectro de RMN-13C del compuesto 11d.

[ TIC ]

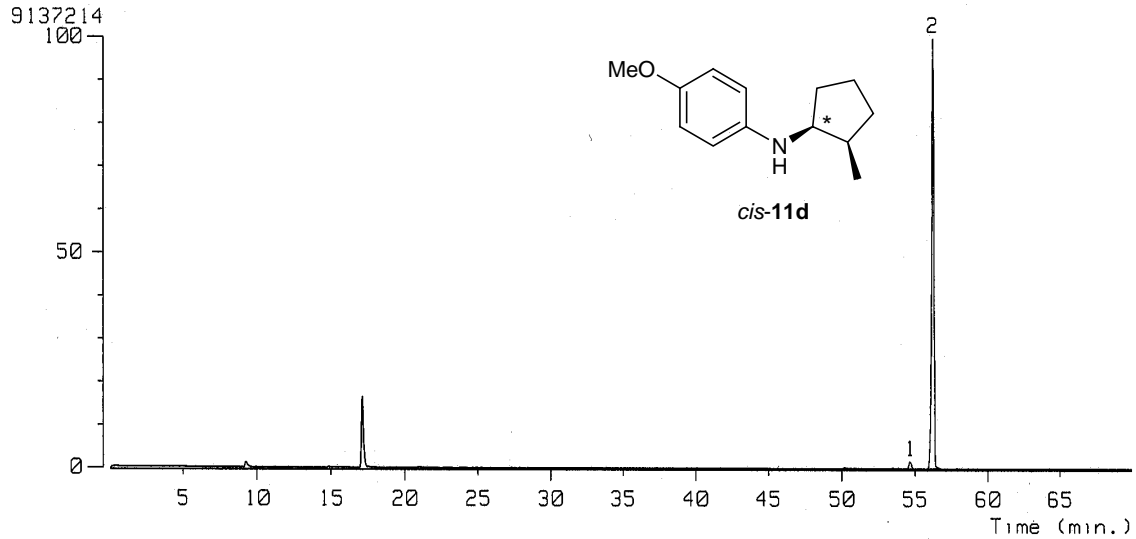
Data : Dr-Cabrera-Armando-878  
Sample: 2389 G Reacc 323 AX505HA

Date : 28-Nov-107 11:49

Note :

Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion

Ion Mode : EI+  
TIC Range : m/z 5 to 650



No.	RT [min]	Area	Area%	Height	Height%	Width [sec]	INTEG
1	54.66	181.96	2.02	14.44	1.63	11.83	BB
2	56.28	8829.38	97.98	871.36	98.37	9.51	BB

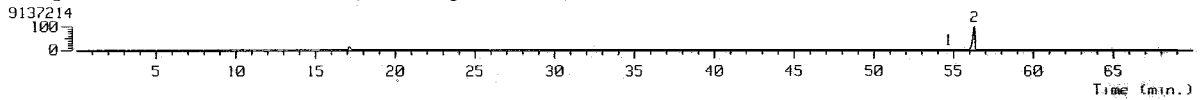
[ TIC ]

Data : Dr-Cabrera-Armando-878  
Sample: 2389 G Reacc 323 AX505HA  
Note :  
Inlet : GC  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 5 to 650

Date : 28-Nov-107 11:49

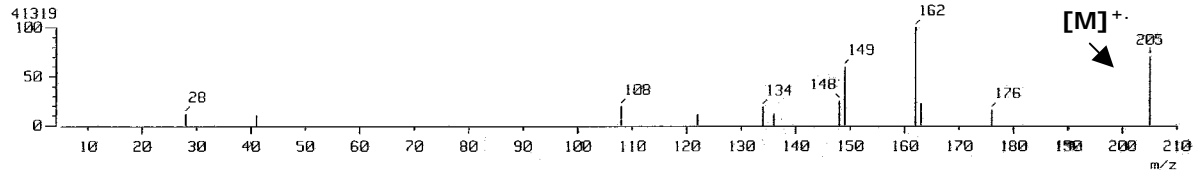
Ion Mode : EI+

Output RT Range : 0.00 to 69.99 min



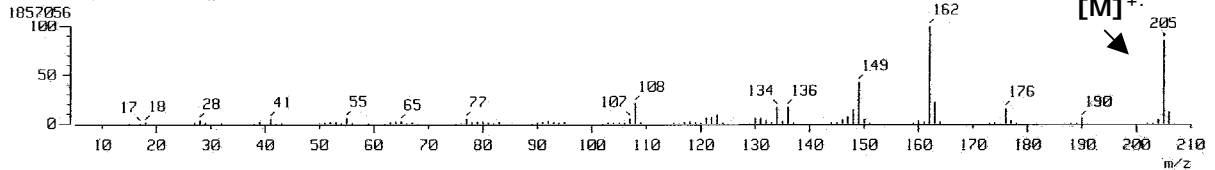
[ Mass Spectrum ]

RT : 54.66 min  
Scan# : 4100-4085-4121  
Ion Mode : EI+  
Int. : 3.94  
Temp : 0.0 deg.C



[ Mass Spectrum ]

RT : 56.28 min  
Scan# : 4222-4188-4266  
Ion Mode : EI+  
Int. : 177.10  
Temp : 0.0 deg.C

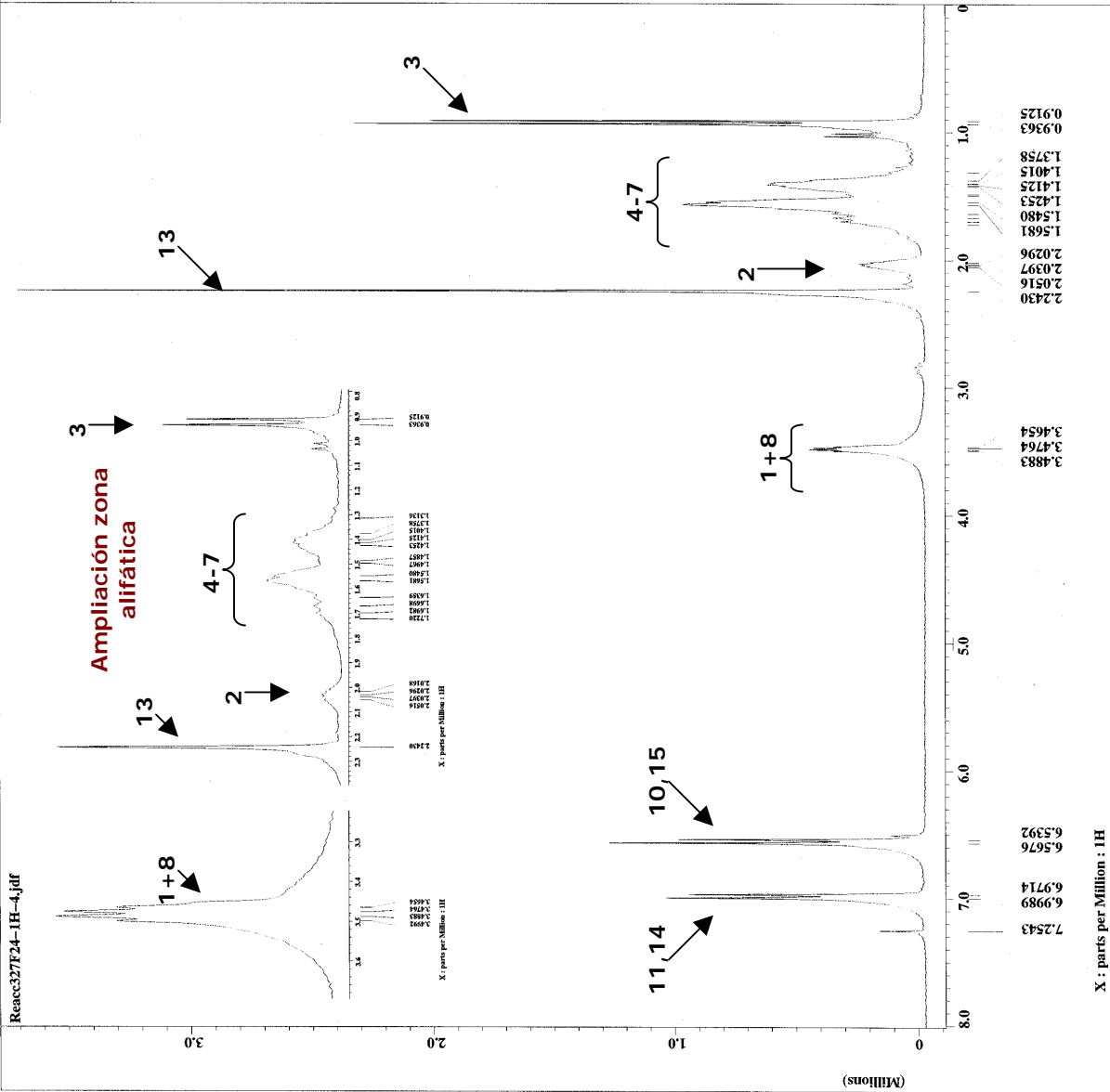
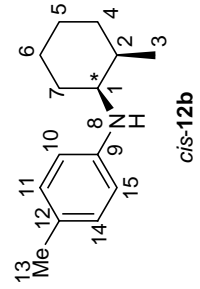


Anexo experimental D.38. Cromatograma de CG-EM del compuesto 11d quiral.



```

= Reacc327F24-IH-4.jdf
= Cabrera
= Single_pulse.exp
= CHLOROFORM-D
= 14-DEC-2007 18:16:05
= 19-DEC-2007 16:57:53
= 19-DEC-2007 16:59:30
= Single Pulse Experime
= 1D COMPLEX
= 16384
= 1H
= [ppm]
= X
= Decouple: 300
= DEPTA_NMR
= 7.0586013[F] (300 [MHZ]
= 3.6339712[fs]
= 1H
= 300.52965592 [MHZ]
= 5 [ppm]
= 16384
= 0
= 0.27518105 [Hz]
= 4.50856628 [MHZ]
= TRUE
= 1
= 32
= 32
= 9.5 [us]
= 3.6339712 [s]
= 45 [deg]
= 4.75 [us]
= 1 [s]
= Phase_preset
= 3 [us]
= Recvr_gain
= 19
= Relaxation_delay
= 1 [s]
= 1.3 [dc]
= 2 [us]
  
```



Anexo experimental D.39. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 12b.

