

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS  
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES**

**SÍNTESIS CATALÍTICA ASIMÉTRICA  
¿ES POSIBLE EMULAR A LA  
NATURALEZA?**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICA DE NÚMERO POR LA

**EXCMA. SRA. D.<sup>a</sup> CARMEN NÁJERA DOMINGO**

Y CONTESTACIÓN DEL

**EXCMO. SR. D. ERNESTO CARMONA GUZMÁN**

EL DÍA 29 DE ENERO DE 2014



MADRID  
Domicilio de la Academia  
Valverde, 22

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	7
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. QUIRALIDAD	
2.1. Enantiómeros, definiciones y aspectos históricos .....	10
2.2. Actividad biológica y farmacológica de los enantiómeros .....	12
2.3. Estrategias de síntesis asimétrica .....	13
3. CATÁLISIS ASIMÉTRICA	
3.1. Aspectos históricos.....	14
3.2. Aplicaciones industriales.....	23
4. ORGANOCATALIZADORES QUIRALES	
4.1. Sales de amonio cuaternarias como organocatalizadores quirales en alquilaciones e hidrocianaciones.....	25
4.2. Prolinamidas derivadas de binam como organocatalizadores quirales en reacciones aldólicas inter e intramoleculares.....	34
4.3. Prolinamidas y prolinotioamidas derivadas de aminoalcoholes como organocatalizadores quirales en adiciones conjugadas y en reacciones aldólicas inter e intramoleculares.....	41
4.4. Bencimidazoles derivados de diaminas como organocatalizadores quirales en adiciones conjugadas .....	46
5. COMPLEJOS METÁLICOS	
5.1. Complejos de aluminio con derivados de binol como catalizadores quirales en hidrocianaciones .....	54

5.2. Complejos de plata y oro con ligandos fosforados como catalizadores en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar .....	60
--	----

CONCLUSIONES .....	77
--------------------	----

REFERENCIAS Y NOTAS .....	79
---------------------------	----

CONTESTACIÓN

Excmo. Sr. D. Ernesto Carmona Guzmán.....	87
---	----

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia*

*Excmas. Sras. Académicas y Sres. Académicos*

*Queridos compañeros y amigos*

*Señoras y Señores:*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento en este solemne acto a esta ilustre Real Academia de Ciencias por haberme aceptado como académica de número, a propuesta de mis colegas y amigos los Excmos. Sres. Académicos D. Miguel Ángel Alario y Franco, D. Ernesto Carmona Guzmán y D. José Elguero Bertolini. Para ellos mi más sincero agradecimiento por su propuesta, y para el Profesor D. Ernesto Carmona Guzmán mi gratitud añadida por aceptar contestar a este discurso y efectuar la presentación oficial.

Me corresponde el honor de ocupar la nueva medalla nº 53, lo que supone una responsabilidad adicional que espero merecer. Es cierto que es como sentirte un poco huérfana al no tener un predecesor ilustre como ocurre con otras medallas. Si hoy me encuentro en condiciones de disfrutar de tan alto honor es gracias a los profesores que a lo largo de mis años de formación universitaria en la Universidad de Zaragoza, consolidaron mi vocación por la Química. Pero fueron mis maestros durante mis estudios doctorales y postdoctorales posteriores los que dirigieron mis pasos hacia el descubrimiento científico. En primer lugar fueron los Profs. D. José Barluega Mur y, sobre todo, D. Miguel A. Yus Astiz, los directores mi Tesis Doctoral en la Universidad de Oviedo, donde comencé a investigar con escasos medios pero con un entusiasmo desbordante. Gracias a las enseñanzas y al apoyo continuo de mi mentor y compañero D. Miguel Yus he podido desarrollar, no sólo mi carrera científica sino también mi vida familiar junto a mis hijos Eva y Miguel. Respecto a mi aprendizaje como científica, he tenido también el

privilegio de poder realizar estancias posdoctorales con eminentes investigadores en excelentes instituciones extranjeras, como con el Prof. Dieter Seebach en la Escuela Superior Técnica Federal de Zurich (ETH), el Prof. Sir Jack E. Baldwin en los Laboratorios Dyson Perrins de la Universidad de Oxford (una de las cunas de la Química Orgánica), el Prof. Elias J. Corey (Premio Nobel de Química del año 1990) en la Universidad de Harvard y el Prof. Jan-E. Bäckvall de la Universidad de Uppsala. Desde mi traslado a la Universidad de Alicante, donde de nuevo hube de comenzar sin medios, tuve la suerte de formar un grupo de investigación gracias a la dedicación entusiasta de muchos jóvenes colaboradores a lo largo de los últimos 25 años. A todos ellos mi más sincero agradecimiento por su esfuerzo y dedicación tan sumamente generosos. Todo nuestro trabajo de investigación básica no se hubiera podido llevar a cabo sin la financiación continua de instituciones públicas como los distintos Ministerios de Educación y Ciencia, Generalitat Valenciana y Universidad de Alicante a las que estoy sumamente agradecida.



## SÍNTESIS CATALÍTICA ASIMÉTRICA ¿ES POSIBLE EMULAR A LA NATURALEZA?

### 1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de las moléculas que encontramos en la naturaleza son compuestos ópticamente activos, ya que las enzimas de los organismos vivos son quirales y, por tanto, tienden a producir un único enantiómero. Asimismo, los sistemas biológicos son capaces de reconocer la pareja de enantiómeros como sustancias diferentes. De hecho, cada uno de los enantiómeros de numerosos productos naturales y compuestos sintéticos quirales presenta diferente actividad biológica, siendo uno de los primeros ejemplos el del aminoácido asparragina, observado por Piutti en 1886. Así, la L-asparragina no tiene sabor, mientras que su enantiómero D es dulce. Entre los años 1958 y 1963 tuvo lugar un hecho dramático relacionado con este diferente comportamiento de los enantiómeros, la catástrofe de la talidomida. Este medicamento, que es sedante y previene vómitos al administrarlo a mujeres embarazadas, se estima que provocó el nacimiento de cerca de 10.000 bebés con malformaciones congénitas. Se comprobó que uno de los enantiómeros, el de configuración *S*, era el que tenía efectos teratogénicos, si bien se demostró más tarde en ratones que el enantiómero *R* se racemiza en las condiciones fisiológicas. En 1992 la FDA, agencia americana de medicamentos y alimentos, estableció como requerimiento estudiar la actividad biológica de los dos enantiómeros para cada nuevo fármaco quiral. Por ello, las industrias farmacéuticas están obligadas a presentar dichos estudios antes de que el racemato sea aprobado. Como veremos más adelante para la resolución o la preparación de materiales enantioméricamente puros, además de los métodos físicos de separación o los métodos químicos de resolución cinética, la síntesis asimétrica y, más recientemente la catálisis asimétrica, constituyen los pilares básicos para acceder a este tipo de compuestos quirales. La resolución de racematos se ha llevado a cabo durante más de un siglo, mientras que la síntesis enantioselectiva se ha empezado a desarrollar desde 1970. La importancia de la catálisis asimétrica tiene implicaciones no sólo en química orgánica sintética, química medicinal y síntesis de productos naturales, sino sobre todo en la industria farmacéutica, alimentaria, agroquímica y perfumería, entre otras.

En esta memoria intentaré resumir y destacar los hechos más relevantes de cómo ha sido la evolución de la catálisis asimétrica a lo

largo de los aproximadamente 100 años de su desarrollo, así como nuestra aportación en este campo en las dos últimas décadas.

## 2. QUIRALIDAD

### 2.1. Enantiómeros

La etimología de la palabra quiralidad proviene del griego *cheir* que significa “mano” mientras que la de enantiómero proviene de *enantios* que significa “opuestos” y de *meros* que significa “parte o porción”. En las moléculas y los objetos quirales los enantiómeros se relacionan como imágenes especulares no superponibles. Las moléculas enantioméricas presentan actividad óptica, es decir desvían el plano de polarización de la luz polarizada hacia la derecha (+), y hacia la izquierda (-) el mismo ángulo. Por otro lado, una mezcla racémica es una mezcla equimolecular de ambos enantiómeros y, por tanto, no presenta actividad óptica. La denominación “quiral” se refiere a las moléculas u objetos que no tienen ejes de rotación impropia (combinación de giro alrededor de un eje, y reflexión respecto a un plano perpendicular a dicho eje), lo que de por sí significa que carecen de planos de simetría y de centro de inversión. Sin embargo, pueden o no, tener ejes de rotación propia (Figura 1).

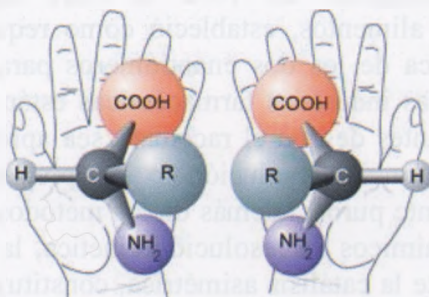


Figura 1. Aminoácidos quirales.

La configuración absoluta de una molécula quiral puede determinarse por difracción de rayos X o a través de conversiones químicas a partir de un compuesto del que sabemos su configuración. También se puede utilizar dicroísmo circular y dispersión óptica rotatoria sin necesidad de derivatizar la molécula, así como resonancia magnética nuclear con ayuda de un auxiliar quiral. La nomenclatura, ya obsoleta, de las moléculas orgánicas enantioméricas como *d* (*dextrógiro*) y *l* (*levógiro*) provienen del signo (+) y (-) de desviación de la luz

polarizada, y son estos últimos signos los que se siguen utilizando. Por otro lado, se usaron, y todavía se usan, los descriptores D y L para los carbohidratos y los aminoácidos. Sin embargo, hoy en día son los términos *R* (*rectus*) y *S* (*sinister*), de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog de 1966<sup>[1]</sup> (CIP) los que más se utilizan y están de acuerdo con la disposición geométrica de los átomos en el espacio, por ejemplo en un átomo de carbono tetraédrico (Figura 2).

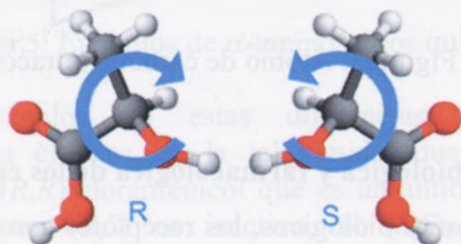


Figura 2. Aplicación de las reglas CIP.

La composición enantiomérica de una molécula quiral se describe como exceso enantiomérico (% ee), e indica el exceso de un enantiómero sobre el otro. En la actualidad la proporción de los enantiómeros se determina con mayor exactitud por cromatografía de gases (GC) o de líquidos (HPLC) con columnas quirales, en vez de utilizar las medidas de rotación óptica, y se puede deducir fácilmente el ee utilizando la ecuación 1. También se puede usar la relación enantiomérica, es decir la proporción que existe entre los dos enantiómeros.

Ecuación 1. Cálculo del exceso enantiomérico.

El reconocimiento de la existencia de enantiómeros se la debemos a Pasteur, quien en 1848<sup>[2]</sup> utilizando el microscopio pudo observar y separar mecánicamente los cristales enantiomorfos del tartrato de amonio y sodio, que se aíslan de la fermentación del vino. Pero fue en 1874 cuando van't Hoff<sup>[3]</sup> (que había trabajado con Kekulé) en Utrecht y Le Bel<sup>[4]</sup> en París, independiente y casi simultáneamente, propusieron el caso de enantiomería en un tetraedro con cuatro sustituyentes diferentes alrededor de un átomo central (Figura 3).



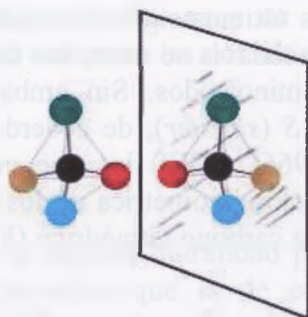


Figura 3. Átomo de carbono tetraédrico.

## 2.2. Actividad biológica y farmacológica de los enantiómeros

En los sistemas biológicos, los receptores son quirales y, por tanto, tienen la capacidad de diferenciar cada uno de los enantiómeros dando lugar a respuestas distintas. Así, mencionando productos naturales como los terpenos, tenemos el caso de la carvona, el enantiómero *S* tiene olor anisado, mientras que el *R* tiene olor a menta. En el caso del limoneno, el *R* tiene olor a naranja-limón y el *S* a pino (Figura 4).