Reacc327F24-1C-2.jdf



```

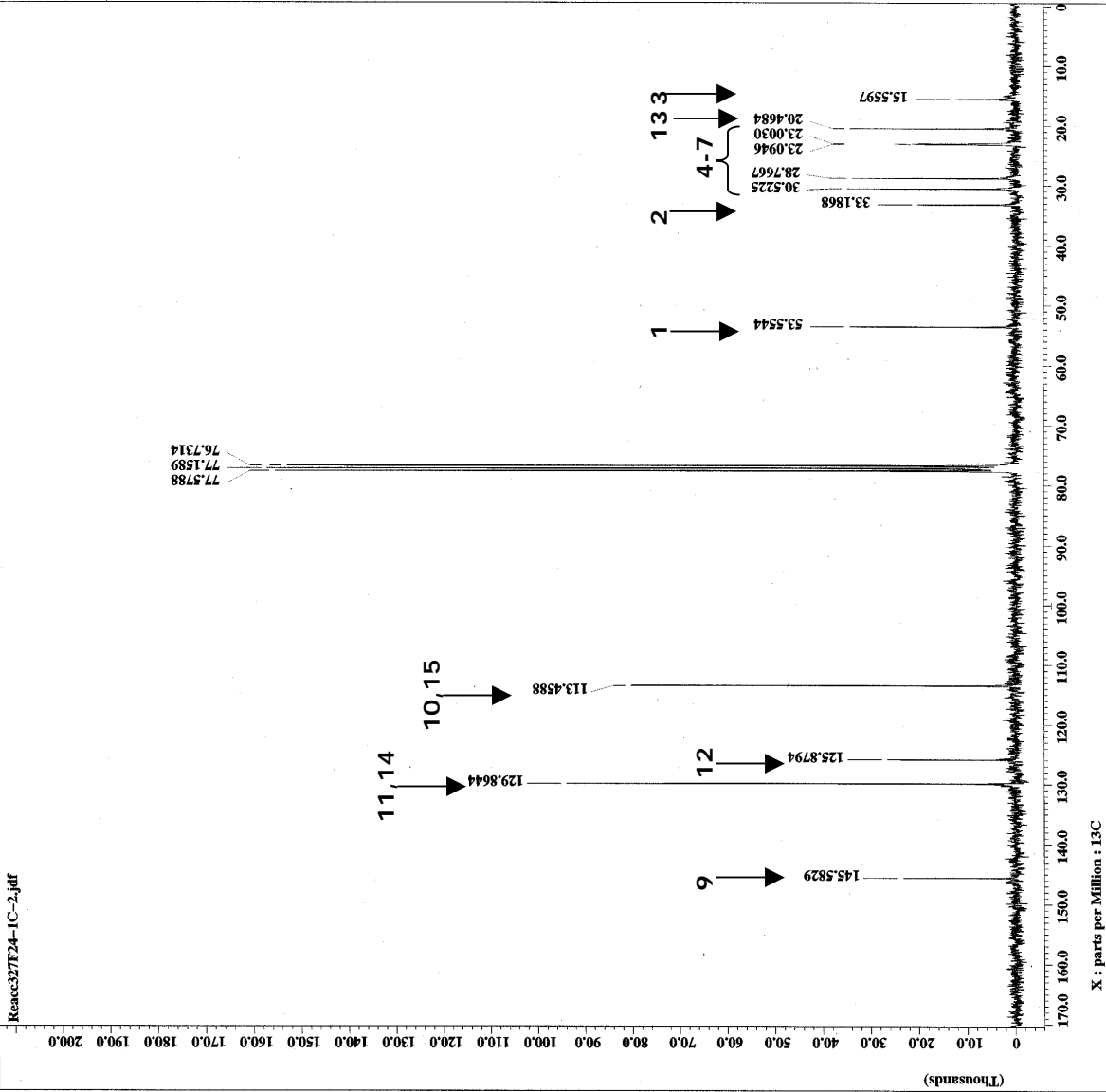
Filename = Reacc327F24-1C-2.jdf
Author = Cbceca
Experiment = Single_pulse_dec
Sample_id = Laura
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 15-DEC-2007 00:21:45
Revision_time = 20-DEC-2007 08:55:59
Current_time = 20-DEC-2007 09:00:07

Comment = Single Pulse with Bro
Data_format = 1D COMPLEX
Data_size = 86
Dim_1 = 13C
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = Eclipse+ 300
Spectrometer = DELTA_NMR

Field_strength = 7.0586013[T] (300[MHz]
X_acq_duration = 1.7334272[s]
X_domain = 13C
X_offset = 5623426[MHz]
X_point1 = 100[ppm]
X_point2 = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.57689184[Hz]
X_sweep = 18.90359168[MHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 300.52965952[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = TRUE
X_return = 8000
Total_scans = 8000

X_90_width = 11.3[us]
X_acq_time = 1.7334272[s]
X_angle = 30[deg]
X_pulse = 3.76666667[us]
Initial_wait = 1[s]
Phase_preset = 3[us]
Program = 1D
Relaxation_delay = 1[s]
Temp_get = 17.8[degC]
Unblank_time = 2[us]

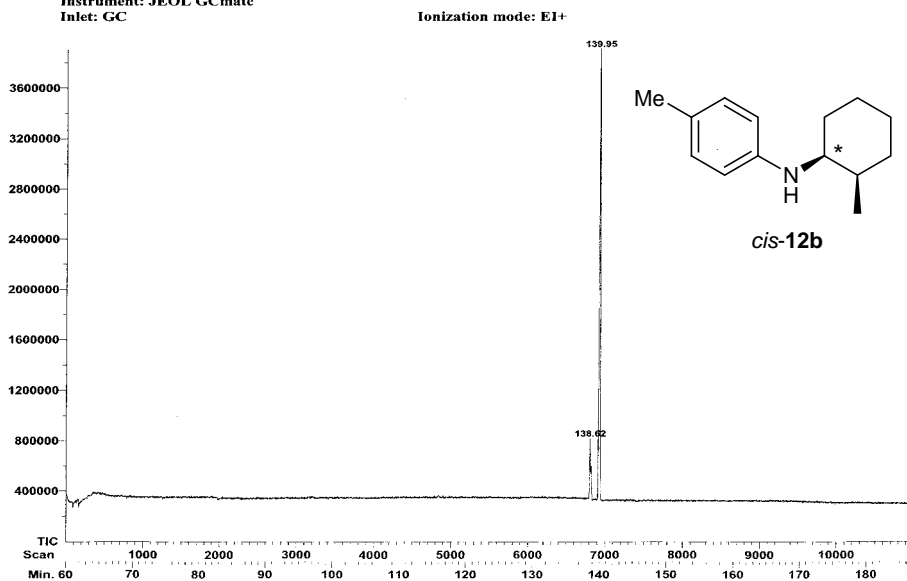
```



Anexo experimental D.40. Espectro de RMN - <sup>13</sup>C del compuesto 12b.

File: 1236-Reac327-2  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 06-02-2009 (Time Run: 08:50:34)



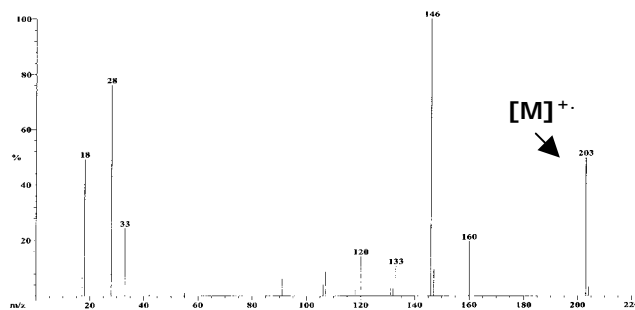
File: 1236-Reac327-2  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 06-02-2009 (Time Run: 08:50:34)

Ionization mode: EI+

Scan: 6805 R.T.: 138.62  
 Base: m/z 146; 5.1%FS TIC: 838064

#Ions: 19



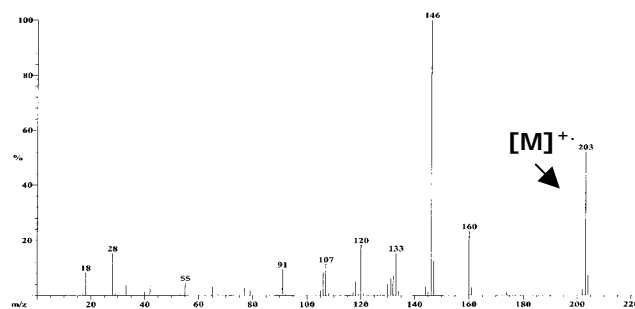
File: 1236-Reac327-2  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 06-02-2009 (Time Run: 08:50:34)

Ionization mode: EI+

Scan: 6921 R.T.: 139.95  
 Base: m/z 146; 27%FS TIC: 3925680

#Ions: 43

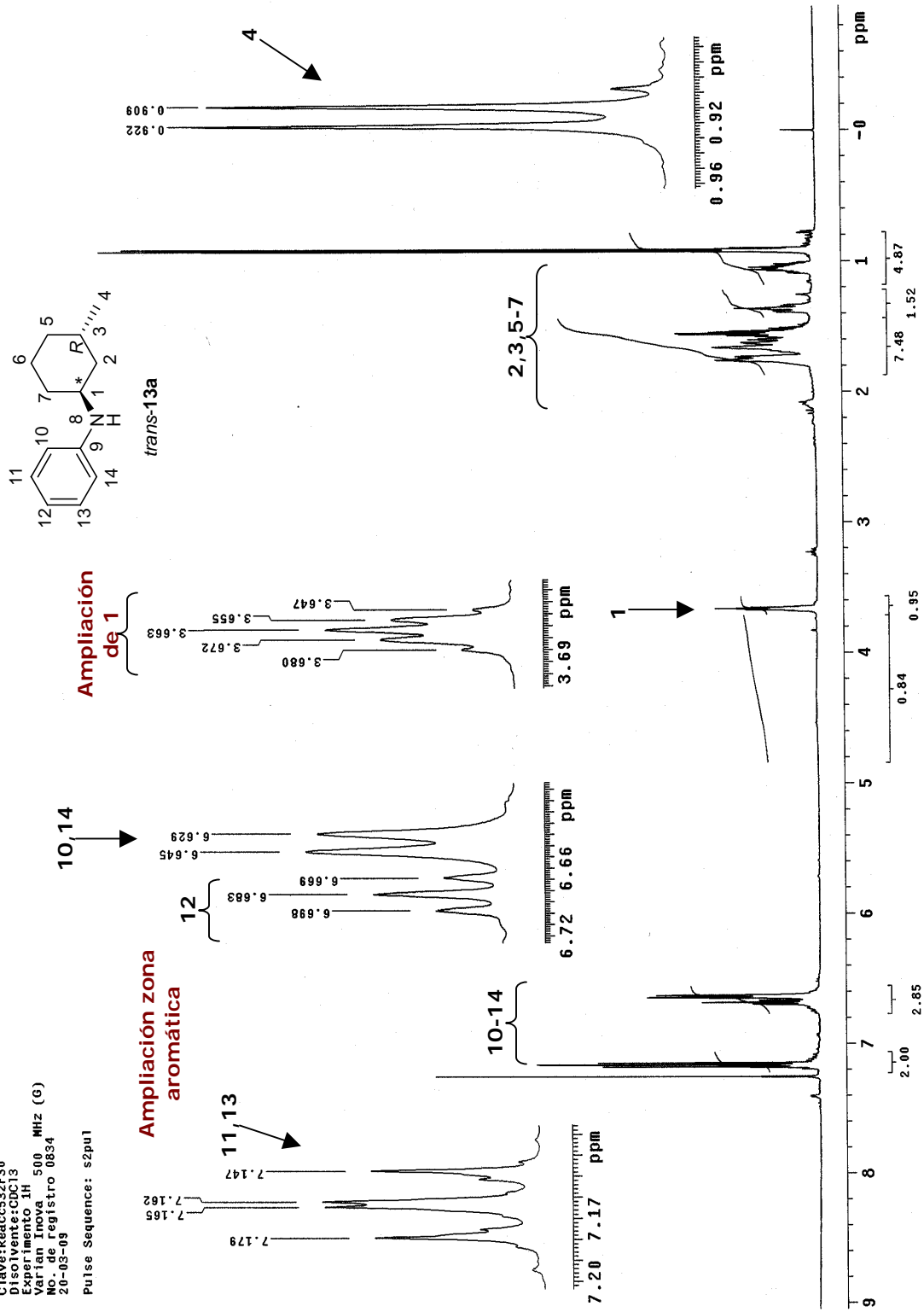


Peak Table

Peak Label	RIC	Scan Range	Baseline at	Total Area	Background	Peak Area
138.62	TIC	6793-6829	6784-6788	14388850	8469663	5919187
139.95	TIC	6905-6941	6895-6899	49880378	8273759	41606619

Anexo experimental D.41. Cromatograma de CG-EM del compuesto 12b quiral.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. A. Cabrera/Laura R. P  
 Clave:Reacc532F30  
 Disolvente:CDCl3  
 Experimento 1H  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de registro 0834  
 20-05-09  
 Pulse Sequence: s2pu1

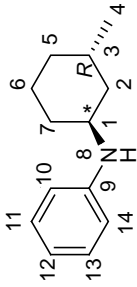


Anexo experimental D.42. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 13a.

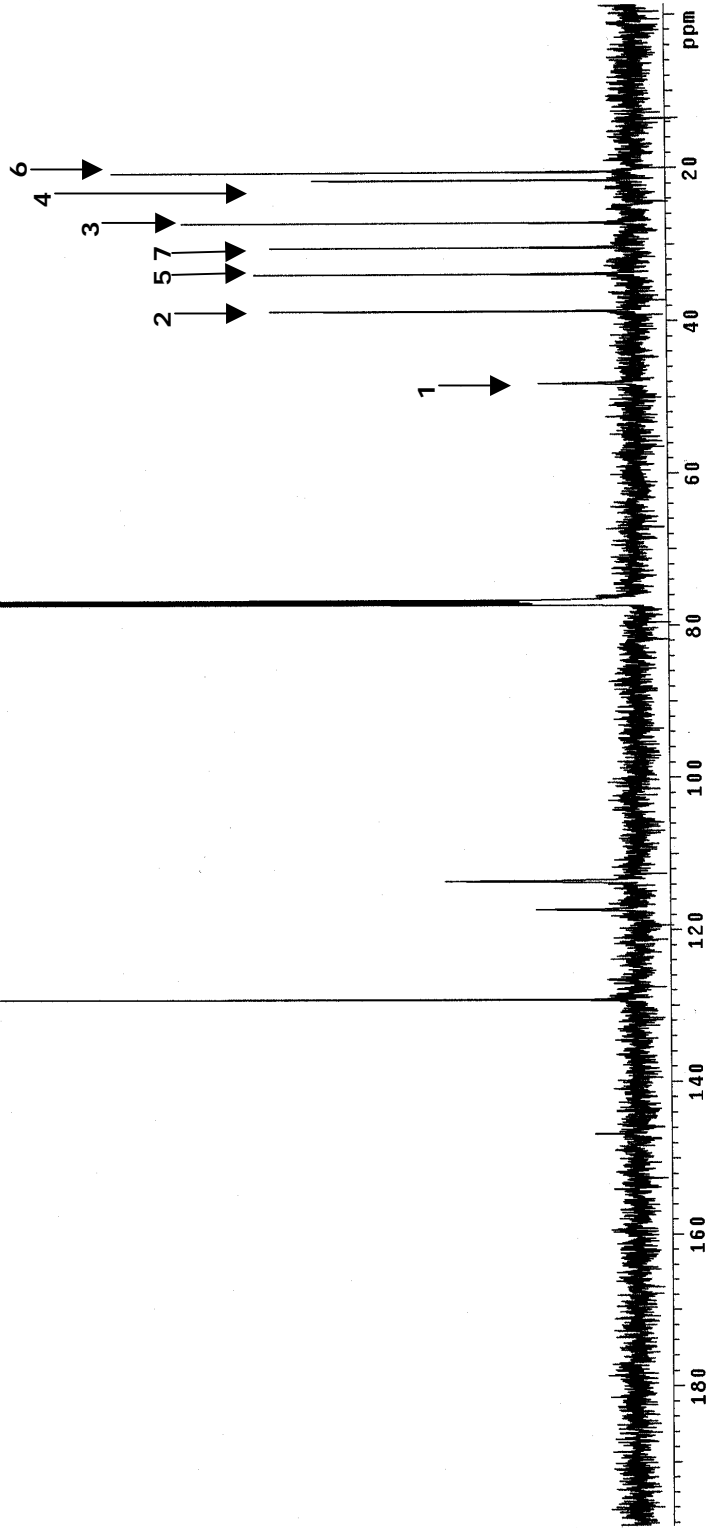
U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P.  
Clave: Reacc52F30  
Disolvente: CDCl3  
Experimento 13C  
Varian Inova 125 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1



trans-13a

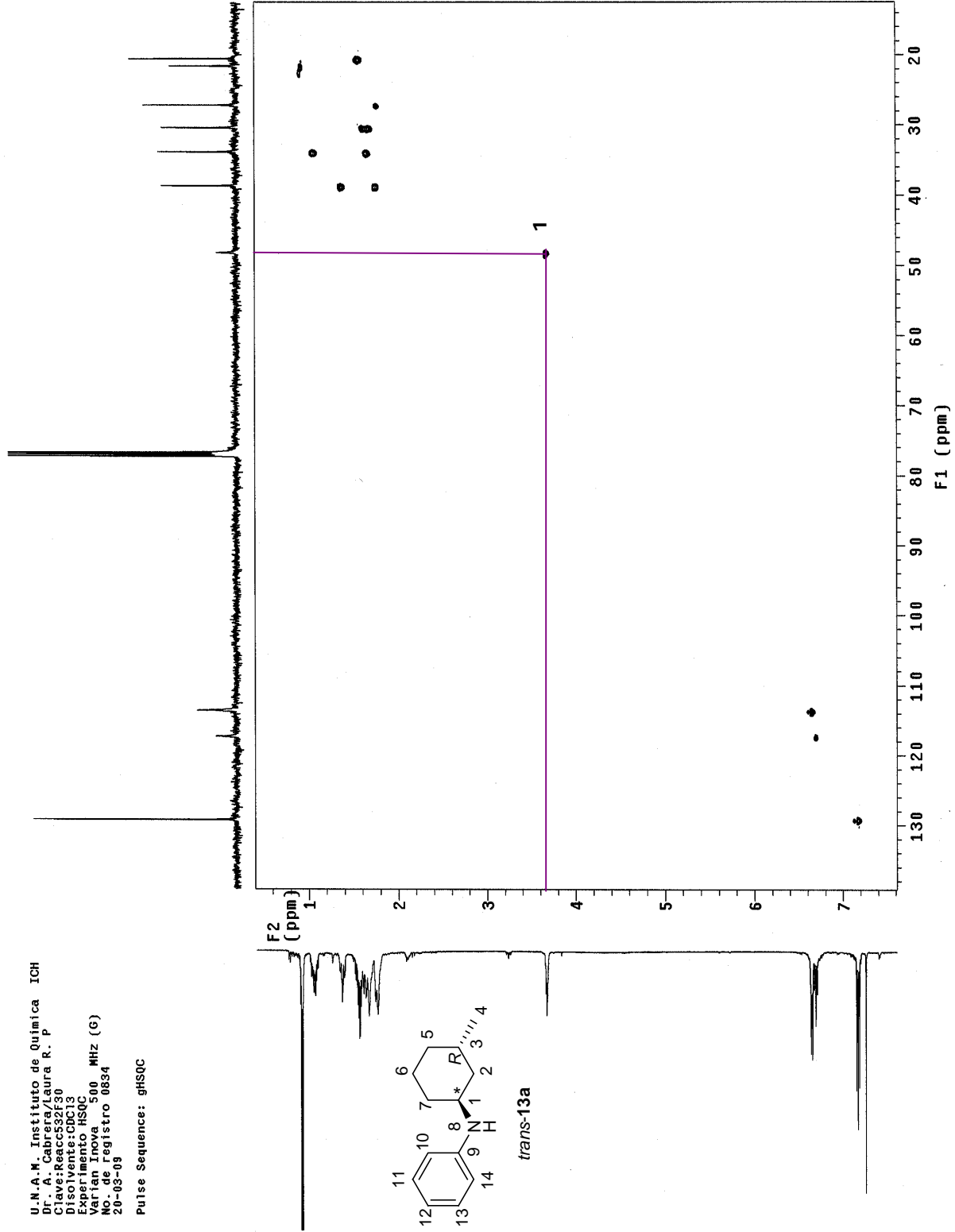


Anexo experimental D.43. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto 13a.



U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P  
Clave: Reacc532F30  
Disolvente: CDCl3  
Experimento HSQC  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

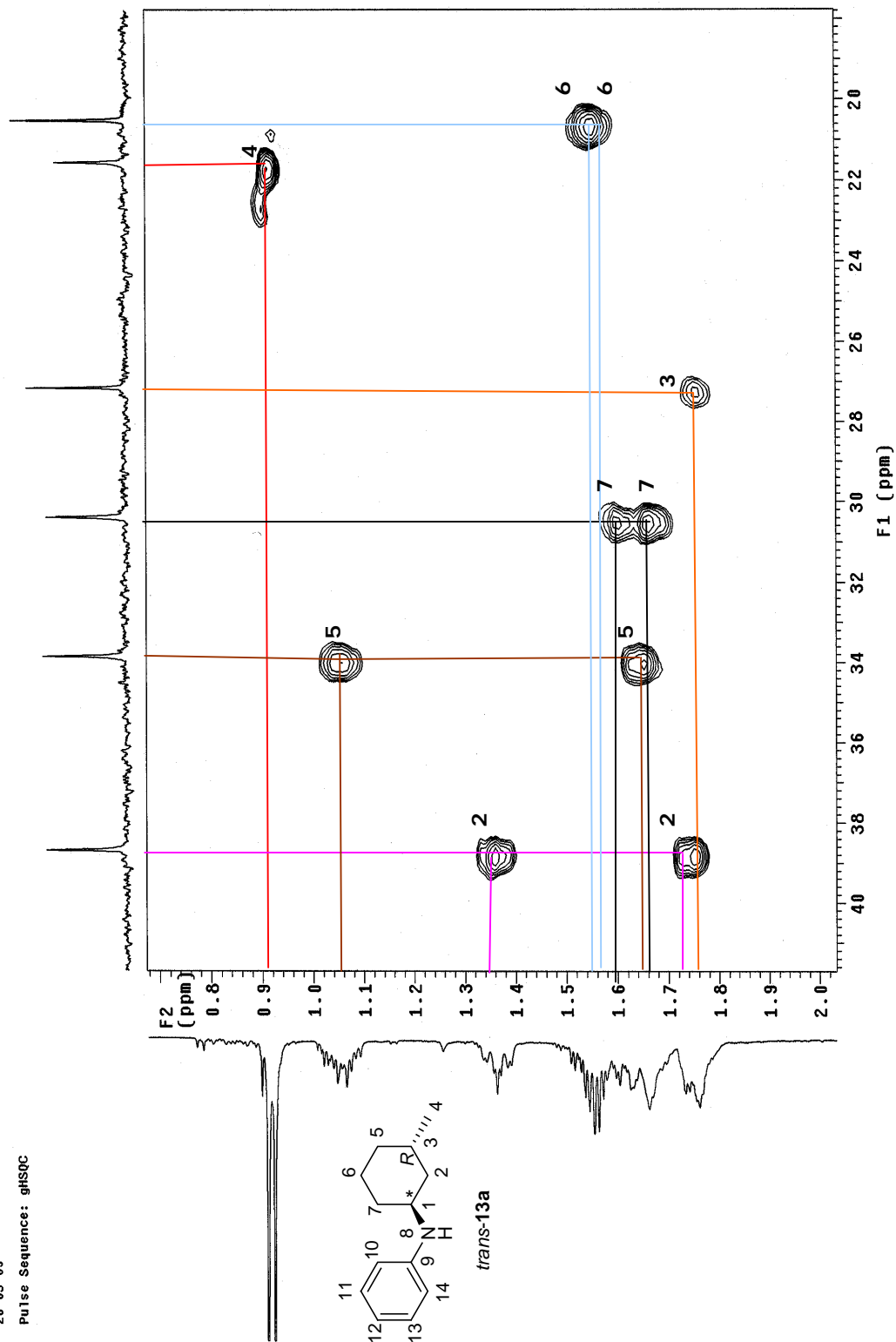
Pulse Sequence: gHSQC



Anexo experimental D.44. Espectro bidimensional HSQC del compuesto **13a** sin correlacionar más que el nuevo centro quiral.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P.  
Clave:Reacc52F30  
Disolvente:CDCl3  
Experimento HSQC  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