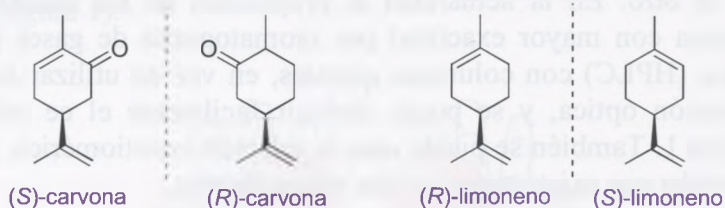


Figura 4. Ejemplos de terpenos quirales.

Respecto a la familia de los  $\alpha$ -aminoácidos ya se mencionó anteriormente el ejemplo de la asparraguina. Los  $\alpha$ -aminoácidos presentan, en general, propiedades gustativas fascinantes. Así, los enantiómeros *S* (o *L*) de la leucina, fenilalanina, tirosina y triptófano saben amargo, mientras que los *R* (o *D*) son dulces. En el caso del aminoácido penicilamina, producto de la degradación de la penicilina, el enantiómero *D* es un agente quelatante que se utiliza para eliminar metales del cuerpo como el cobre en la enfermedad de Wilson. También se usa como antídoto eficaz para la intoxicación o envenenamiento con metales como el plomo, oro y mercurio. Sin embargo la *L*-penicilamina causa atrofia óptica que puede conducir a ceguera (Figura 5).

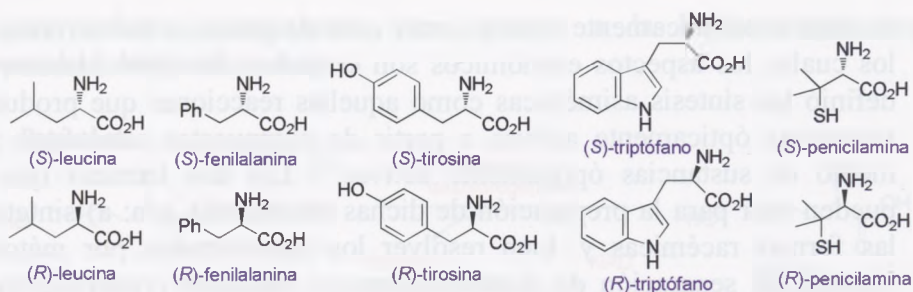


Figura 5. Ejemplos de  $\alpha$ -aminoácidos quirales.

Algunos ejemplos de estas diferencias relacionados con medicamentos son el caso de la talidomida, que ya se mencionó anteriormente, el (*R,R*)-cloranfenicol que es un antibacteriano mientras que su enantiómero (*S,S*) es inactivo, el (*S,S*)-etambutol que es tuberculostático mientras que su enantiómero (*R,R*) causa ceguera (Figura 6).

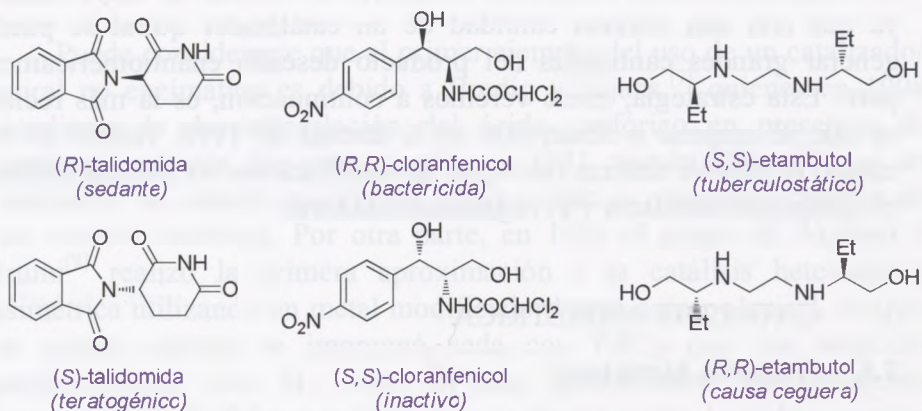


Figura 6. Ejemplos de medicamentos quirales con diferente actividad.

Por todo esto, el desarrollo de métodos que permitan la producción de materiales quirales ópticamente puros constituye hoy en día un área de investigación muy activa.

### 2.3. Estrategias de síntesis asimétrica

Las razones para sintetizar materiales quirales ópticamente puros no sólo radican en la diferencia de actividad biológica de cada enantiómero, sino también en que el enantiómero indeseado es un lastre y es considerado como una impureza que es necesario eliminar. Esto puede

resultar económicamente costoso en el caso de procesos industriales, en los cuales los aspectos económicos son cruciales. En 1904 Marckwald definió las síntesis asimétricas como aquellas reacciones que producen sustancias ópticamente activas a partir de compuestos simétricos por medio de sustancias ópticamente activas.<sup>[5]</sup> Las dos técnicas que se pueden usar para la preparación de dichas sustancias son: a) sintetizar las formas racémicas y, bien resolver los enantiómeros por métodos clásicos de separación de diastereoisómeros mediante cristalización, o bien por cristalización directa o por resolución cinética y, b) a partir de compuestos proquirales por síntesis asimétrica usando, bien cantidades estequiométricas de un auxiliar quiral o cantidades subestoequiométricas de un catalizador químico quiral, o bien mediante métodos enzimáticos. En el caso de usar catalizadores químicos quirales es necesario acceder a lo que se llama el “chiral pool” que no es otra cosa que los productos naturales ópticamente activos que son comercialmente asequibles en grandes cantidades y que, básicamente, son terpenos, aminoácidos, hidroxiácidos, hidratos de carbono y alcaloides o sus derivados. La denominada catálisis asimétrica constituye el método de mayor interés, ya que con una mínima cantidad de un catalizador quiral se pueden generar grandes cantidades del producto deseado enantioméricamente puro. Esta estrategia, como veremos a continuación, es la más reciente ya que se empezó a desarrollar en la década de 1970. Dentro de este campo es posible utilizar tres tipos de catalizadores: a) biocatalizadores, b) complejos metálicos y c) organocatalizadores.

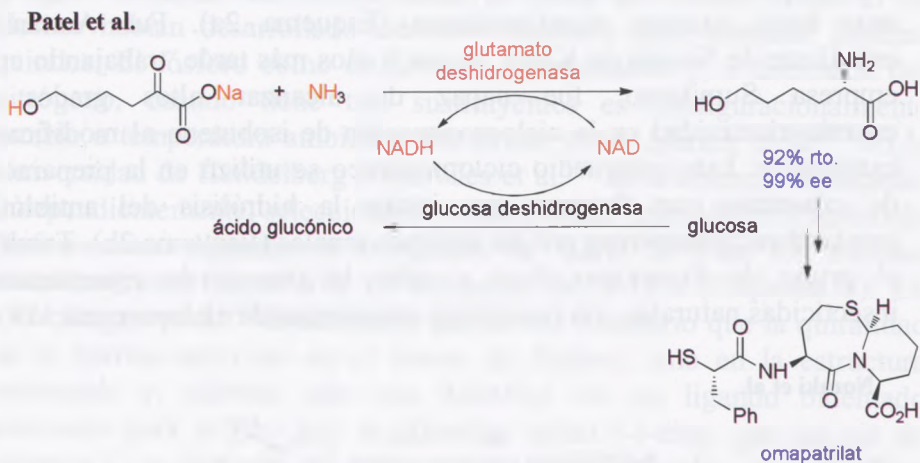
### 3. CATÁLISIS ASIMÉTRICA

#### 3.1. Aspectos históricos

Fue precisamente Pasteur, quien en 1858 realizó la primera reacción de catálisis asimétrica utilizando biocatálisis. Observó que el organismo *Penicillium glauca* destruía el D-tartrato de sodio y amonio más rápidamente que la mezcla racémica. Desde entonces, se vienen utilizando numerosas biotransformaciones en química farmacéutica para la preparación de medicamentos. Cabe destacar la síntesis del aminoácido (*S*)-6-hidroxinorleucina a partir de la sal de sodio del ácido 6-hidroxi-2-oxohexanoico vía aminación reductora con la enzima glutamato deshidrogenasa de hígado de buey (Esquema 1).<sup>[6]</sup> La reacción, que requiere NADH, como reductor produce NAD que puede ser transformado de nuevo en NADH por oxidación de glucosa a ácido glucónico. Dicho aminoácido es un intermediario clave en la síntesis del omapatrilat, un fármaco antihipertensivo. Las reacciones enzimáticas



tienen muchas limitaciones, pero gracias a la biotecnología han cosechado numerosos éxitos.



Esquema 1. Síntesis enzimática de (S)-6-hidroxinorleucina.

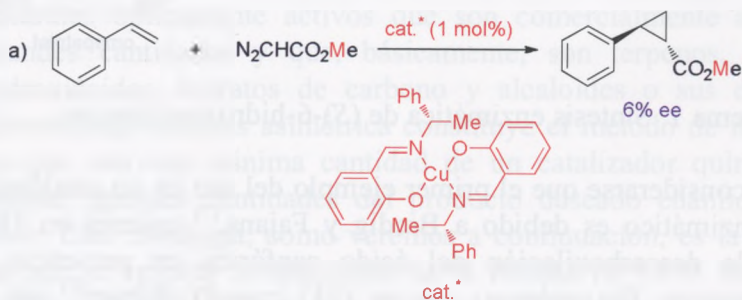
Puede considerarse que el primer ejemplo del uso de un catalizador quiral no enzimático es debido a Bredig y Fajans,<sup>[7]</sup> quienes en 1908 estudiaron la descarboxilación del ácido canfórico en presencia de nicotina o quinina. Sin embargo, fue en 1931 cuando Shibata<sup>[8]</sup> usó un catalizador de cobalto quiral para llevar a cabo la resolución cinética de una mezcla racémica. Por otra parte, en 1956 el grupo de Akabori e Izumi<sup>[9]</sup> realizó la primera aproximación a la catálisis heterogénea asimétrica utilizando un metal modificado por un entorno quiral. Así, en un primer intento se impregnó seda con PdCl<sub>2</sub> que fue reducido posteriormente con H<sub>2</sub> (con lo que posiblemente se generaron nanopartículas de Pd que se depositaron sobre la seda). La hidrogenación de algunos derivados de deshidroaminoácidos con este Pd(0) soportado dio, por ejemplo, en el caso de la fenilalanina un 25% de exceso enantiomérico. Sin embargo, estos experimentos mostraron problemas de reproducibilidad.

Después del descubrimiento de la polimerización de alquenos por Ziegler en 1953, fue Natta quien en 1961<sup>[10]</sup> estudió la polimerización asimétrica de benzofurano utilizando como catalizador AlCl<sub>3</sub> y fenilalanina. Ambos químicos recibieron el Premio Nobel de Química en el año 1963. La polimerización de 1,3-pentadieno usando como catalizador Ti(OMe)<sub>4</sub> y AlCl<sub>3</sub> sí que permitió aislar un polímero ópticamente activo.<sup>[11]</sup> En 1966 el grupo de Nozaki<sup>[12]</sup> describió la primera catálisis organometálica fuera del área de la química de

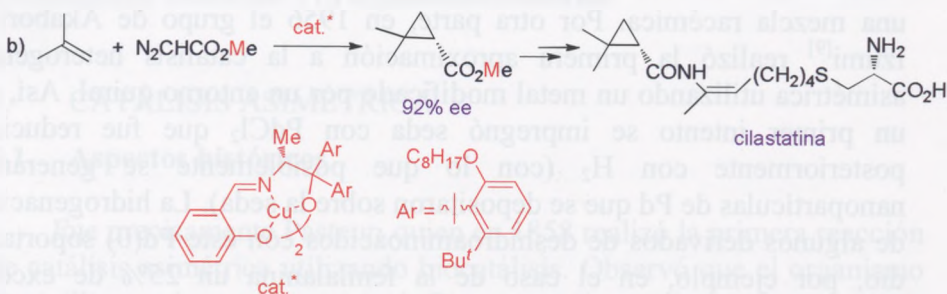


polímeros, utilizando como catalizador estructuralmente bien definido un complejo quiral de cobre tipo salen para llevar a cabo la ciclopropanación de alquenos con diazoalcanos, si bien tuvo lugar con muy bajos excesos enantioméricos (Esquema 2a). Fue Aratani,<sup>[12]</sup> estudiante de Nozaki en Kioto, el que 9 años más tarde, trabajando en la empresa Sumitomo, fue capaz de alcanzar altos grados de enantioselectividad en la ciclopropanación de isobuteno al modificar el catalizador. Este intermedio ciclopropánico se utilizó en la preparación de cilastatina, un fármaco que inhibe la hidrólisis del antibiótico betalactámico imipenem por los enzimas renales (Esquema 2b). También el grupo de Sumitomo llevó a cabo la síntesis de crisantematos, insecticidas naturales, vía reacciones asimétricas de ciclopropanación.

#### Nozaki et al.



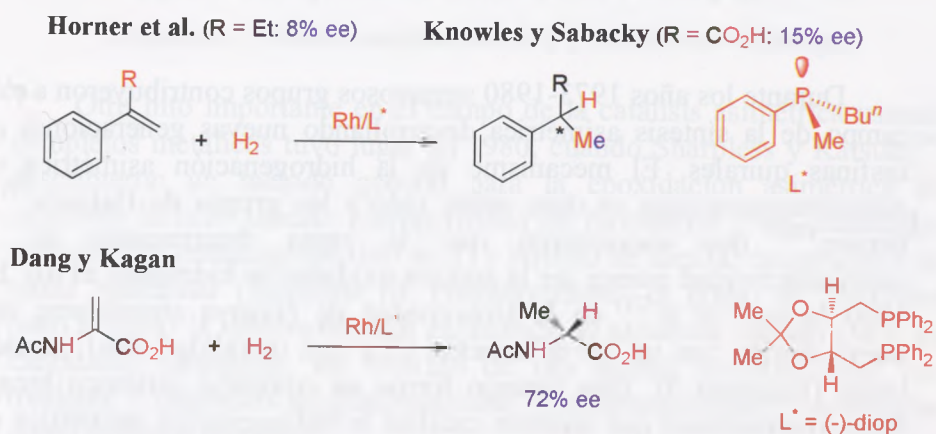
#### Aratani et al.



Esquema 2. Primeras ciclopropanaciones asimétricas catalizadas por complejos de cobre.

Después de que el grupo de Osborn y Wilkinson (el último premio Nobel de Química en 1973 conjuntamente con E. O. Fischer) llevaran a cabo en 1966<sup>[14]</sup> la primera hidrogenación homogénea de alquenos utilizando  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  como catalizador, y que quedara establecido que la especie activa contenía dos ligandos fosfina coordinados al átomo de

Rh, diferentes grupos abordaron la hidrogenación homogénea asimétrica de alquenos proquirales. La aproximación más obvia fue utilizar fosfinas quirales alrededor del Rh(I). Tanto el grupo de Mislow como el de Horner habían desarrollado métodos sintéticos para preparar fosfinas quirales. El fósforo como el carbono es tetraédrico y, a diferencia del nitrógeno, cuando tiene tres sustituyentes es configuracionalmente estable a temperatura ambiente. En el año 1968, Horner et al.<sup>[15]</sup> en la Universidad de Heidelberg y Knowles et al.<sup>[16]</sup> en la empresa Monsanto, independientemente, seleccionaron monofosfinas quirales en el átomo de fósforo como ligandos y complejos de Rh(I), si bien los excesos enantioméricos fueron sólo de alrededor del 8-15% (Esquema 3). En 1971 Kagan et al.<sup>[17]</sup> demostraron que no era necesario que la quiralidad de la fosfina estuviera en el átomo de fósforo, sino en la estructura carbonada y, además, que una difosfina era un ligando bidentado adecuado para el Rh. Así, la difosfina quiral (-)-diop, con un eje de simetría C<sub>2</sub> y derivada del ácido (+)-tartárico, era capaz de hidrogenar deshidroaminoácidos con enantioselectividades de hasta un 72% (Esquema 3).

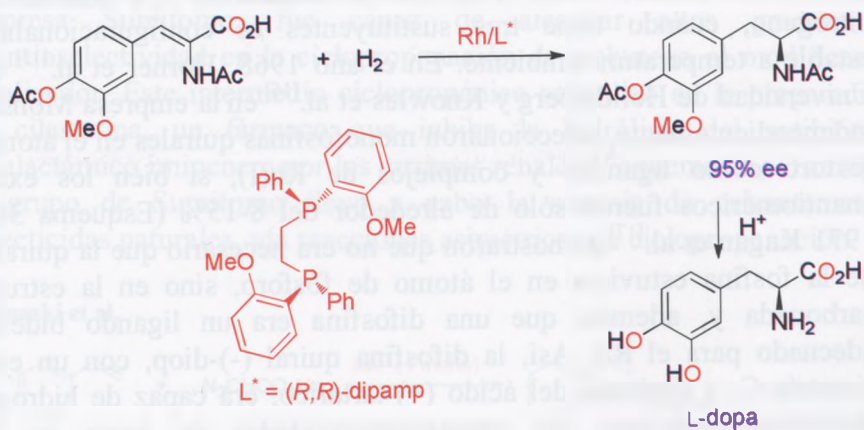


Esquema 3. Primeras hidrogenaciones asimétricas catalizadas por complejos de Rh(I).

El descubrimiento de que la L-dopa era útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson creó una gran demanda de este aminoácido no natural. El grupo de Knowles<sup>[18]</sup> en Monsanto desarrolló en 1975 la difosfina (*R,R*)-dipamp, cuya estructura además de dos átomos de fósforo quirales también tiene un eje de simetría C<sub>2</sub> (Esquema 4). Este ligando dio buenos excesos enantioméricos (90-95%) en la hidrogenación de deshidroaminoácidos y permitió la síntesis asimétrica

de L-dopa a gran escala. Esta fue precisamente su primera síntesis asimétrica a escala industrial.

**Knowles et al.**

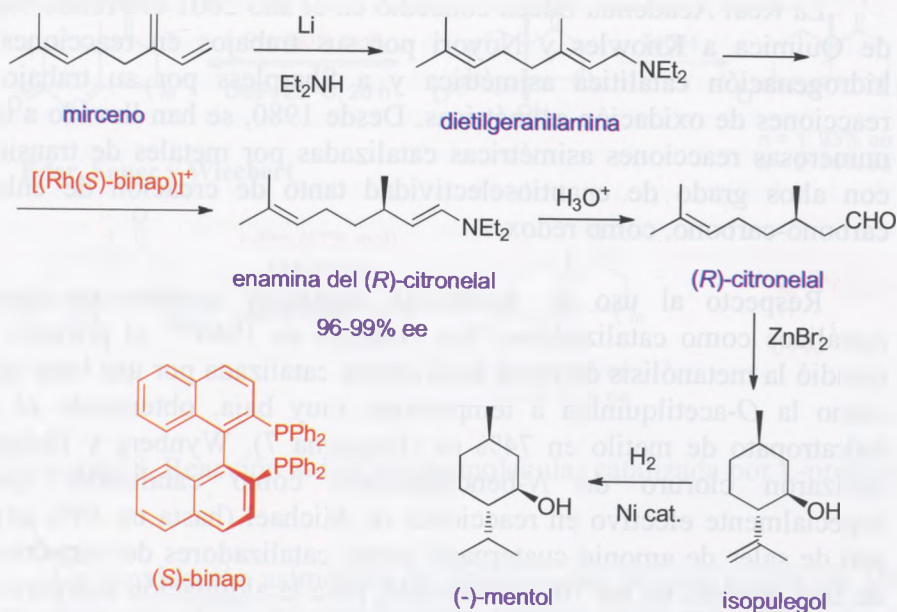


Esquema 4. Proceso de Monsanto para la L-dopa.

Durante los años 1973-1980 numerosos grupos contribuyeron a este campo de la síntesis asimétrica desarrollando nuevas generaciones de fosfinas quirales. El mecanismo de la hidrogenación asimétrica de deshidroaminoácidos se debe sobre todo a los grupos de Halpern<sup>[19]</sup> y Brown,<sup>[20]</sup> que encontraron que la etapa determinante de la estereoselectividad parece ser la adición oxidante de hidrógeno al Rh. En 1980 Noyori et al.<sup>[21]</sup> en la Universidad de Nagoya sintetizaron una nueva fosfina con un eje de simetría  $C_2$  y con quiralidad axial llamado binap (Esquema 5). Este ligando forma un complejo catiónico binap-Rh(norbornadieno) que también cataliza la hidrogenación asimétrica de deshidroaminoácidos, dando los aminoácidos correspondientes con una alta pureza enantiomérica. Sin embargo, los complejos binap-Rh se han usado, sobre todo, en la isomerización de aminas alílicas<sup>[22]</sup> que es un proceso que permite la síntesis de (-)-mentol<sup>[23]</sup> a nivel industrial a partir de mircenol por la empresa japonesa Takasago (Esquema 5). Posteriormente, complejos de binap-Ru han tenido aplicaciones espectaculares como catalizadores, como en la hidrogenación del ácido  $\alpha$ -(2-naftil)acrílico a naproxeno con un 97% ee<sup>[24]</sup> y acetilacetato de etilo a 3-hidroxi-butanoato de etilo con un 99% ee.<sup>[25]</sup>



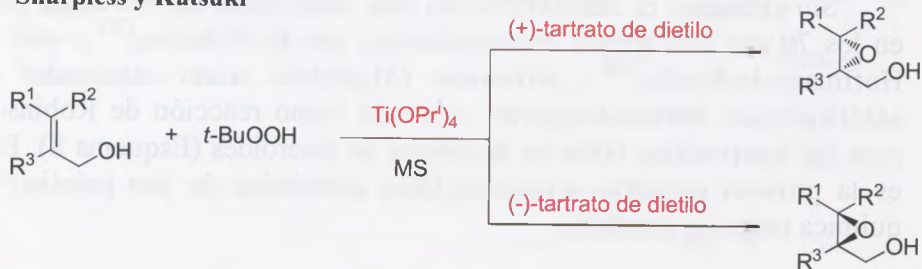
Noyori et al.



Esquema 5. Síntesis asimétrica de (-)-mentol de Takasago.

Otro hito importante en el campo de la catálisis asimétrica usando complejos metálicos tuvo lugar en 1980, cuando Sharpless y Katsuki<sup>[26]</sup> describieron un método general para la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos usando hidroperóxido de *tert*-butilo y un catalizador formado por tetraisopropóxido de Ti y tartrato de dietilo, en presencia de tamiz molecular (Esquema 6). Posteriormente, el grupo de Sharpless puso a punto la dihidroxilación asimétrica de alquenos usando  $\text{OsO}_4$  en cantidades catalíticas, un *N*-óxido de una amina terciaria como co-oxidante y derivados de dihidroquinina o dihidroquinidina *O*-protegidas como ligandos quirales.<sup>[27]</sup>

Sharpless y Katsuki

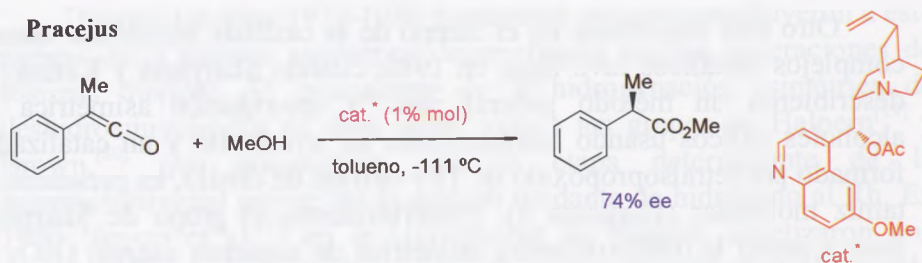


Esquema 6. Epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos.



La Real Academia Sueca concedió en el año 2001 el Premio Nobel de Química a Knowles y Noyori por sus trabajos en reacciones de hidrogenación catalítica asimétrica y a Sharpless por su trabajo en reacciones de oxidación asimétricas. Desde 1980, se han llevado a cabo numerosas reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición con altos grado de enantioselectividad tanto de creación de enlaces carbono-carbono, como redox.

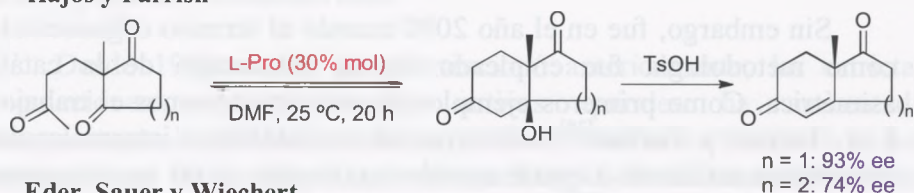
Respecto al uso de moléculas orgánicas quirales sin átomos metálicos como catalizadores, fue Pracejus en 1960<sup>[28]</sup> el primero que estudió la metanolisis de metil fenil ceteno catalizada por una base quiral como la *O*-acetilquinina a temperatura muy baja, obteniendo el (*S*)-hidratropato de metilo en 74% ee (Esquema 7). Wynberg y Helder<sup>[29]</sup> utilizaron cloruro de *N*-bencilquininio como catalizador quiral, especialmente efectivo en reacciones de Michael (hasta un 56% ee). El uso de sales de amonio cuaternario como catalizadores de transferencia de fase quirales en los 70, por ejemplo, para la alquilación asimétrica de β-cetoésteres,<sup>[30]</sup> y la epoxidación de aldehídos con sales de sulfonio,<sup>[31]</sup> dieron lugar a enantioselectividades muy bajas.