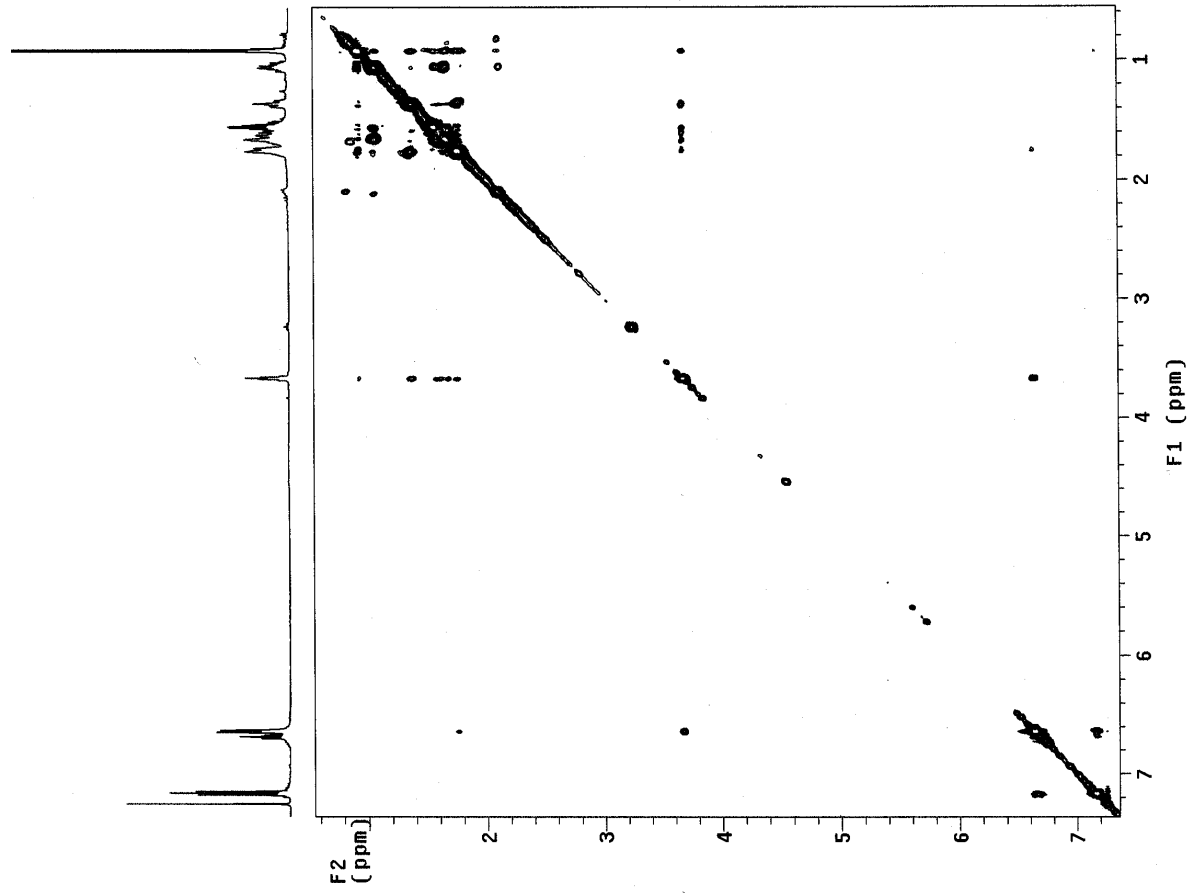
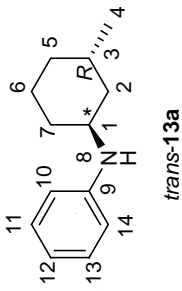
Pulse Sequence: gHSQC



Anexo experimental D.45. Ampliación del espectro bidimensional HSQC del compuesto 13a para diferenciar los metileno y metinos.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Cabrera/Laura R. P.  
Clave:Reacc532f30  
Disolvente:CDCl3  
Experimento NOESY  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

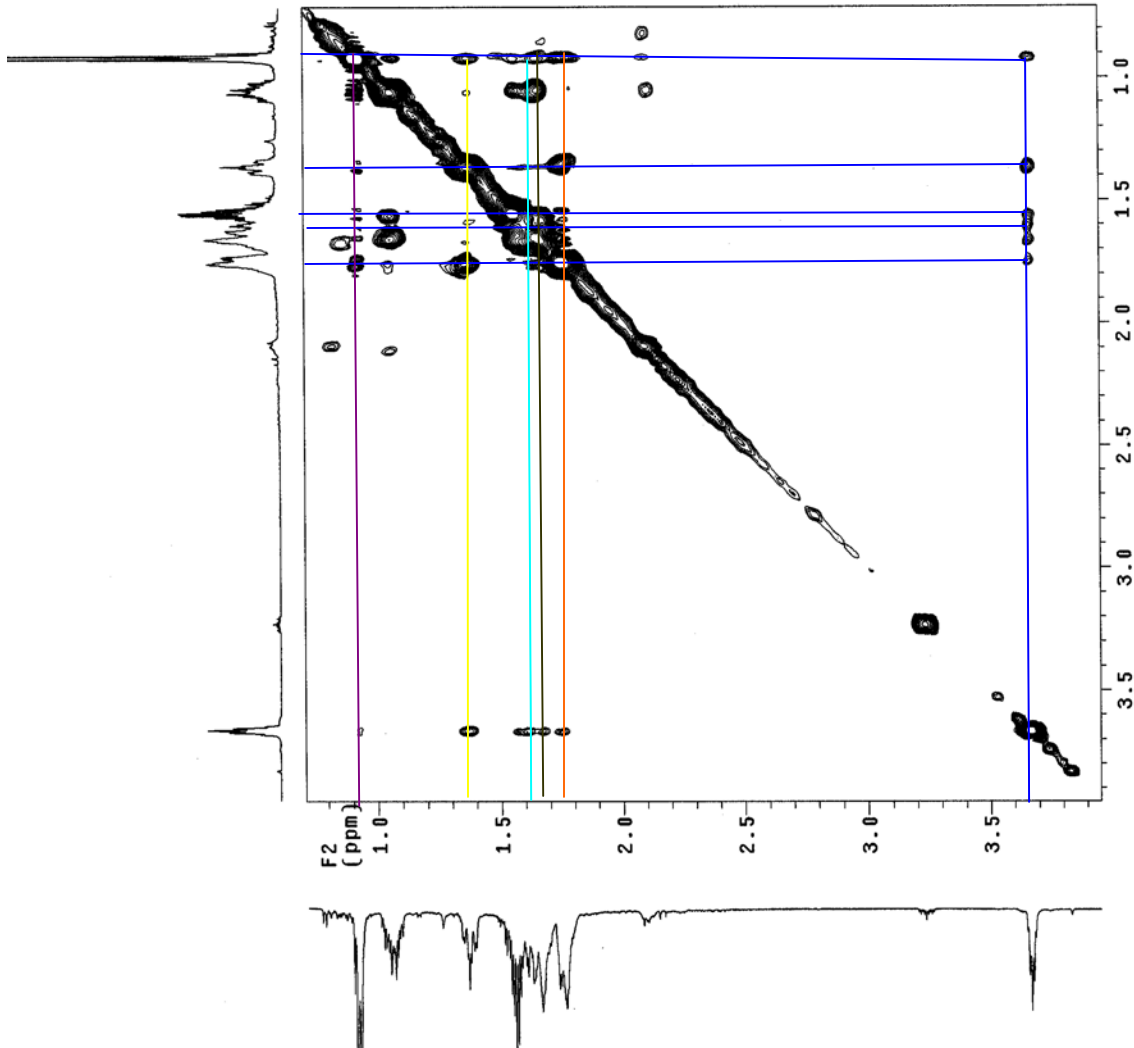
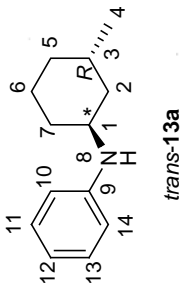
Pulse Sequence: noesy



Anexo experimental D.46. Espectro bidimensional NOESY del compuesto 13a sin líneas que correlacionen interacciones H-H.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. A. Calderín R. P.  
Clave: Reac532F30  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: NOESY  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0834  
20-03-09

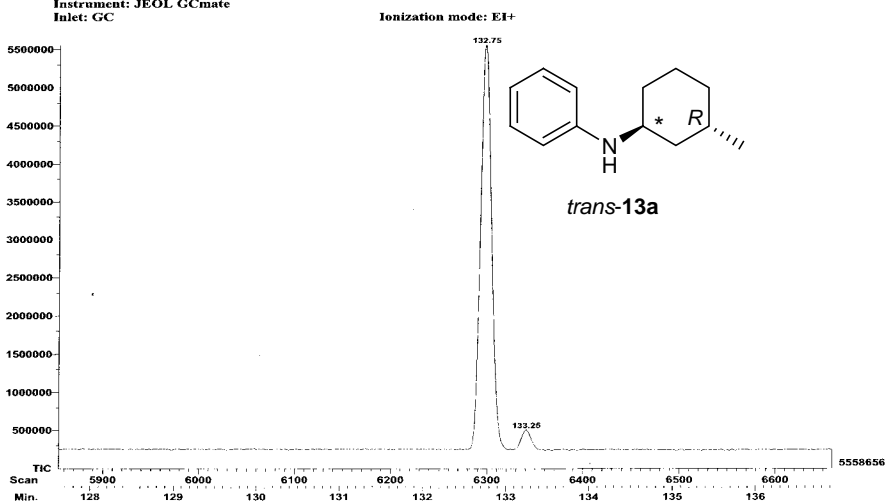
Pulse Sequence: noesy



Anexo experimental D.47. Ampliación del espectro bidimensional NOESY del compuesto 13a (zona alifática).

File: REACC 532  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 05-26-2009 (Time Run: 13:24:55)

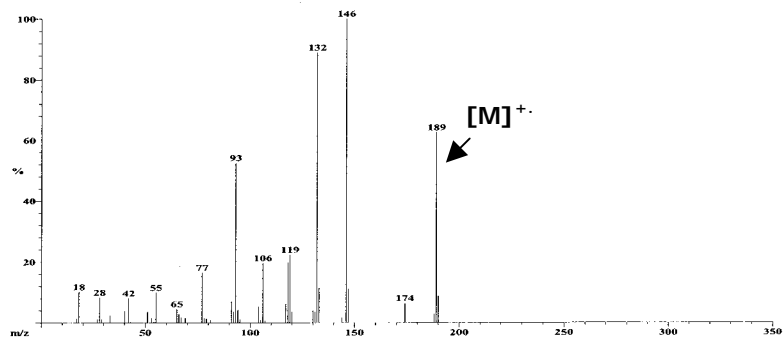


File: REACC 532  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 05-26-2009 (Time Run: 13:24:55)

Scan: 6298 R.T.: 132.75  
 Base: m/z 146; 25%FS TIC: 5622400

#Ions: 48

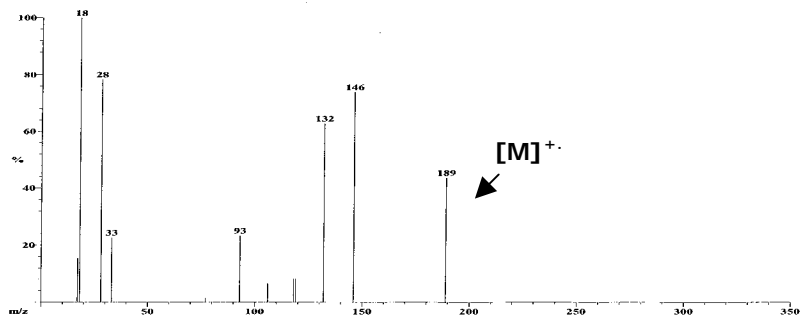


File: REACC 532  
 Sample: Dr-Cabrera  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: GC

Date Run: 05-26-2009 (Time Run: 13:24:55)

Scan: 6341 R.T.: 133.25  
 Base: m/z 18; 2.7%FS TIC: 496576

#Ions: 12



Peak Table

Peak Label	RIC	Scan Range	Baseline at	Total Area	Background	Peak Area
132.75	TIC	6286-6310	6274-6278	51692778	4175630	47517148
133.25	TIC	6329-6353	6360-6364	6197332	4020182	2177150

Anexo experimental D.48. Cromatograma de CG-EM del compuesto 13a quiral.