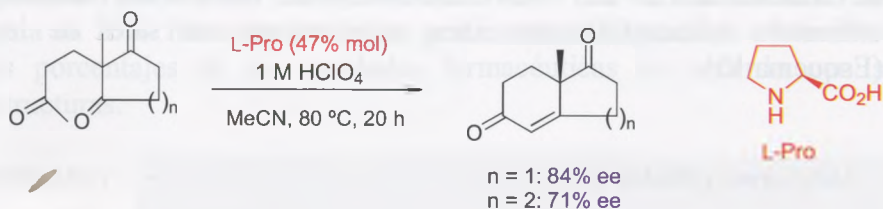
Esquema 7. Primera catálisis asimétrica con una base quiral.

Sin embargo, el descubrimiento más interesante fue llevado a cabo en los 70 por dos grupos independientes, uno de Schering<sup>[32]</sup> y otro de Hoffmann-la-Roche,<sup>[33]</sup> utilizando (*S*)-prolina como catalizador en aldolizaciones intramoleculares, conocida como reacción de Robinson, para dar intermedios útiles en la síntesis de esteroides (Esquema 8). Esta es la primera reacción organocatalítica asimétrica de uso práctico en química orgánica sintética.

### Hajos y Parrish



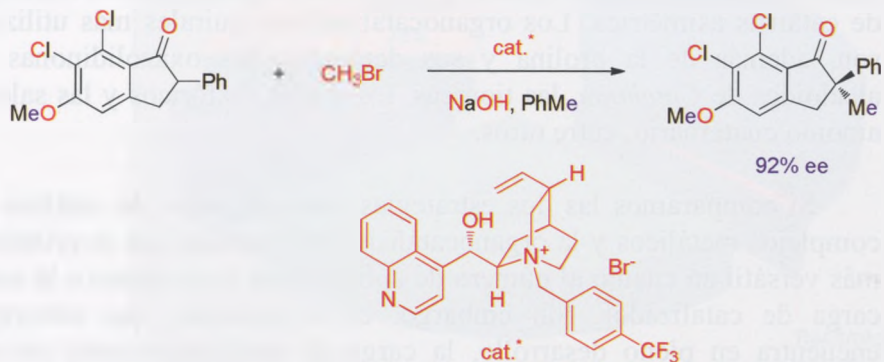
### Eder, Sauer y Wiechert



Esquema 8. Reacción aldólica intramolecular catalizada por L-prolina.

La epoxidación asimétrica de chalcona fue llevada a cabo en 1980 por Julia et al.<sup>[34]</sup> en condiciones básicas utilizando peróxido de hidrógeno y poli-(*S*)-alanina como catalizador dando lugar al correspondiente epóxido con un 97% ee. En 1981 la hidrocianación de benzaldehído catalizada por quinina o quinidina llevada a cabo originalmente por Bredig en 1912,<sup>[35]</sup> fue estudiada de nuevo por Oku e Inoue,<sup>[36]</sup> utilizando dipéptidos cíclicos como catalizadores orgánicos quirales, dando lugar a la cianhidrina correspondiente con un 90% ee. Posteriormente en 1984 se llevó a cabo en Merck<sup>[37]</sup> la alquilación asimétrica de indanonas utilizando una sal de amonio quiral derivada de cinchonina como agente de transferencia de fase (Esquema 9).

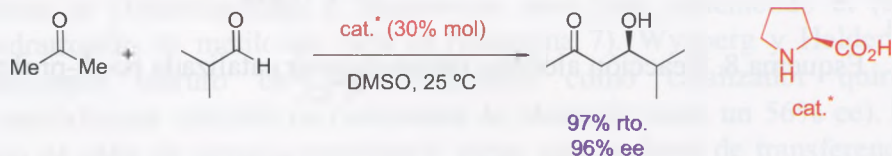
### Grabowsky et al.



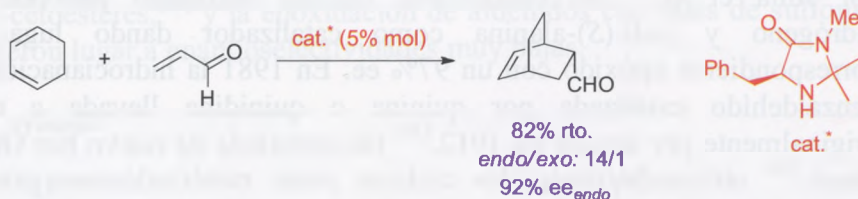
Esquema 9. Primer ejemplo de catálisis asimétrica por transferencia de fase.

Sin embargo, fue en el año 2000 cuando el término organocatálisis como metodología fue empleado dentro del campo de la catálisis asimétrica. Como primeros ejemplos de este tipo tenemos el trabajo de List, Lerner y Barbas<sup>[38]</sup> sobre reacciones aldólicas intermoleculares asimétricas utilizando L-prolina como catalizador quiral via enaminas, y de MacMillan et al.<sup>[39]</sup> en reacciones de Diels-Alder asimétricas utilizando imidazolidinonas como catalizadores vía sales de iminio (Esquema 10).

### List, Lerner y Barbas III



### MacMillan et al.



Esquema 10. Primeras reacciones asimétricas denominadas organocatalizadas.

La organocatálisis enantioselectiva se ha desarrollado de forma espectacular en la última década y complementa las otras dos estrategias de catálisis asimétrica. Los organocatalizadores quirales más utilizados son, además de la prolina y sus derivados, las oxazolidinonas, los alcaloides de *Cinchona*, las tioureas, los ácidos fosfóricos y las sales de amonio cuaternario, entre otros.

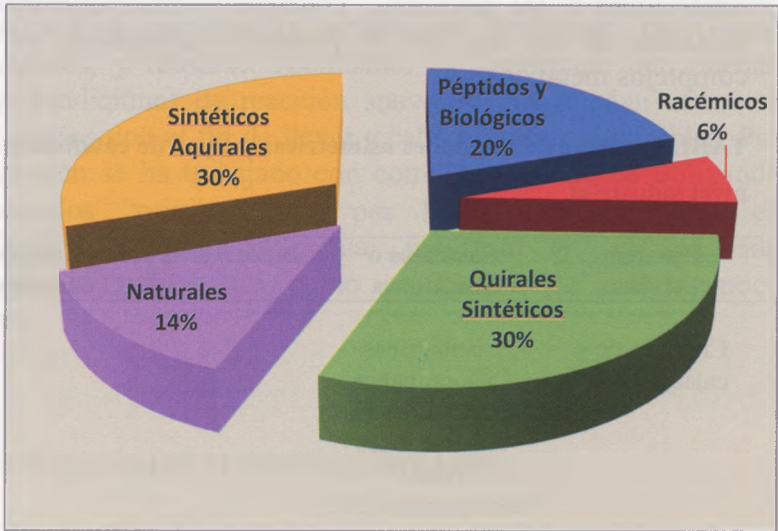
Si comparamos las dos estrategias más utilizadas, la catálisis con complejos metálicos y la organocatálisis, cabe señalar que la primera es más versátil en cuanto al número de aplicaciones y en cuanto a la menor carga de catalizador. Sin embargo, en la segunda, que todavía se encuentra en pleno desarrollo, la carga de catalizador suele ser más elevada pero evita el uso de metales que pueden ser contaminantes.



### 3.2. Aplicaciones industriales

Desde 1990, como ya se mencionó anteriormente, las estrictas regulaciones sobre sustancias activas quirales ha aumentado enormemente la demanda de fármacos enantioméricamente puros y, por tanto, el uso de la síntesis asimétrica. Así, los medicamentos quirales aprobados por la FDA desde 1992 hasta 2008 han variado desde un 30% hasta un 76%. Podemos ver en los gráficos de la Figura 7 la evolución de los porcentajes de las entidades farmacéuticas de acuerdo con sus estructuras.

1999-2007



2010-2012

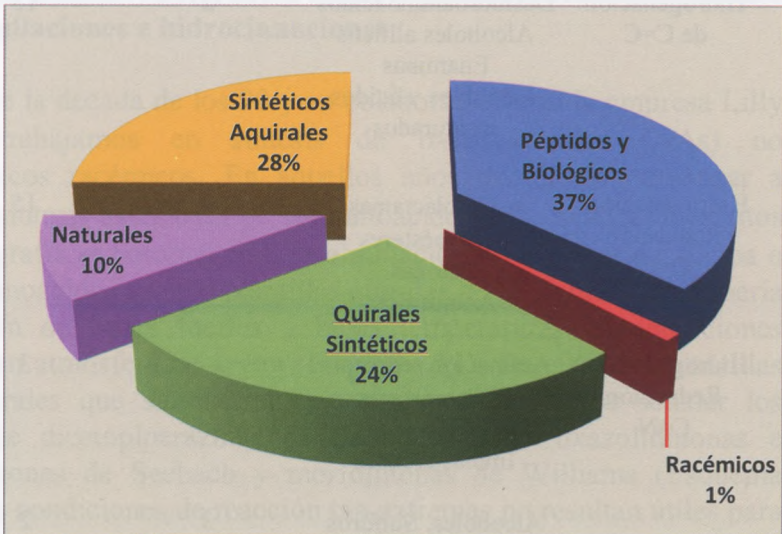


Figura 7. Listados de la *International Non-Proprietary Names* (INN).



Dichas estructuras están clasificadas en: compuestos aquirales, compuestos quirales sintéticos, racematos, productos naturales quirales y sus derivados y péptidos y derivados biológicos, como vacunas, oligonucleótidos y oligosacáridos.<sup>[40]</sup>

Las transformaciones asimétricas más usadas utilizando catalizadores quirales, a nivel industrial, se han resumido en la Tabla 1<sup>[41]</sup> y cómo podemos ver en dicha tabla, son las hidrogenaciones/reducciones y las hidrólisis. Podemos estimar que la estrategia más utilizada, de un total de 57 procesos industriales, es la que utiliza complejos metálicos.

**TABLA 1. Transformaciones asimétricas y tipos de catalizadores más usados a nivel industrial**

Tipo de reacción	Sustratos o reacciones	Biocatalizadores	Complejos metálicos	PTC <sup>a</sup>
Creación de enlaces C-C	Cianhidrinas Ciclopropanos Adiciones Michael Alquilaciones Aldol Cicloadiciones [3+2]	2	2	5
Hidrogenación de C=C	Deshidroaminoácidos Alcoholes alílicos Enaminas Aldehídos y ácidos insaturados	2	15	-
Hidrogenación/ Reducción C=O	$\alpha$ -Cetolactamas $\beta$ -Cetoésteres Cetonas Anhídridos	2	15	-
Hidrogenación/ Reducción C=N	Aminación reductora $\beta$ -Cetoésteres Fosfiniliminas Iminas cíclicas	-	3	-
Oxidación	Alcoholes, Sulfuros Hidroxilación Cetonas	3	2	-

Hidrólisis  
Alcoholólisis  
Acetilación

Ésteres  
Lactonas  
Nitrilos

6

---

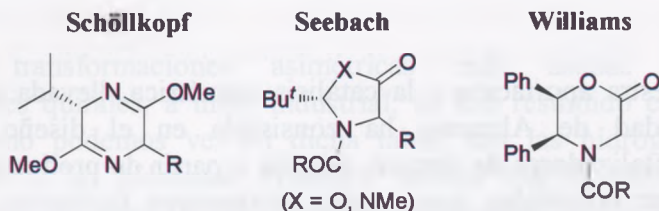
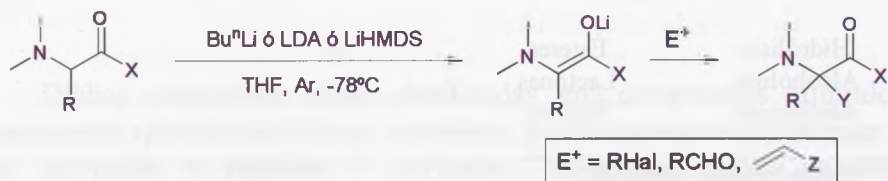
■ “Phase-transfer catalysis”.