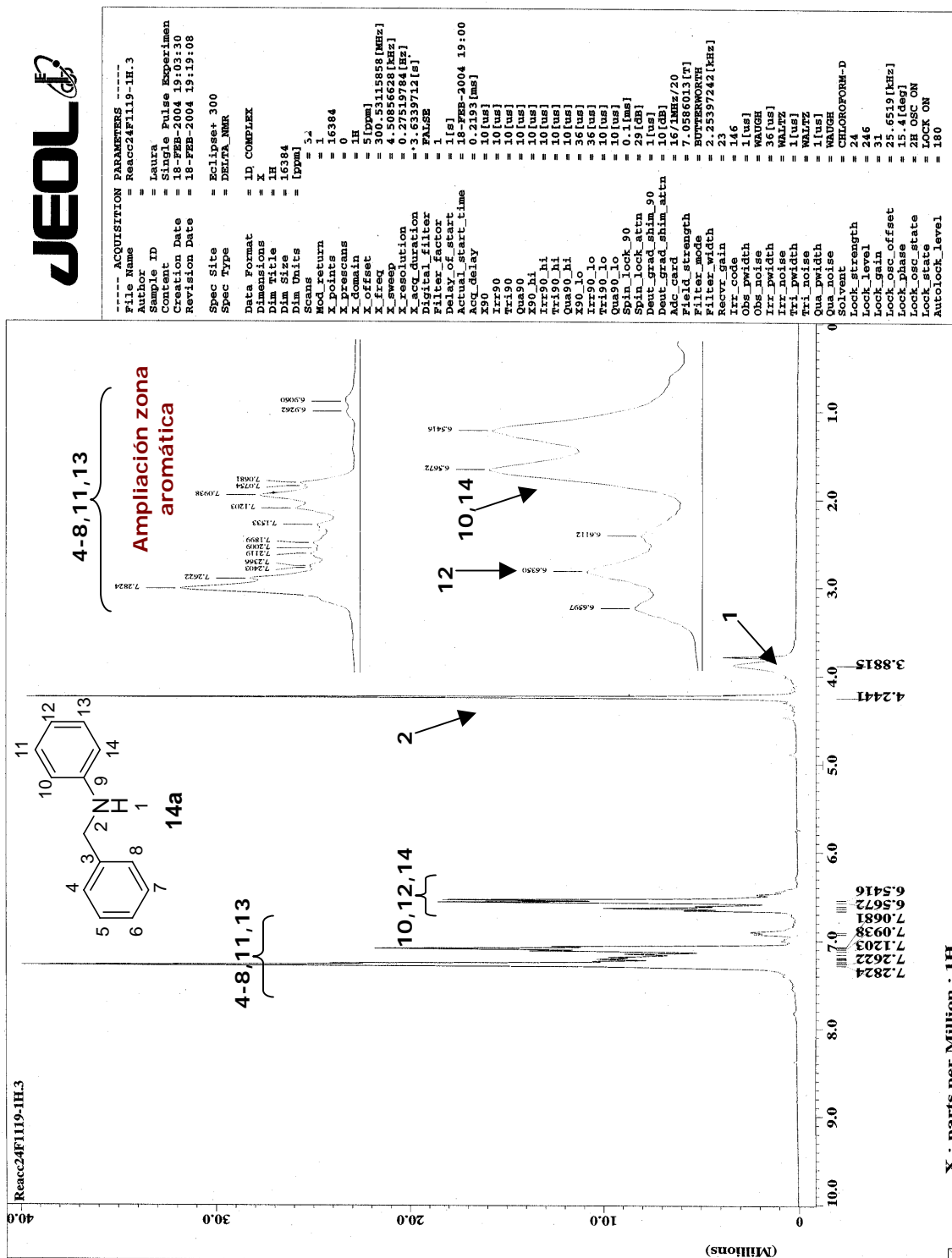
# **ANEXO EXPERIMENTAL E.**

ESPECTROS REPRESENTATIVOS DEL CAPITULO  
VII.

**MISCELANEA: BASES PARA AMINACION  
REDUCTIVA DIRECTA DE ARILALDEHIDOS Y  
ARILCETONAS PROQUIRALES CON EL  
SISTEMA  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$ .**

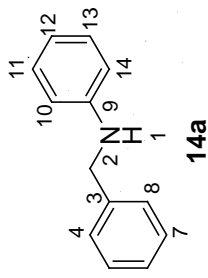
Compuesto 14a.....	AE-111
Compuesto 15g.....	AE-113
Compuesto 16d.....	AE-115

I. Espectros de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de dos arilaminas obtenidas por el sistema de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/*(rac)*-BINAP.

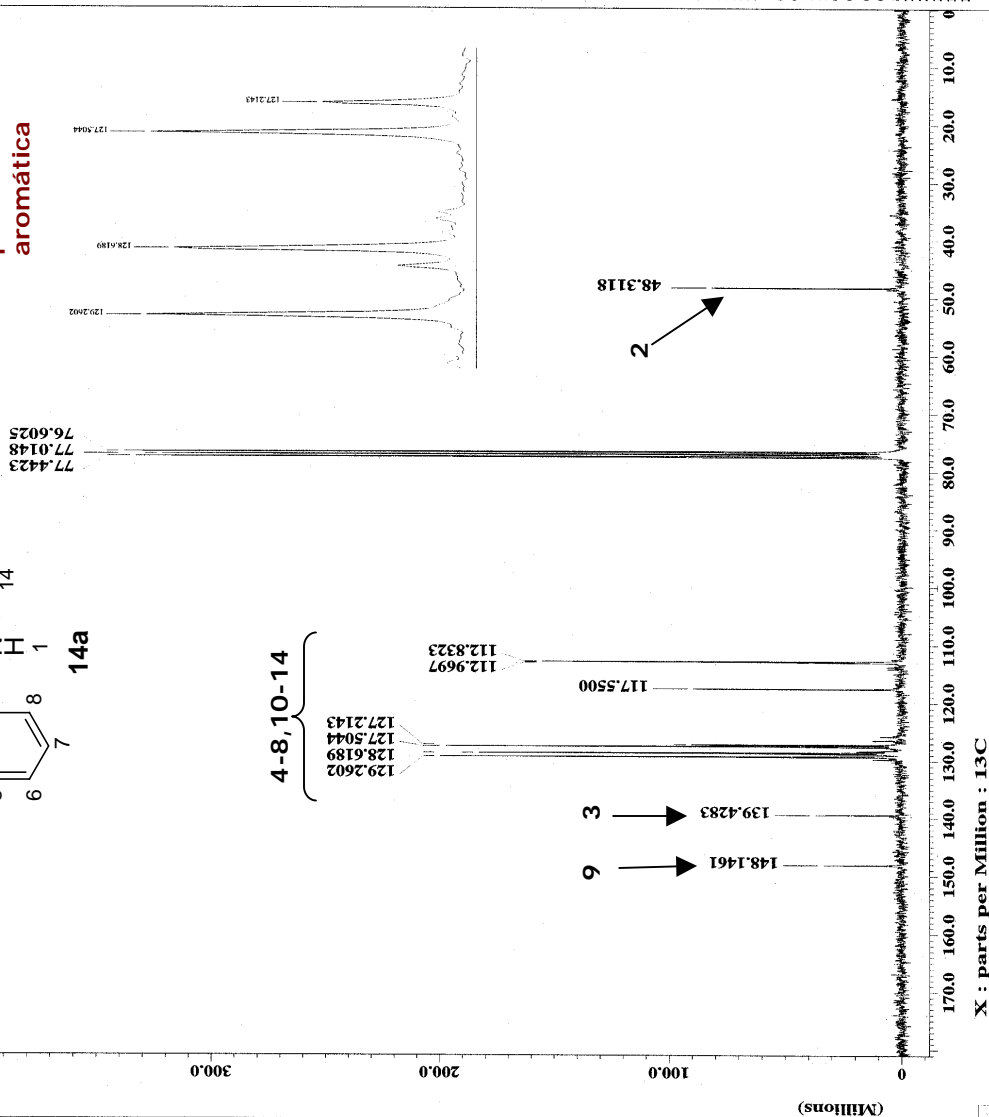


Anexo experimental E. 1. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 14a.

Reacc24F1119-1C.3



**Ampliación zona aromática**



```

----- ACQUISITION PARAMETERS -----
File Name      = Reacc24F1119-1C.3
Author        = Laura
Sample ID     = Single Pulse with Broa
Content       = 18-FEB-2004 19:59:37
Creation Date = 18-FEB-2004 19:59:37
Revision Date = 19-FEB-2004 07:30:11
Spec Site     = Eclipse+ 300
Spec Type     = DELTA_NMR

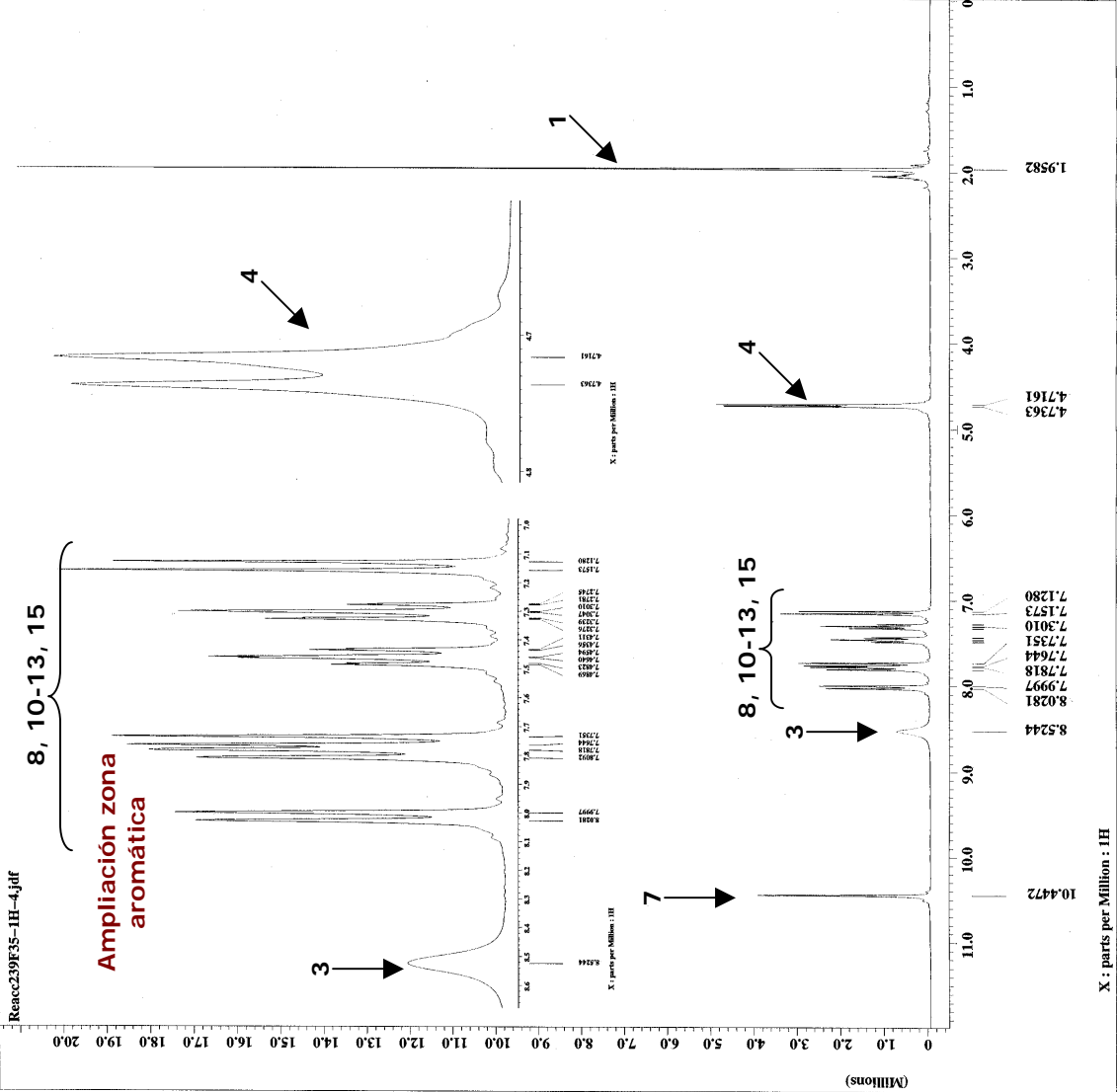
Data Format    = 1D COMPLEX
Dimensions   = X
Dim Title    = 13C
Dim Size     = 16384
Dim Units    = [ppm] 2000
Scan#        = 1
Mod return   = 16384
X_points     = 0
X_domain    = 13C
X_offset    = 100 [ppm]
X_freq      = 125.76184 [MHz]
X_resolution = 1.1538541 [Hz]
X_domain    = 1H
Irr_offset   = 5.0 [ppm]
Irr_freq    = 300.53115858 [MHz]
x_acq_duration = 0.8667136 [s]
Digital_filter = FALSE
Filter_factor = 1 [us]
Filter_time  = 18-FEB-2004 19:03
Actual_start_time = 50.8 [us]
X90         = 12.8 [us]
Irr90      = 10 [us]
Qua90     = 10 [us]
X90_hi    = 10 [us]
X90_lo    = 10 [us]
Qua90_hi  = 10 [us]
Qua90_lo  = 10 [us]
Irr90_lo  = 43 [us]
Irr90_lo  = 36 [us]
Qua90_lo  = 10 [us]
Spin_lock_90 = 0.1 [ms]
Spin_lock_skin_90 = 1 [us]
Deut_grad_skin_attn = 10 [dB]
ADC_card_strength = 16/1MHz/20
Field_strength = 7.0586013 [T]
Filter_mode   = BUTTERWORTH
Filter_width  = 9.4460228 [kHz]
Recvr_gain    = 30
Irr_code      = 146
Obs_noise    = WALTZ
Obs_noise    = WALTZ
Obs_noise    = WALTZ
Irr_noise    = WALTZ
Tri_noise    = WALTZ
Tri_noise    = WALTZ
Qua_noise    = WALTZ
Solvent      = CHLOROFORM-D
Lock_strength = 246
Lock_gain    = 31
Lock_offset  = 25.6519 [kHz]
Lock_esc_offset = 15.4 [deg]
Lock_phase   =
    
```