Nuestra aportación a la catálisis asimétrica, llevada a cabo en la Universidad de Alicante, ha consistido en el diseño de nuevos organocatalizadores de síntesis sencilla a partir de productos de partida fácilmente accesibles, que puedan recuperarse fácilmente, bien como tales o soportados, y reusarse. Asimismo, es importante que puedan funcionar en condiciones de reacción suaves y que puedan utilizarse disolventes acuosos con el fin de llevar a cabo procesos sostenibles. Por otro lado, también se ha trabajado con complejos metálicos utilizando ligandos llamados “privilegiados”, por haber sido utilizados en numerosos casos incluso a escala industrial y además son comercialmente asequibles, así como en el uso de metales poco contaminantes.

## 4. ORGANOCATALIZADORES QUIRALES

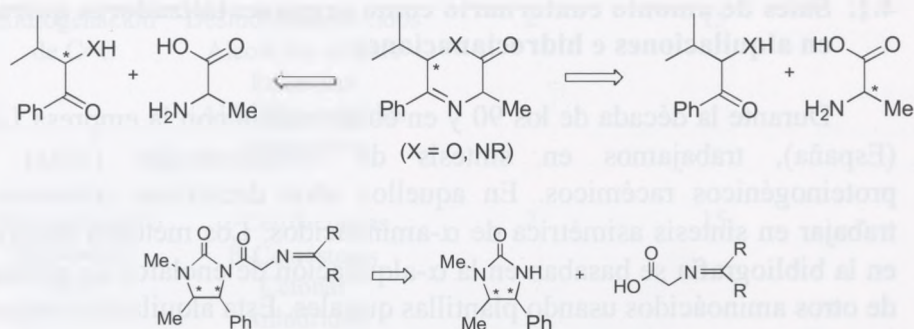
### 4.1. Sales de amonio cuaternario como organocatalizadores quirales en alquilaciones e hidrocianaciones

Durante la década de los 90 y en colaboración con la empresa Lilly (España), trabajamos en síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos (AAs) no proteínogénicos racémicos. En aquellos años decidimos comenzar a trabajar en síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos. Los métodos descritos en la bibliografía se basaban en la  $\alpha$ -alquilación de enolatos de glicina o de otros aminoácidos usando plantillas quirales. Esta alquilación requería la utilización de bases fuertes y bajas temperaturas en condiciones anhidras y en atmósfera de argón (Esquema 11). De entre las plantillas cíclicas quirales que se utilizaban como reactivos, cabe señalar los derivados de dicetopiperazinas de Schöllkopf, las oxazolidinonas e imidazolidinonas de Seebach y morfolinonas de Williams (Esquema 11).<sup>[42]</sup> Estas condiciones de reacción tan extremas no resultan útiles para su escalado.



Esquema 11. Plantillas quirales y condiciones de alquilación.

Nuestro primer objetivo fue diseñar plantillas quirales que permitieran la enolización en condiciones de catálisis por transferencia de fase, con bases inorgánicas en medio acuoso y, a ser posible, a la temperatura ambiente. Para ello, debían de tratarse de iminas de  $\alpha$ -aminoácidos que son fácilmente enolizables y también hidrolizables una vez alquiladas diastereoselectivamente. Por tanto, se diseñaron y prepararon iminoésteres cíclicos quirales derivados de alanina con estructura de oxazinona,<sup>[43,44]</sup> y también sus homólogos nitrogenados con estructura de pirazinona,<sup>[45,46]</sup> que fueron sintetizados usando cantidades estequiométricas de un auxiliar quiral (Esquema 12).

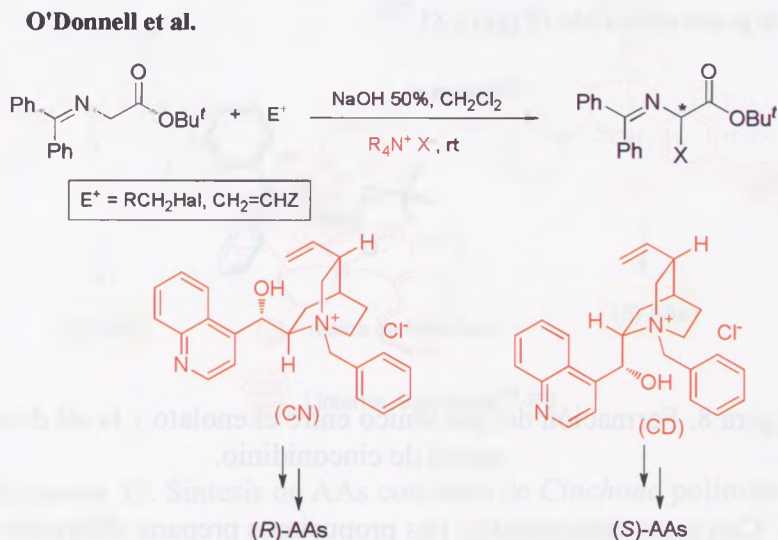


Esquema 12. Plantillas imínicas quirales por nuestro grupo.

Como plantilla quiral de glicina se prepararon las iminas acíclicas utilizando imidazolidinona de efedrina como auxiliar quiral.<sup>[47-49]</sup> La alquilación de todas estas plantillas pudo llevarse a cabo en condiciones de transferencia de fase sólido-líquido en presencia de bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB) y con carbonato de potasio o con hidróxido de

lítico como bases a temperaturas entre 25 y -20 °C, con excelentes diastereoselectividades (Esquema 12). Sin embargo, la hidrólisis de estos productos si bien conducía a dichos  $\alpha$ -aminoácidos con excelentes ee's, no permitía recuperar los auxiliares quirales, excepto en el caso de la imidazolidinona de la efedrina.

Por lo que antecede, continuamos con esta línea de trabajo dirigida hacia la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos<sup>[50]</sup> por alquilación de iminoésteres acíclicos en condiciones de transferencia de fase, pero usando ahora catalizadores quirales, como son las sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides de *Cinchona* tales como la cinconidina (CN) y la cinconina (CD). Esta estrategia había sido estudiada por O'Donnell<sup>[51]</sup> con sales de cinconidinio y cinconinio basándose en los trabajos de Grabowsky<sup>[37]</sup> sobre la alquilación de indanonas (Esquema 9). Sus resultados fueron modestos con ee's comprendidos entre el 42 y el 81% pero pudo preparar los *S*-aminoácidos (*S*-AAs) utilizando la sal derivada de cinconidina y los *R*-aminoácidos (*R*-AAs) con la sal de la cinconina ya que son pseudoenantiómeras (Esquema 13).

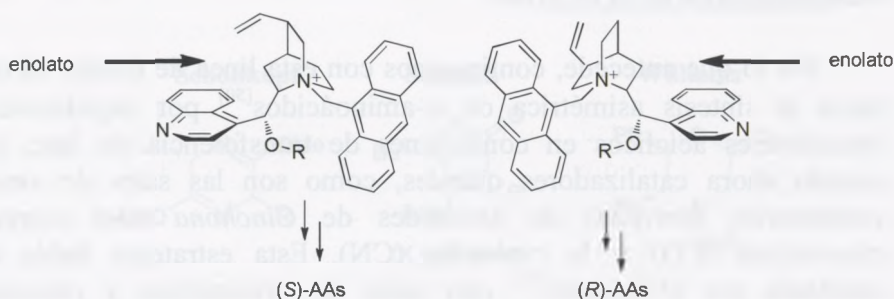


Esquema 13. Alquilación enantioselectiva del iminoéster de glicina en condiciones de transferencia de fase.

Posteriormente, los grupos de Lygo<sup>[52]</sup> y Corey<sup>[53]</sup> de forma independiente sustituyeron el grupo bencílico por el 9-antracencilmetilo consiguiendo ee's más elevados. Lygo et al. trabajaron con KOH acuoso en tolueno a 25 °C obteniendo 82-91% ee, mientras que Corey et al.



usaron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente y  $\text{CsOH}$  sólido como base a  $-78^\circ\text{C}$  obteniendo 92-99,5% ee. También se propuso cómo tenía lugar la aproximación del enolato al catión cinconidinio y cinconinio (Esquema 14).



Esquema 14. Aproximación del enolato a los cationes cinconidinio y cinconinio.

El modelo para la formación de un par iónico entre el enolato del iminoéster y el catión de cinconidinio fue propuesto por Corey, basándose en el complejo cristalino formado entre dicho catión y el anión *p*-nitrofenolato (Figura 8).<sup>[54]</sup>

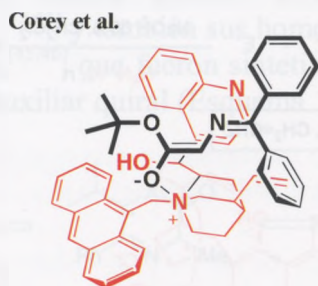
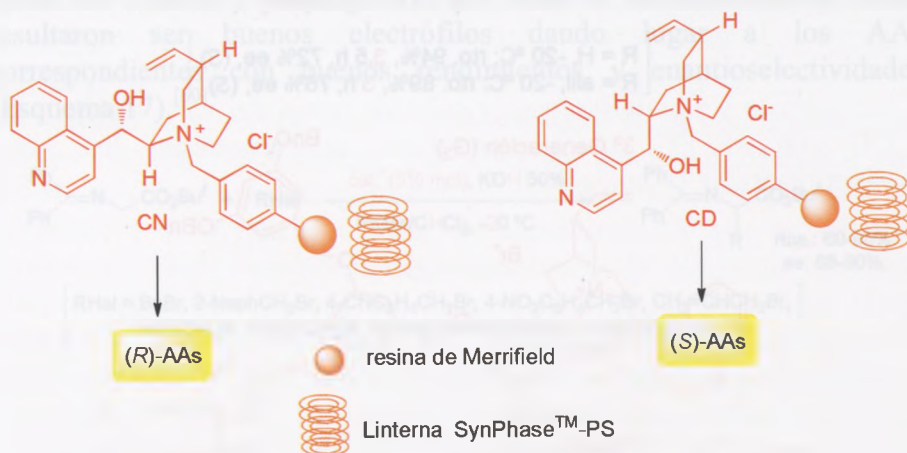
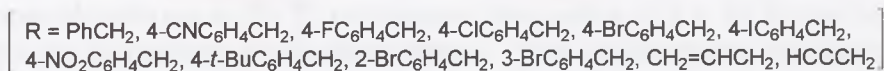
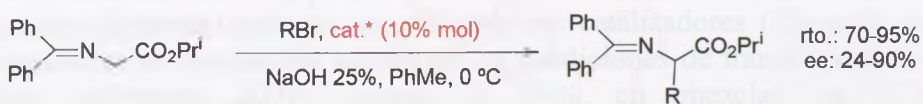


Figura 8. Formación del par iónico entre el enolato y la sal de amonio quiral de cinconidinio.

Con estos antecedentes, nos propusimos preparar diferentes sales de amonio derivadas de los alcaloides de *Cinchona* que pudieran recuperarse, y utilizarlas como catalizadores en reacciones de alquilación y de adición de Michael a olefinas electrófilas. En primer lugar se prepararon sales ancladas a polímeros a través del nitrógeno de la estructura de quinuclidina. Para ello, se utilizó la resina de Merrifield (poliestireno entrecruzado con 1% de 1,4-divinilbenceno y clorometilada, con 1.7 meq Cl/g resina). En la reacción estándar de alquilación de los glicinoiminoésteres de benzofenona con bromuro de

bencilo con NaOH acuosa al 25%, en tolueno a 0 °C, utilizando 10% mol de los dos catalizadores de transferencia de fase quiral de CD y CN, se obtuvo el aducto con un 90% y 85% de rendimiento, respectivamente y con un 90% y 40% ee, respectivamente (Esquema 15).<sup>[55]</sup>

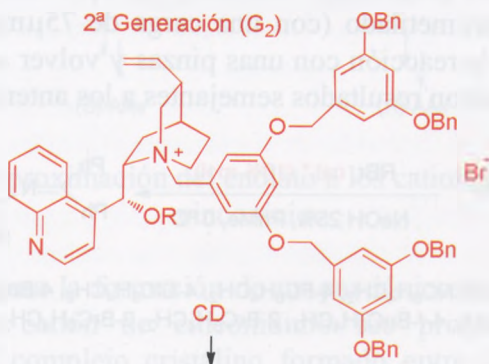
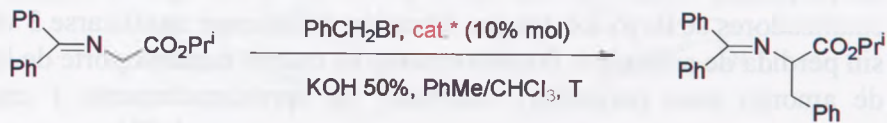
También se utilizaron otros bromuros bencílicos, bromuro de alilo y de propargilo con resultados más modestos. La recuperación de estos catalizadores se llevó a cabo por filtración y pudieron reutilizarse 3 veces sin pérdida de actividad. Posteriormente se usaron como soporte de la sal de amonio unas pequeñas “linternas” de aproximadamente 1 cm de poliestireno clorometilado (con una carga de 75 μmol Cl/g que podían recuperarse de la reacción con unas pinzas y volver a utilizarse).<sup>[56]</sup> Estos catalizadores dieron resultados semejantes a los anteriores.