Anexo experimental E.2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 14a.





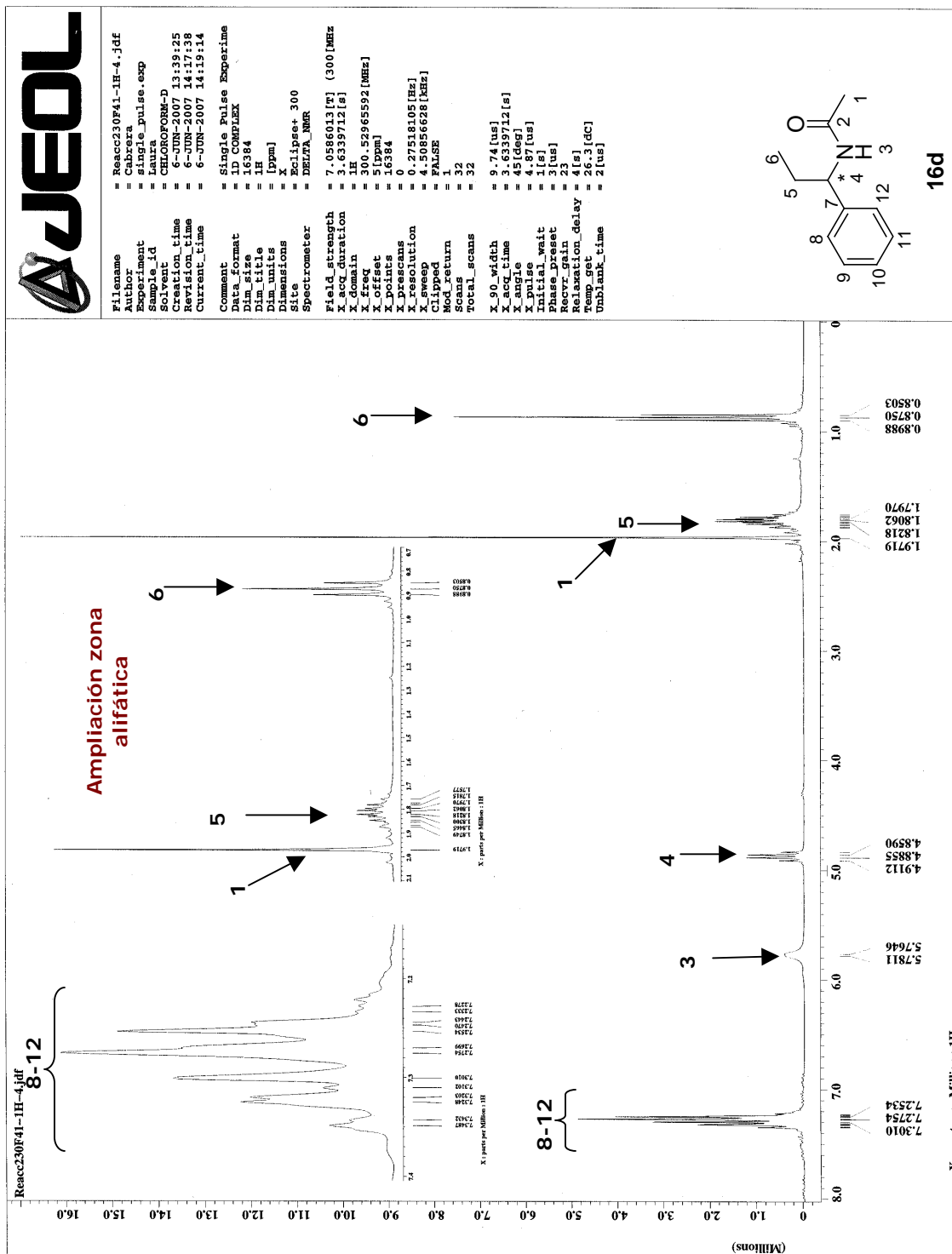
Reacc239F35-1H-4.jdf  
Filename = Reacc239F35-1H-4.jdf  
Author = Cabrera  
Experiment = single\_pulse.exp  
Sample\_id = laura  
Solvent = ACETONE-D6  
ACQTIME = 28-JUN-2007 09:44:43  
COLLECT = 28-JUN-2007 10:18:59  
Revision\_time = 28-JUN-2007 10:22:02  
Current\_time =  
Comment = Single Pulse Experiment  
Data\_format = ID COMPLEX  
Data\_size = 16384  
Data\_title = 1H  
Dimensions = X  
Site = Eclipse+ 300  
Spectrometer = DELTA\_NMR  
Field\_strength = 7.0586013 [T] (300 [MHZ])  
X\_acq\_duration = 3.6339712 [s]  
X\_channel = 1H  
X\_center = 300.52965592 [MHZ]  
X\_offset = 5 [ppm]  
X\_points = 16384  
X\_prescans = 0  
X\_resolution = 0.27518105 [HZ]  
X\_resolution = 4.50856628 [MHZ]  
X\_sweep = FALSE  
X\_flipped =  
Magnetic\_return = 32  
Total\_scans = 32  
X\_90\_width = 9.74 [us]  
X\_acq\_time = 3.6339712 [s]  
X\_angle = 45 [deg]  
X\_pulse\_wait = 1 [s]  
X\_wait = 1 [s]  
X\_wait = 1 [s]  
X\_wait = 1 [s]  
Phase\_preset = 3 [us]  
Recvr\_gain = 20  
Relaxation\_delay = 4 [s]  
Temp\_get = 21.3 [dc]  
Unblank\_time = 2 [us]



Anexo experimental E.3. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 15g.



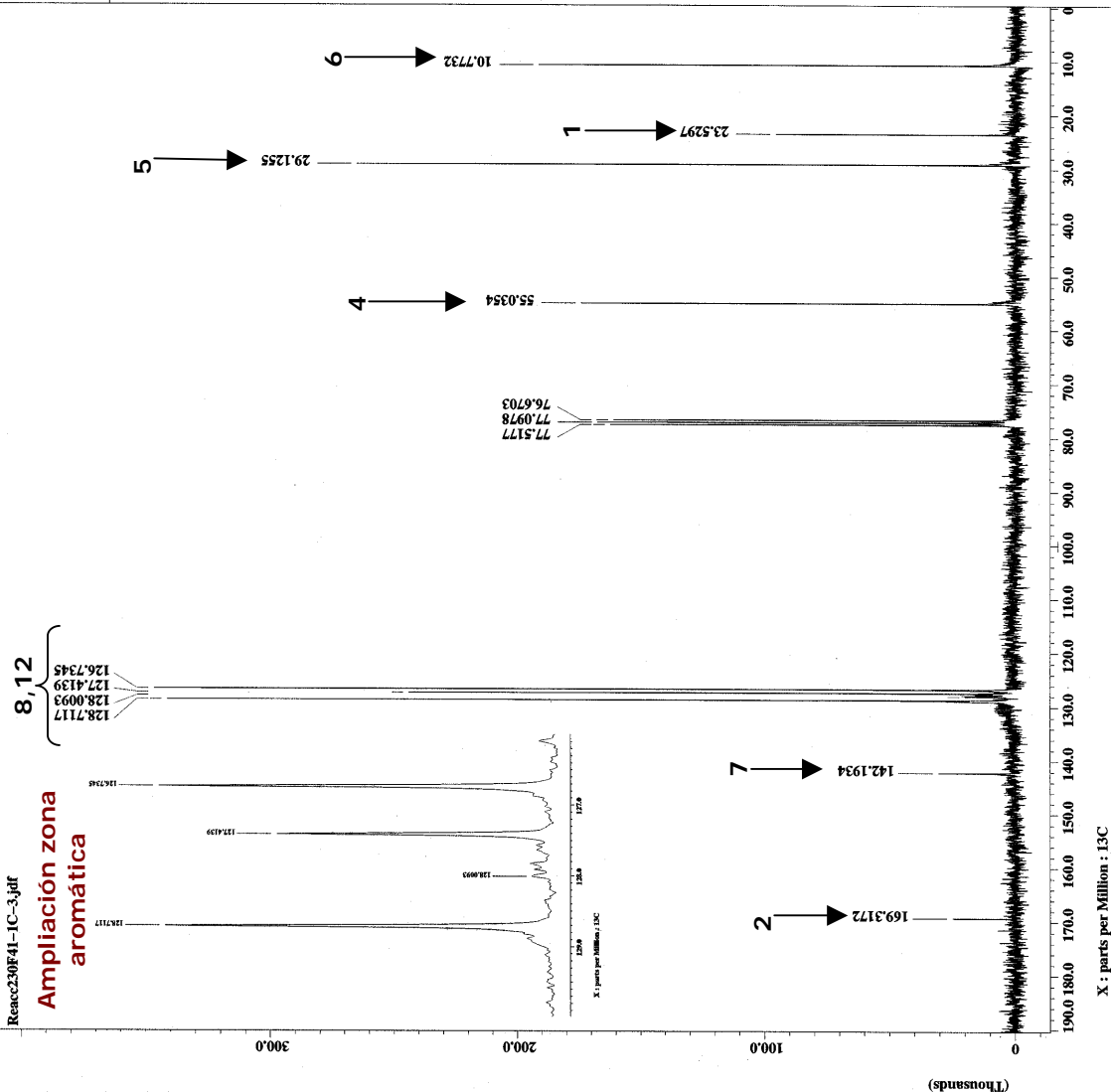
## II. RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y HPLC de una arilamina quiral obtenida por el sistema de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/*(R)*-BINAP.