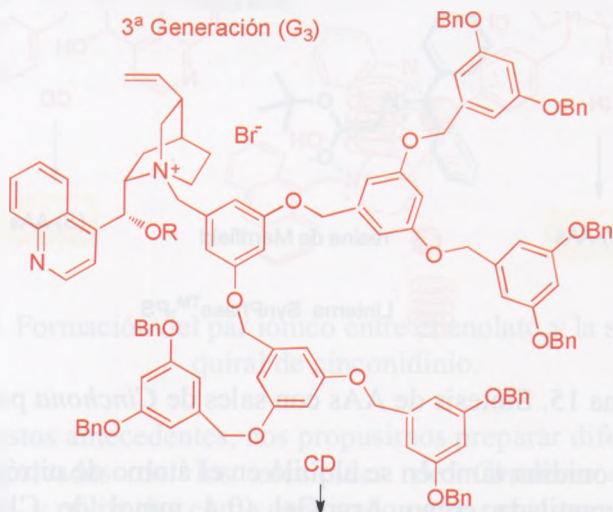
Esquema 15. Síntesis de AAs con sales de *Cinchona* polímeras.

La cinconidina también se alquiló en el átomo de nitrógeno con otra resina clorometilada como ArgoGel (0.4 mmol de Cl/g) y con la bromometilada Wang (1.19 mmol Br/g) con resultados inferiores para la alquilación con bromuro de bencilo (8% y 54% ee).<sup>[57]</sup> Con JandaJel (0.45-0.7 mmol de Cl/g) se obtuvo un 56% ee y con la resina de poliestireno tritilada (1.1 mmol de Cl/g) un 70% ee.<sup>[57]</sup>

Otra posible estrategia para anclar un organocatalizador es utilizar un dendrímero. Para el caso de las sales de cinconidinio se pensó en los bromuros de Fréchet,<sup>[58]</sup> ya que son derivados bencílicos fácilmente anclables al nitrógeno de la quinuclidina, y así se prepararon las correspondientes sales de cinconidinio de 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> generación (Esquema 16).



R = H, -20 °C: rto. 94%, 3,5 h, 72% ee, (S)  
 R = alil, -20 °C: rto. 89%, 3 h, 76% ee, (S)



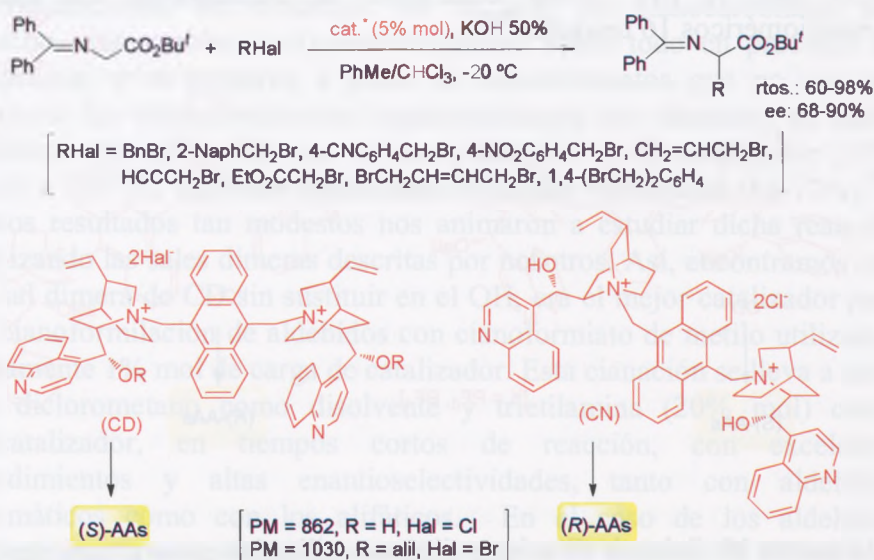
R = H, NaOH 25%, 0 °C: rto. 85% , 5 h, 40% ee, (S)  
 R = alil, CsOH.H<sub>2</sub>O, -78 °C: rto. 85%, 2 h, 56% ee, (S)

Esquema 16. Síntesis de AAs catalizada por sales de *Cinchona* dendrimeras.



Estos nuevos dendrímeros se ensayaron como catalizadores quirales en la alquilación estándar con bromuro de bencilo del iminoéster de isopropilo de glicina con la benzofenona, utilizando una bolsa de té fabricada con una membrana de diálisis para contener el catalizador. Los dendrímeros de 2<sup>a</sup> generación (Pm = 1790 y 1830) fueron los que dieron mejores resultados (Esquema 16).<sup>[59]</sup>

Considerando que se podían unir dos unidades de cinchonidina o cinconina al sistema antraceno por las dos posiciones 9 y 10, se clorometiló el antraceno en dichas posiciones y se prepararon los correspondientes catalizadores “dímeros” (no en sentido estricto) cuyo peso molecular oscila entre 830 y 1030 adecuados para ser utilizados, como anteriormente, en una especie de bolsa de té preparada con una membrana de diálisis, y poder ser recuperados fácilmente. Estas sales de amonio dimeras resultaron ser muy buenos catalizadores (5% mol) en reacciones de alquilación asimétrica en condiciones de transferencia de fase utilizando KOH acuosa al 50% en mezclas ca. 7:3 tolueno/cloroformo a -20 °C en tiempos más cortos (1.5 a 20 h) que los derivados de polímeros o de dendrímeros. Tanto los bromuros bencílicos como los alílicos y propargílicos, así como el bromoacetato de etilo, resultaron ser buenos electrófilos dando lugar a los AAs correspondientes con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 17).<sup>[60]</sup>

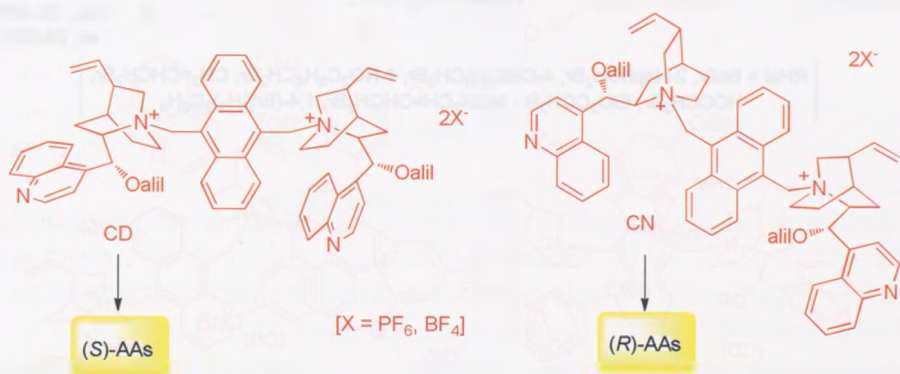


Esquema 17. Síntesis de derivados de AAs organocatalizada por sales de *Cinchona* dimeras.



Además, estos catalizadores pudieron ser recuperados por simple precipitación en éter en el medio de reacción y reutilizados sin necesidad de purificación. Afortunadamente, el derivado de cinconina dio prácticamente los mismos resultados que las de cinconidina y fue posible obtener los derivados (*R*)-AAs con parecida enantioselectividad. Las adiciones de tipo Michael sobre acrilonitrilo, metacrilato de metilo y ciclohexenona se llevaron a cabo con la sal dímica de cinconidina con un grupo alilo en el OH a  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con rendimientos del 80, 49 y 83%, respectivamente, y con ee de 68, 84 y 92%, respectivamente, aunque con baja diastereoselectividad en los dos últimos casos.

Con el fin de mejorar la formación del par iónico entre la sal de amonio y el enolato se pensó en llevar a cabo el intercambio aniónico de los iones cloruro o bromuro por aniones menos coordinantes, como hexafluoroantimoniato y tetrafluoroborato. Así, una vez que las mismas sales dímicas fueron sometidas a este simple intercambio resultaron ser, en general, mejores catalizadores en las reacciones de alquilación dando lugar a ee's más elevados, y pudiendo ser recuperados igualmente por precipitación con éter.<sup>[61]</sup> Por ejemplo, en las alquilaciones se consiguió aumentar la enantioselectividad del orden de 10 a 42 unidades al cambiar bromuro por hexafluorofosfato. En el caso de las adiciones Michael a acrilonitrilo y a ciclohexenona catalizada por el derivado dimérico de la CD con el  $\text{PF}_6^-$  como contranión se aumentaron los excesos enantioméricos 16 unidades.<sup>[62]</sup>



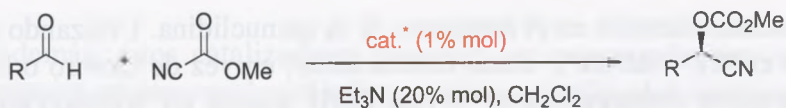
Esquema 18. Sales de *Cinchona* dímicas utilizadas con contraniones  $\text{PF}_6^-$  y  $\text{BF}_4^-$ .

Este efecto también fue estudiado por nuestro grupo con los catalizadores de Lygo<sup>[52]</sup> y Corey,<sup>[53]</sup> las sales de CD y CN con el grupo

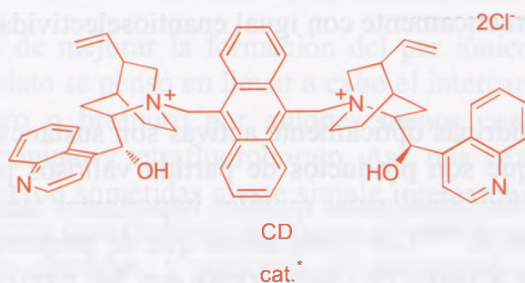
9-antracnilmetilo en el nitrógeno de la quinuclidina. Utilizando las sales con el  $\text{PF}_6^-$  o del  $\text{BF}_4^-$  como contraniones, en vez de cloruro o bromuro, es posible conseguir, a 0 °C con KOH acuosa en tolueno/cloroformo, enantioselectividades más elevadas.<sup>[63]</sup>

De estos resultados podemos concluir que las sales dímeras de CD y CN son las más adecuadas en estas reacciones de alquilación de iminoglicinatos de benzofenona en catálisis de transferencia de fase, no sólo por su fácil preparación, sino también porque pueden recuperarse por simple precipitación con éter y ser reusadas sin purificación adicional. Además pueden prepararse los correspondientes *R* y *S*  $\alpha$ -aminoácidos prácticamente con igual enantioselectividad.

Las cianhidrinas ópticamente activas son sustancias de gran interés industrial ya que son productos de partida valiosos para la síntesis de moléculas polifuncionalizadas quirales importantes tanto en agroquímica como en farmacia.<sup>[40]</sup> Los compuestos que se preparan industrialmente en gran escala a partir de cianhidrinas son los piretroides deltametrin, cipermetrin y tralometrin, que tienen estructura de cianhidrina *O*-acilada, diferentes ácidos mandélicos quirales, y el fármaco vasodilatador ditiagem. Uno de los inconvenientes que presenta la síntesis de cianhidrinas es, el uso de reactivos tóxicos como HCN y su inestabilidad configuracional. Sin embargo, por un lado, los cianocarbonatos son mucho más estables configuracionalmente sobre todo en procesos de hidrólisis, y se preparan a partir de cianoformiatos que no son tan tóxicos. La cianoformilación organocatalizada de aldehídos se había descrito solamente con una sal de quinidinio como catalizador (10% mol) a -78 °C, logrando enantioselectividades moderadas (61-72%).<sup>[64]</sup> Estos resultados tan modestos nos animaron a estudiar dicha reacción utilizando las sales dímeras descritas por nosotros. Así, encontramos que la sal dímera de CD sin sustituir en el OH, era el mejor catalizador para la cianoformilación de aldehídos con cianoformiato de metilo utilizando solamente 1% mol de carga de catalizador. Esta cianación se lleva a cabo en diclorometano como disolvente y trietilamina (20% mol) como cocatalizador, en tiempos cortos de reacción, con excelentes rendimientos y altas enantioselectividades, tanto con aldehídos aromáticos como con los alifáticos. En el caso de los aldehídos aromáticos, la reacción se llevó a cabo tanto a 10 como a -78 °C con ee's ligeramente superiores a baja temperatura (Esquema 19).<sup>[65,66]</sup> Esta metodología sólo permitió preparar los cianocarbonatos de configuración *R*, ya que la sal de cinconina dio los derivados racémicos.



RCHO	T (°C)	t (h)	rto. (%)	ee (%)
aromático	10	2-4	99	75-88
aromático	-78	14-17	96-99	78-96
alifático	10	3	86-97	40-60



Esquema 19. Cianofornilación asimétrica de aldehídos catalizada por una sal de cinconidinio dímica.

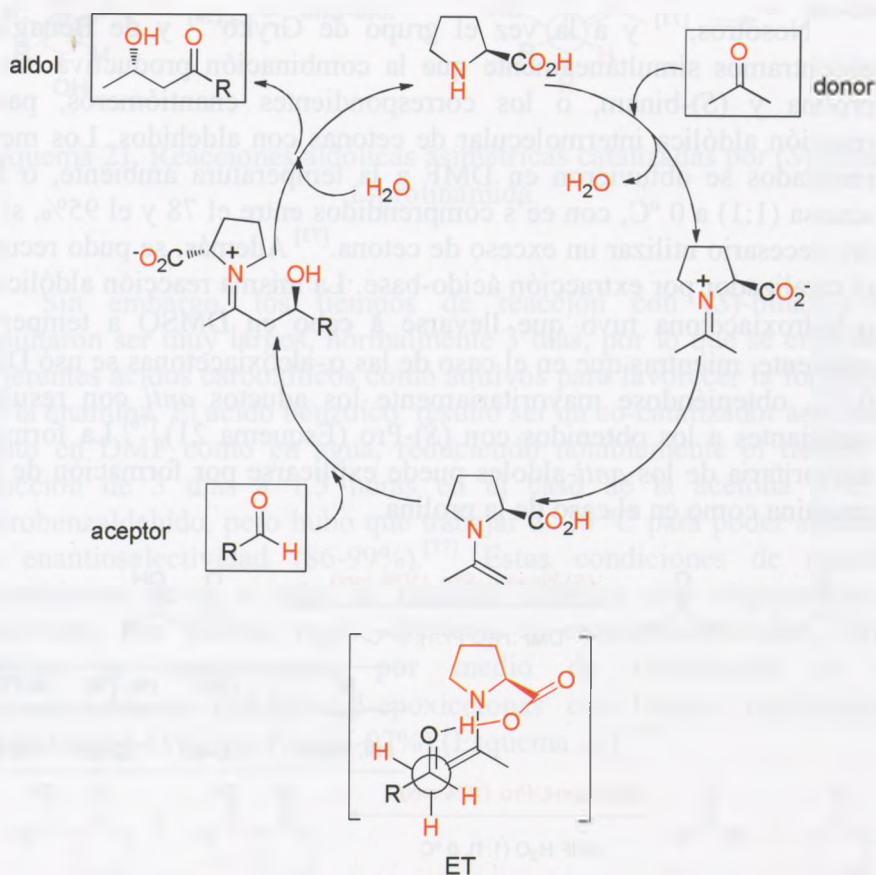
#### 4.2. Prolinamidas derivadas de binam como organocatalizadores quirales en reacciones aldólicas inter e intramoleculares

Desde que se descubrieron los dos tipos de reacciones aldólicas asimétricas intra<sup>[32,33]</sup> e intermoleculares<sup>[38]</sup> catalizadas por L-Pro, la reacción aldólica organocatalizada ha recibido un creciente interés por la comunidad científica.<sup>[67-72]</sup> La reacción aldólica es una de las reacciones de creación de enlaces C-C más importantes, y ha sido aplicada por la industria de química fina y farmacéutica en procesos industriales. El gran desarrollo sintético experimentado, sobre todo por la reacción aldólica intermolecular asimétrica organocatalizada, radica en que es posible trabajar con los dos componentes, dador y aceptor, sin ningún tipo de protección y en condiciones muy simples de reacción, dando lugar a los aldoles correspondientes con altos grados de regio-, diastereo- (mayoritariamente *anti*) y enantioselectividad. Dado que es necesario utilizar una alta carga de L-Pro (20-30% mol) y que los ee's eran modestos en algunos casos, se han diseñado numerosos organocatalizadores que han resultado ser muy eficientes en este tipo de



reacciones. Especialmente activas han resultado ser las prolinamidas,<sup>[67]</sup> ya que el NH es capaz de formar enlace de hidrógeno de forma semejante a como se ha propuesto que hace el grupo carboxilo de la L-Pro (Esquema 20). El mecanismo por el que tiene lugar la reacción aldólica organocatalizada es semejante a las aldolasas de clase I, por formación de la enamina (Esquema 20). Otro de los inconvenientes que tiene la L-Pro es su baja solubilidad en disolventes orgánicos, por lo que es necesario usar en muchos casos DMSO, mientras que las prolinamidas presentan una mayor solubilidad en diferentes disolventes orgánicos.

### List, Lerner y Barbas

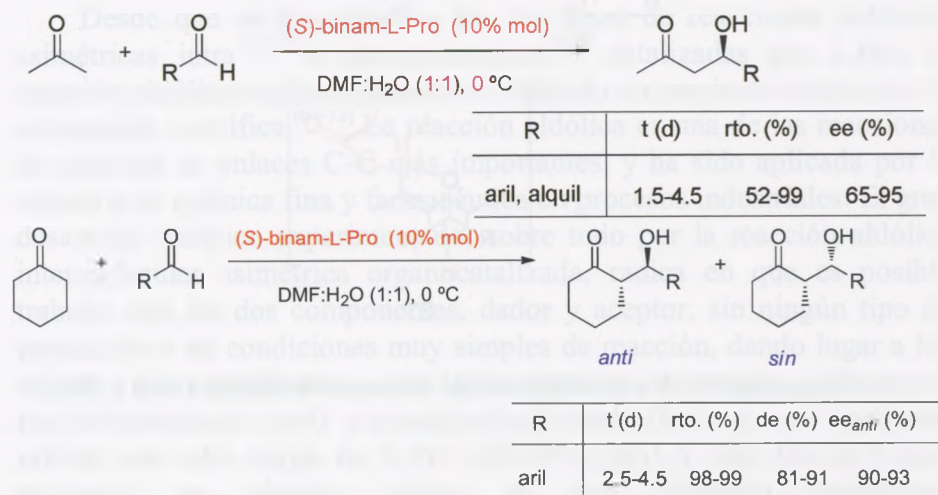


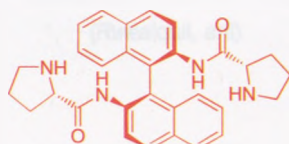
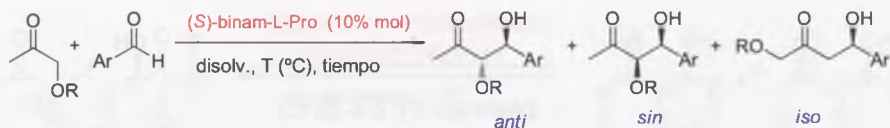
Esquema 20. Ciclo catalítico de la reacción aldólica con L-Pro.



Nuestro grupo comenzó a trabajar en este campo en 2004 con la idea de diseñar nuevas prolinamidas en las que una diamina quirál binafílica (binam), fácilmente asequible y con simetría  $C_2$ , estuviera unida a la prolina a través de un enlace amídico, y a la que designamos como binam-Pro. El enlace amida daría robustez al organocatalizador y el hidrógeno del grupo NH sería lo suficientemente ácido para formar enlaces de hidrógeno con el grupo carbonilo del electrófilo. Además, se aumentaría la solubilidad de la prolina en medios orgánicos con lo que podría reducirse la carga de organocatalizador y también se podría recuperar por extracción ácido-base. Por último, el nuevo elemento de quiralidad, el atropoisomerismo de la unidad de binafílo, podría mejorar los resultados estereoquímicos.

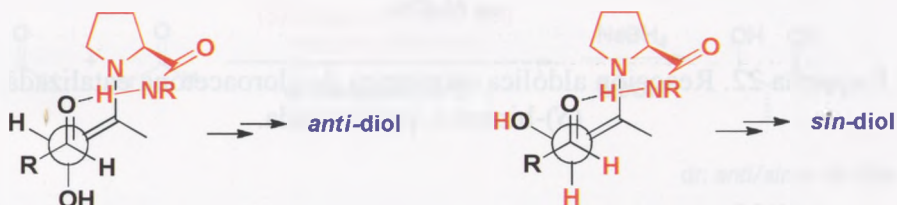
Nosotros,<sup>[73]</sup> y a la vez el grupo de Gryko<sup>[74]</sup> y de Benaglia,<sup>[75]</sup> encontramos simultáneamente que la combinación productiva era (*S*)-prolina y (*S*)-binam, o los correspondientes enantiómeros, para la reacción aldólica intermolecular de cetonas con aldehídos. Los mejores resultados se obtuvieron en DMF a la temperatura ambiente, o DMF acuosa (1:1) a 0 °C, con ee's comprendidos entre el 78 y el 95%, si bien era necesario utilizar un exceso de cetona.<sup>[73]</sup> Además, se pudo recuperar el catalizador por extracción ácido-base. La misma reacción aldólica con  $\alpha$ -hidroxiacetona tuvo que llevarse a cabo en DMSO a temperatura ambiente, mientras que en el caso de las  $\alpha$ -alcoxiacetonas se usó DMF a 0 °C, obteniéndose mayoritariamente los aductos *anti* con resultados semejantes a los obtenidos con (*S*)-Pro (Esquema 21).<sup>[76]</sup> La formación mayoritaria de los *anti*-aldoles puede explicarse por formación de la *E*-enammina como en el caso de la prolina.





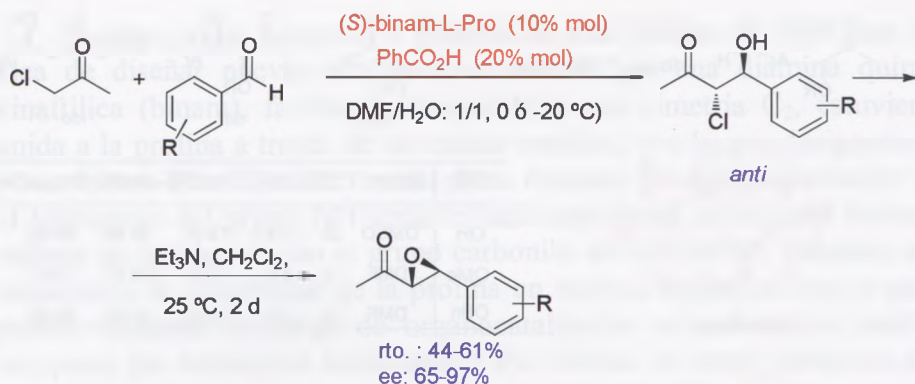
(*S*)-binam-L-Pro

OR	disolv.	T (°C)	t (d)	rto. (%)	de (%)	ee <sub>anti</sub> (%)
OH	DMSO	25	3-5.5	73-97	80-89	88-99
OMe	DMF	0	3-4	73-97	83-87	73-97
OBn	DMF	0	3-5.5	73-97	80-89	88-99



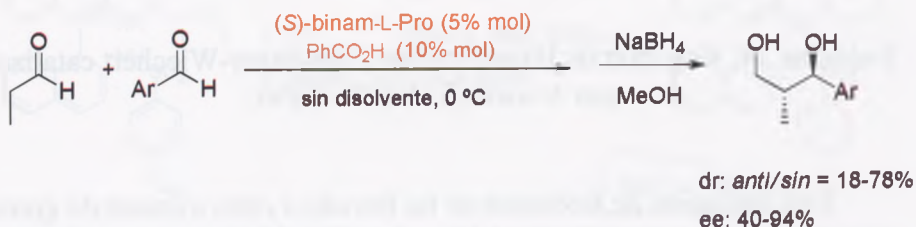
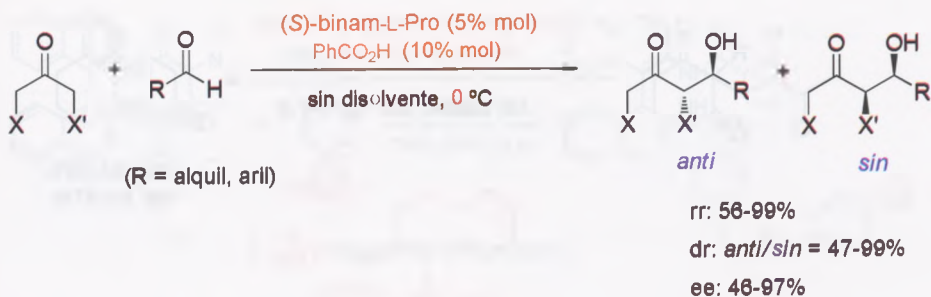
Esquema 21. Reacciones aldólicas asimétricas catalizadas por (*S*)-binam-L-prolinamida.