Anexo experimental E.5. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 16d.

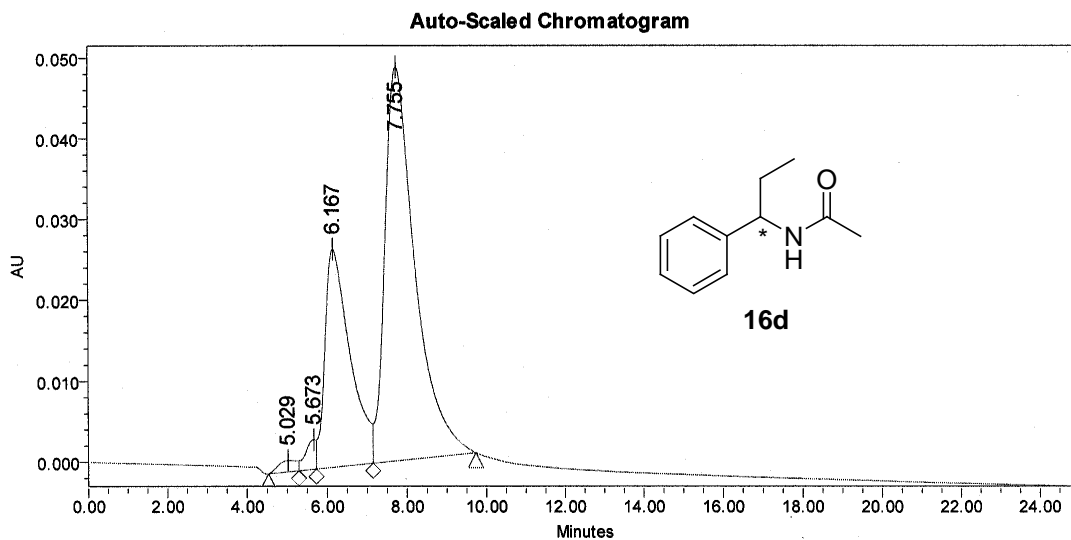


Reacc230F41-1C-3.jdf  
 Author = Cabrera  
 Experiment = single\_pulse\_desc  
 Sample\_id = Laura  
 Solvent = CHLOROFORM-D  
 Creation\_time = 6-JUN-2007 15:00:42  
 Revision\_time = JUN-2007 15:31:41  
 Current\_time = 6-JUN-2007 15:32:32  
 Comment = Single Pulse with Bro  
 Data\_format = ID COMPLEX  
 Dim\_size = 32768  
 Dim\_title = 13C  
 Dim\_units = [ppm]  
 Dimensions =  
 Site =  
 Site\_numbers =  
 Site\_names =  
 Spectrometer = DELTA\_NMR  
 Field\_strength = 7.0586013[F] (300[Mhz]  
 X\_acq\_duration = 1.7334272[s]  
 X\_domain =  
 X\_freq = 101.6263426[Mhz]  
 X\_offset =  
 X\_points = 32768  
 X\_prescans = 4  
 X\_resolution = 0.57689184[Hz]  
 X\_sweep = 18.90359168[Mhz]  
 Irr\_domain =  
 Irr\_freq = 50.5295592[Mhz]  
 Irr\_offset =  
 Clipped = FALSE  
 Mod\_return = 1  
 Total\_scans = 1660  
 X\_90\_width = 31[us]  
 X\_90\_time = 3.7334272[s]  
 X\_angle = 30[deg]  
 X\_pulse = 10.33333333[us]  
 Initial\_wait = 1[s]  
 Phase\_preset = 3[us]  
 Recvr\_gain = 30  
 Relaxation\_delay = 5[s]  
 Recycle\_delay = 2[s]  
 T1\_rho\_time = 2[us]  
 T1\_rho\_time = 2[us]



Anexo experimental E.6. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 16d.

**Instituto de Química UNAM**  
**Laboratorio de Cromatografía**



**Peak Results**

Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	5.029	45145	1.17	BV
2	5.673	67192	1.74	VV
3	6.167	1178944	30.56	VV
4	7.755	2567074	66.53	VB

$ee = 37.02$

**Anexo experimental E.7. HPLC del compuesto 16d quiral.**

# **PUBLICACION**

# Stable Preformed Chiral Palladium Catalysts for the One-Pot Asymmetric Reductive Amination of Ketones

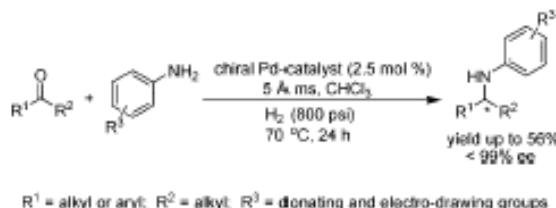
Laura Rubio-Pérez,<sup>\*</sup> F. Javier Pérez-Flores, Pankaj Sharma, Luis Velasco, and Armando Cabrera

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México, 04510, D. F., México

laurarpz@correo.unam.mx

Received October 8, 2008

## ABSTRACT



The application of air stable preformed [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub>, [(*S*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub>, [(*R*)-Tol-BINAP]PdBr<sub>2</sub>, and [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub> complexes in the one-pot asymmetric reductive amination of various carbonyl compounds, leading to chiral amines in very good yields with high enantioselectivities (<99% ee), is reported.

Chiral amines are key compounds in pharmaceutical, agrochemical, and materials industries.<sup>1</sup> Lower aliphatic amines are used as organic intermediates for the synthesis of bactericides, drugs, herbicides, rubber accelerators, corrosion inhibitors, and surface-active agents.<sup>2,3</sup> Their formation drives the development of efficient methods as catalytic asymmetric reactions. Some of the past studies in this field have focused on the enantioselective reduction of a C–N double bond, using a variety of chiral Pd, Ti, Rh, and Ir complexes.<sup>4,5</sup> Recently, the direct reductive amination (DRA) of ketones/

aldehydes with amines is an elegant and powerful tool used for the syntheses of structurally diverse amines in modern organic chemistry; the advantage of this reaction is that there is no need to isolate intermediate imines.<sup>6</sup> A few preliminary studies on selected asymmetric reductive aminations of

(1) (a) Main, B. G.; Tucker, H. In *Medicinal Chemistry*, 2nd ed.; Genellin, C. R., Roberts, S. M., Eds.; Academic Press: New York, 1993; p187. (b) Gröger, H.; May, O.; Werner, H.; Menzel, A.; Altenbuchner, J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 666. (c) Chen, B.; Dingerdissen, U.; Krauter, J. G. E.; Rotgerink, G. J. L.; Möbus, K.; Ostgard, D. J.; Panster, P.; Riermeier, T. H.; Seebald, S.; Tacke, T.; Trauthwein, H. *Appl. Catal., A* **2005**, *280*, 17.

(2) (a) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **2002**, 1365. (b) Henkel, T.; Brumli, R. M.; Mueller, H.; Reichert, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *38*, 643. (c) Bhanushali, M.; Nandurkar, N. S.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1273.

(3) Sharp, D. B. In *Herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of Action*; Kearney, P. C., Kaufman, D. D., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1988; Chapter 7.

(4) For a general review of the reduction of imines, see: (a) Vilaivan, T.; Bhanthumvayin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (c) Cho, B. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621.

(5) For reduction of imines catalyzed by Ti, Ru, Rh, Ir, and Pd, see: (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703. (b) Verdagner, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784. (c) Hanson, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713. (d) Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089. (e) Moesner, C.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7564. (f) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Río, D. D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (g) Guiu, E.; Aghmiz, M.; Diaz, Y.; Claver, C.; Meseguer, B.; Militzer, C.; Castillón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 627. (h) Iwada, N.; Yoshida, K.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289. (i) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. (j) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. E. *Chem.–Eur. J.* **2002**, *8*, 2955. (k) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195. (l) Abe, H.; Ammi, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313. (6) Hutchins, R. O.; Hutchins, M. K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8, p 25.

ketones, giving chiral branched amines in an enantioface-differentiating process have been reported.<sup>7,8</sup> Blaser et al. have presented the first example of asymmetric direct reductive amination using Ir–Xylphos complex as catalyst.<sup>9</sup> In other reports, organocatalytic<sup>10</sup> and hydrogen transfer<sup>11</sup> approaches were used. Hence, there is a continuing need for convenient methods for the synthesis of chiral amines from ketones. On the other hand, chiral palladium diphosphosine complexes have been employed as catalysts for many organic syntheses.<sup>12</sup> Changes in the geometry of diphosphine ligands, steric and electronic factors, may lead to drastic variations on the reactivity and stereocontrol.

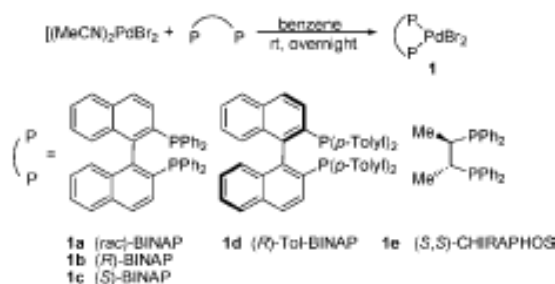
In our research on the carbonylation of imines, we found an interesting competitive reduction process. Here we wish to present the novel use of preformed air stable chiral palladium catalysts in the asymmetric reductive amination of a series of alkyl, cycloaliphatic, and aromatic carbonyl compounds with aniline derivatives, using molecular sieves<sup>13</sup> and hydrogen pressure to synthesize chiral secondary amines. These results appear to be the first report on the application of these complexes in the one-pot reductive amination reactions of carbonyl compounds. Here we also report, the X-ray structures of [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub> and [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub>.

Scheme 1 illustrates the different preformed chiral (diphosphine) palladium(II) dibromide complexes employed in this study. These were prepared by the reaction of (MeCN)<sub>2</sub>PdBr<sub>2</sub> with the corresponding diphosphine ligands in benzene.

In our initial practice, the asymmetric reductive amination of compound **2a** with **3a** was tested in the presence of the chiral palladium catalysts in CHCl<sub>3</sub> solvent at 70 °C for 24 h (Table 1). Both **1b** and **1d** are good catalysts, as they produce high enantioselectivities (76 and 77% ee respectively). The best yield is obtained when complex **1b** is used (81%). However, the reaction catalyzed by **1e**, is less active than **1b** or **1d** yielding 45% of product with 14% ee.

The X-ray structures of [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub> (**1b**) and [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub> (**1e**) complexes are shown in Figures

### Scheme 1. Synthesis of Chiral Pd-Catalysts



1 and 2, respectively. Palladium has a distorted square planar geometry in both complexes. The P–Pd–P bite angle of the (*R*)-BINAP ligand (92.58(5)°) in **1b** is similar to analogous

Table 1. Asymmetric Reductive Amination of **2a**<sup>a</sup>

entry	catalyst	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	<b>1a</b>	83	
2	<b>1b</b>	81	76
3	<b>1c</b>	43	17 <sup>d</sup>
4	<b>1d</b>	55	77
5	<b>1e</b>	45	14

<sup>a</sup> Reactions were carried out with 2.5 mol % of catalyst, 1.0 mmol of 2-heptanone (**2a**), 1.5 mmol of *p*-anisidine (**3a**), 150 mg of 5 Å ms, 10 mL CHCl<sub>3</sub> and H<sub>2</sub> (800 psi) at 70 °C for 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The ee values were determined by HPLC. <sup>d</sup> Reaction was carried out at rt.

[(*R*)-BINAP]PdCl<sub>2</sub> complex (92.68(8)°).<sup>14</sup> The Pd–P and Pd–Br distances are 2.2499(9) and 2.4766(5) Å, respectively. On the other hand, **1e** exhibits a P–Pd–P bite angle equal to 86.05(5)°, which is shorter than that found in complex **1b**, where the Pd–P and Pd–Br distances are 2.2320(6) and 2.4737(1) Å, respectively. A larger bite angle and ligand flexibility exhibited by the ligand in complex **1b** play a crucial role during the reaction, as noted by complex **1e** being less efficient, leading to the formation of **4a** in low yield and poor stereocontrol.

To probe the generality of catalyst **1b** or **1c**, a series of alkyl and cycloaliphatic ketones were evaluated, using *o*-, *m*- and *p*-substituents on aniline derivatives (Table 2). All reactions were carried out in chloroform under 800 psi of hydrogen pressure with 2.5 mol % of the catalyst. The results were obtained with respect to isolated yield and enantioselectivity of products, demonstrating the generality of the asymmetric reductive amination. The reactions of 2-heptanone with **3b** and **3c** gave the **4b** and **4c** in good yields

(14) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188.

(7) For a review on asymmetric reductive amination, see: Tararov, V. I.; Börner, A. *Synlett* **2005**, 203.

(8) For asymmetric reductive aminations catalyzed by metal complexes, see: (a) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1867. (b) Chi, Y. X.; Zhou, Y. G.; Zhang, X. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120. (c) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerissen, U.; Tararov, V.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067. (d) Salmi, Ch.; Letourneau, Y.; Brunel, J. M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 384. (e) Nugent, T. C.; Wakchaure, V. N.; Ghosh, A. K.; Mohanty, R. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4967. (f) Zhang, X. *Asymmetric Reductive Amination of Ketones*. U.S. Patent WO2004058982, 2004.

(9) Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, 867.

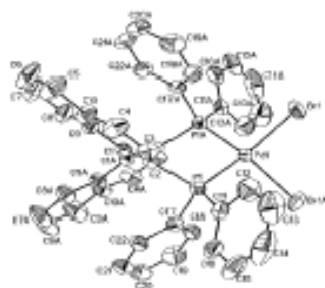
(10) For organocatalytic reductive aminations, see: (a) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84. (b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.

(11) For transfer hydrogen in reductive aminations, see: (a) Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Will, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227. (b) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472. Reductive amination via dynamic kinetic resolution, see: (c) Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.

(12) (a) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809. (b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.

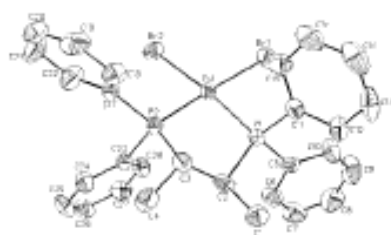
(13) Molecular sieves were used to absorb water molecules, which are generated by the condensation between the ketone and the aromatic amine.





**Figure 1.** X-ray structure of [(*R*)-BINAP]PdBr<sub>2</sub> complex (**1b**). Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Pd1–P1 2.2468(8), Pd1–P1A 2.2468(8), Pd1–Br1 2.4742(4), Pd1–Br1A 2.4742(4), P1–Pd1–P1A 92.66(4), Br1–Pd1–Br1A 93.70(2), P1–Pd1–Br1 91.12(2), P1A–Pd1–Br1A 91.12(2), P1–Pd1–Br1A 157.66(2), P1A–Pd1–Br1 157.66(2).

(51–84%, entries 1–2), but the best enantioselectivity was observed when *m*-trifluoromethyl aniline (**3c**) is used (95% ee). In the case of 3-heptanone with **3d** and **3e** gave the



**Figure 2.** X-ray structure of [(*S,S*)-CHIRAPHOS]PdBr<sub>2</sub> complex (**1e**). Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Pd–P1 2.2305(1), Pd–P2 2.2336(1), Pd–Br1 2.4704(6), Pd–Br2 2.4769(6); P1–C2 1.865(5), P2–C3 1.858(5), P1–Pd1–P2 86.05(5), Br1–Pd–Br2 94.10(2), P1–Pd–Br1 89.38(4), P2–Pd–Br2 90.67(4), P2–Pd–Br1 174.79(4), P1–Pd–Br2 174.00(4).

desired products with moderate enantioselectivities (entries 3–4, 49–59% ee). A marked stereochemical effect was observed with respect to the position of the carbonyl group of the substrate (entries 1 and 4). 2-Butanone was reductively aminated with *o*-, *m*- and *p*-aniline derivatives (**3g–j**) and the products were obtained in good yields (71–87%, entries 6–9). It is noted that the highest enantioselectivity (entry 6, 99% ee) was achieved when *p*-methylaniline (**3g**) was used. Good enantioselectivities were observed in the presence of *o*- and *m*-trifluoromethylanilines (entries 8 and 9, 82 and 75% ee, respectively). On the basis of these results, we observed that the presence of substituents on the aniline improves stereoselectivity with a little effect on reactivity.  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds as 3-penten-2-one leads to secondary amine **4k** along the one reduction of the double bond C=C, giving a slight enantiomeric excess of 10% (entry 10). It is noteworthy that substituted or sterically hindered aliphatic carbonyl compounds all reacted well to give chiral

**Table 2.** Asymmetric Reductive Amination of Alkyl Ketones<sup>a</sup>

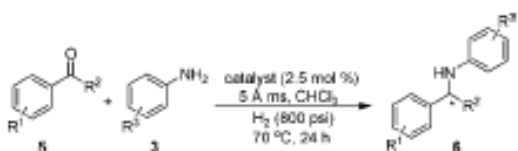
entry	ketone	amine	product	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%) (config)
1		<b>3b</b> <i>p</i> -Me		84	73 (–) <sup>d</sup>
2		<b>3c</b> <i>m</i> -CF <sub>3</sub>		51	95 (–) <sup>d</sup>
3		<b>3d</b> H		68	49 (+) <sup>d,e</sup>
4		<b>3e</b> <i>p</i> -Me		51	95 (–) <sup>d,f</sup>
5		<b>3f</b> H		77	– <sup>d</sup>
6		<b>3g</b> <i>p</i> -Me		77	99 (–) <sup>d,g</sup>
7		<b>3h</b> <i>p</i> -Et		87	92 (–) <sup>d</sup>
8		<b>3i</b> <i>o</i> -CF <sub>3</sub>		76	82 (+) <sup>d,h</sup>
9		<b>3j</b> <i>m</i> -CF <sub>3</sub>		71	75 (8) <sup>d</sup>
10		<b>3k</b> H		78	10 (–) <sup>d,i,j</sup>
11		<b>3l</b> H		83	51 (–) <sup>d,k</sup>
12		<b>3m</b> <i>p</i> -Me		73	90 (–) <sup>d,k</sup>
13		<b>3n</b> <i>p</i> -Et		80	83 (–) <sup>d,k</sup>
14		<b>3o</b> <i>o</i> -CF <sub>3</sub>		71	82 (–) <sup>d,k</sup>
15		<b>3p</b> <i>m</i> -CF <sub>3</sub>		74	96 (–) <sup>d</sup>
16		<b>3q</b> H		80	53 (dr) (–) <sup>d,l</sup> 95 (dr)
17		<b>3r</b> H		85	20 (–) <sup>d,m</sup>
18		<b>3s</b> <i>o</i> -CF <sub>3</sub>		83	2 (–) <sup>d,n</sup>

<sup>a</sup> Reactions were carried out with 2.5 mol % of catalyst **1b**, 1.0 mmol of ketone, 1.5 mmol of aniline derivative, 150 mg of 5 Å ms, 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and H<sub>2</sub> (800 psi) at 70 °C for 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The ee values were determined by HPLC. <sup>d</sup> The de and ee values were determined by chiral GC–MS (E<sub>1</sub>). <sup>e</sup> Realized with catalyst **1e**. <sup>f</sup> Realized with catalyst **1a**. <sup>g</sup> Absolute configurations were not determined. <sup>h</sup> Absolute configuration was determined by derivatizing to 2-butylamine hydrochloride and comparing with the assigned optical rotation reported in the literature. <sup>i</sup> These values correspond to two pairs of diastereomers.

amines (**4l–4p**) with moderate to high ee values of 51–96% and yields of 71–83% (entries 11–15). When commercially available, 2-*sec*-butylcyclohexanone (mixture of diastereomers) is used, and chiral amine **4q** was obtained with three chiral centers (entry 16). One would expect a mixture of four

pairs of diastereomers, but interestingly, the mixture has only two pairs of diastereomers with 53 and 66% of diastereomeric excess respectively, which shows also the diastereoselectivity of the reaction using **1b** complex (see Supporting Information). 2,3-Butanedione underwent chemoselective

**Table 3.** Asymmetric Reductive Amination of Aryl Ketones<sup>a</sup>



entry	cat.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%) (config)
1	<b>1b</b>	H	Me	<b>5a</b> H	64	43 ( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
2	<b>1e</b>	<i>p</i> -Me	Me	<b>5b</b> <i>p</i> -Me	67	38 (+) <sup>e</sup>
3	<b>1d</b>	H	Me	<b>5e</b> <i>p</i> -OMe	65	35 ( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
4	<b>1b</b>	<i>p</i> -Me	Me	<b>5d</b> <i>p</i> -OMe	53	38 (+) <sup>e</sup>
5	<b>1d</b>	H	Et	<b>5e</b> <i>p</i> -OMe	57	34 (+) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Reactions were carried out with 2.5 mol % of catalyst, 1.0 mmol of ketone, 1.5 mmol of aniline derivative, 150 mg of 5 Å ms, 10 mL of CHCl<sub>3</sub>, and H<sub>2</sub> (800 psi) at 70 °C for 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The ee values were determined by HPLC. <sup>d</sup> Absolute configurations were determined by comparison of optical rotation reported in the literature. <sup>e</sup> Absolute configurations were not determined.

reductive amination with **4r** and **4s** to yield monoaminated products, which were isolated in good yields (entries 17–18, 83–85%) and low enantiomeric excess (20–2% ee).

In all entries, when the crude reaction products were analyzed by GC–MS (EI), we observed that the catalytic palladium system does not promote the reduction of ketone to the corresponding secondary alcohol.

A series of aryl ketones (**5a–e**) were subjected to the asymmetric reductive amination with substituted anilines (Table 3). The reaction occurs generally with moderate yields (entries 1–5, 53–67%) and low enantiomeric excess (34–43%). The simplest aryl ketone **5a** was reductively aminated with 43% ee (entry 1). When the alkyl group of aryl ketone was changed from Me to Et, the ee dropped from 35 to 34% respectively (entries 3 and 5).

It is interesting to note that there are some examples in the asymmetric reductive amination of ketones where aryl ketones are aminated in high ee and aliphatic or cycloaliphatic ketones are aminated in lower ee, which is opposite to what we observed here.<sup>15</sup>

In summary, chiral (diphosphine) palladium(II) dibromide catalysts promote in one-pot the asymmetric reductive amination of aliphatic, cycloaliphatic ketones in good yields with moderate to high enantiomeric excess. It is evident that these palladium systems are effective and induce enantioselectivity on reduction of the iminic intermediate (formed in situ). This stage is probably the limiting step in the transformation.

**Acknowledgment.** We thank Dr. Rubén Toscano and Simón Hernández (IQ-UNAM) for the X-ray structural determination of **1b** and **1e**, and Carmen Márquez (IQ-UNAM) for the HPLC analyses. This work was supported by CONACyT (166350) and DGAPA (IN209206).

**Supporting Information Available:** Experimental procedures, spectral data for all products, chiral GC–MS (EI) or HPLC data, and X-ray structures for **1b** and **1e** (CIF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL802336M

(15) See references 7, 8, and 10a.