Sin embargo, los tiempos de reacción con (*S*)-binam-L-Pro resultaron ser muy largos, normalmente 3 días, por lo que se ensayaron diferentes ácidos carboxílicos como aditivos para favorecer la formación de la enamina. El ácido benzoico resultó ser un co-catalizador adecuado, tanto en DMF como en agua, reduciendo notablemente el tiempo de reacción de 3 días a 1.5 horas en el caso de la acetona y el p-nitrobenzaldehído, pero hubo que trabajar a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  para poder aumentar la enantioselectividad (86-99%).<sup>[77]</sup> Estas condiciones de reacción permitieron llevar a cabo la reacción aldólica con cloroacetona y aldehídos con buenas regio, diastereo y enantioselectividad, cuyos aldoles se transformaron por medio de trietilamina en las correspondientes (3*R*,4*S*)- $\alpha,\beta$ -epoxicetonas con buenos rendimientos globales (44-61%) y ee's (65-97%) (Esquema 22).<sup>[78]</sup>



Esquema 22. Reacción aldólica asimétrica de cloroacetona catalizada por (*S*)-binam-L-prolinamida.

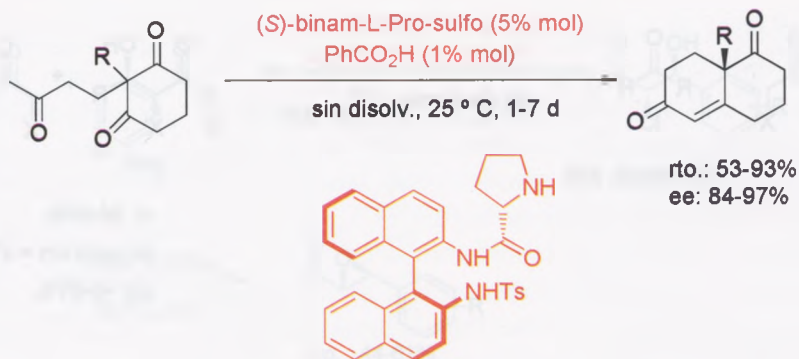
Posteriormente, basándonos en trabajos de Bolm et al.<sup>[79]</sup> en los que se describía la reacción aldólica sin disolventes catalizada por L-Pro en un molino de bolas, decidimos ensayar estas condiciones con la binam-prolinamida y ácido benzoico como co-catalizador. Se ensayaron tres técnicas diferentes sin disolvente: agitación con el molino de bolas, agitación mecánica convencional y agitación magnética después de disolver todos los componentes en THF y evaporar a sequedad. De todas ellas, la segunda dio los mejores resultados, con lo cual es posible utilizar agitadores magnéticos convencionales y variar la temperatura. Además, fue posible reducir la cantidad de cetona a 2 eq y reducir la carga de catalizador (5% mol) y los tiempos de reacción. Como donadores se utilizaron cetonas acíclicas, alcoxiacetonas, cloroacetona, cetonas cíclicas así como aldehídos. Los aldoles correspondientes preparados anteriormente se obtuvieron con buenos rendimientos (54-98%), diastereoselectividades (54-98%) y enantioselectividades (hasta 97%) (Esquema 23).<sup>[80,81]</sup> El catalizador (*S*)-binam-L-Pro se pudo recuperar también en estas condiciones por extracción ácido-base.



Esquema 23. Reacción aldólica asimétrica catalizada por (*S*)-binam-L-prolinamida sin disolvente.

Con el fin de preparar un catalizador bifuncional se diseñó el catalizador que tuviera binam como soporte de una unidad de prolina en forma de prolinamida, y la otra unidad fuera un grupo sulfonamida, es decir *N*-tosil-(*S*)-binam-L-Pro.<sup>[82]</sup> Este nuevo catalizador fue diseñado con el fin de reducir la cantidad del co-catalizador, el ácido benzoico, ya que el grupo sulfonamido podría activar a través del enlace de hidrógeno el grupo carbonilo del componente aceptor. La reacción aldólica se llevó a cabo sin disolvente en ausencia y en presencia de agua (<15% mol) a 0 °C con rendimientos de 27-98%, 26-98% de y 79-98% ee. El aspecto más novedoso de este catalizador es su remarcable actividad en reacciones aldólicas intramoleculares.<sup>[82,83]</sup> La reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert se ensayó con diferentes organocatalizadores como L-Pro, (*S*)-prolinamida, (*S*)-pirrolidilmetilpirrolidina, (*S*)-2-pirrolidilbencimidazol, (*S*)-binam-L-Pro y *N*-tosil-(*S*)-binam-L-Pro [(*S*)-binam-L-Pro-sulfo] obteniéndose los mejores resultados con el último organocatalizador.<sup>[83]</sup> Estas condiciones se han utilizado para la síntesis general de diferentes cetonas tipo Wieland-Miescher con rendimientos de 53-93% y ee de 84-97% (Esquema 24).

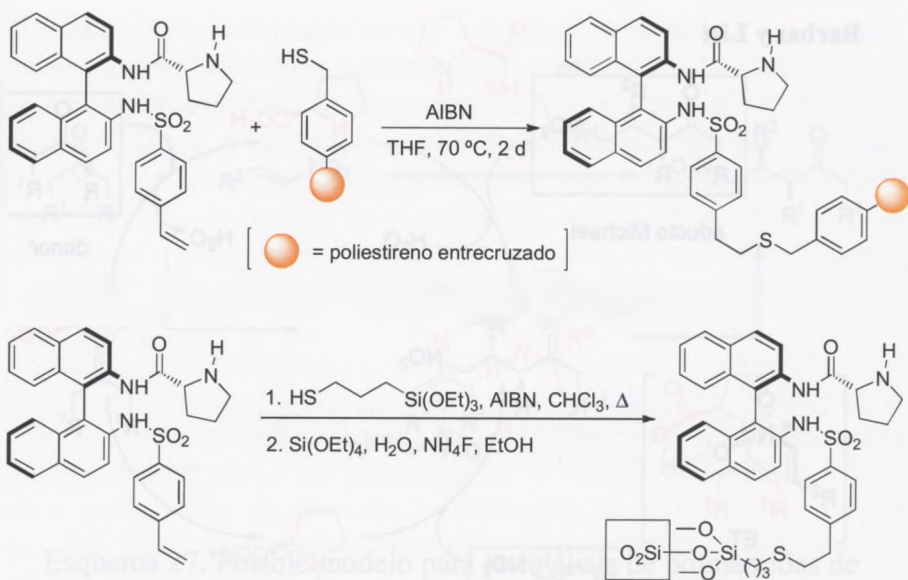




Esquema 24. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalizada por *N*-tosil-(*S*)-binam-L-Pro.

Esta anelación de Robinson se ha llevado a cabo a escala de gramos para preparar la cetona Wieland-Miescher (R = Me) en un procedimiento “one-pot” en dos pasos a partir de la adición Michael de metil vinil cetona a 2-metil-1,3-ciclohexanodiona en presencia de Et<sub>3</sub>N, seguida de adición del catalizador para que se produjera la reacción aldólica intramolecular. Así se obtuvo dicha cetona de Wieland-Miescher con un rendimiento del 85% y un ee del 97%.<sup>[84,85]</sup>

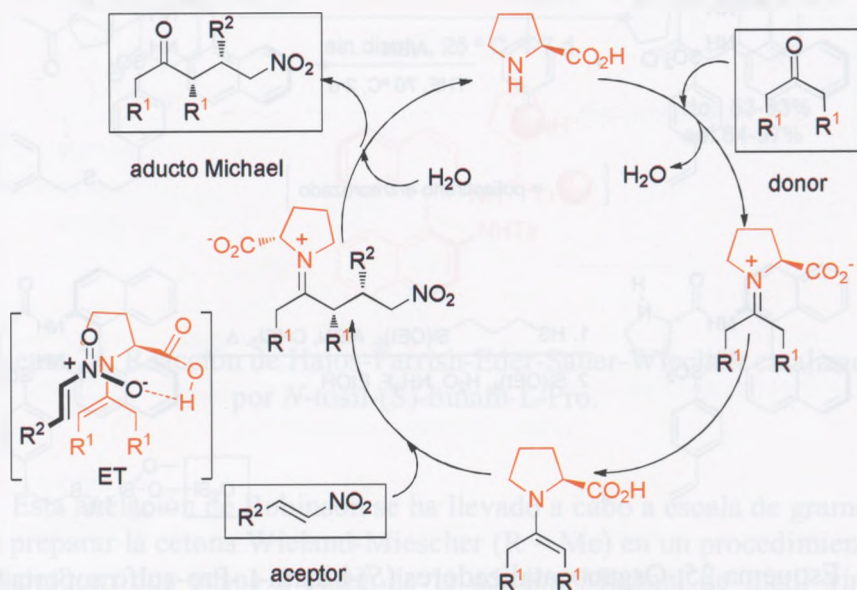
Sin embargo, el organocatalizador (*S*)-binam-L-Pro-sulfo no se pudo recuperar por extracción ácido-base como en el caso de (*S*)-binam-L-Pro. Por tanto decidimos anclarlo a diferentes soportes sólidos a través del grupo 4-vinilfenilsulfonilo por adición radicalaria de un tiol bencílico unido a un polímero<sup>[86]</sup> o con gel de sílice mediante un procedimiento sol-gel<sup>[87]</sup> (Esquema 25). El primero fue activo sólo en la reacción aldólica intramolecular sin disolvente, pudiendo reciclarse hasta 6 veces.<sup>[86]</sup> Mejores resultados en cuanto a rendimientos, regio, diastereo y enantioselectividad se lograron con el anclado a gel de sílice, pudiendo reciclarse 9 veces y, además, se pudo utilizar en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert pudiendo reciclarse en este último caso 5 veces.<sup>[87]</sup>



Esquema 25. Organocatalizadores (*S*)-binam-L-Pro-sulfo soportados.

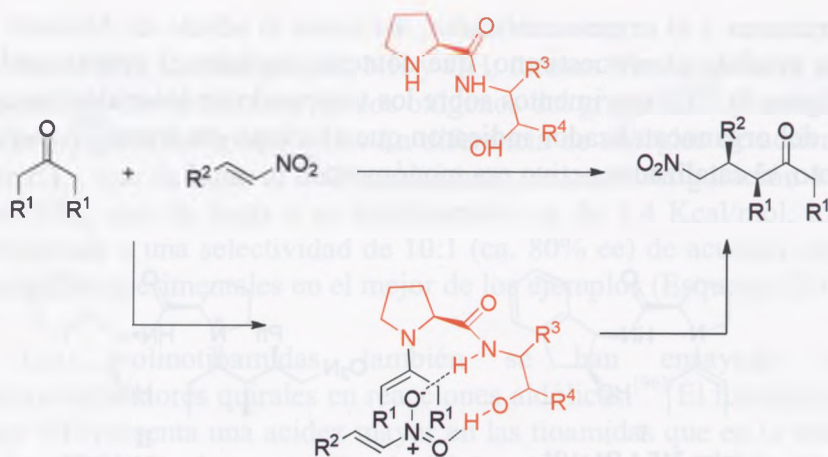
#### 4.3. Prolinamidas y prolinotioamidas derivadas de aminoalcoholes como organocatalizadores quirales en adiciones conjugadas y en reacciones aldólicas inter e intramoleculares

La adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroalquenos puede llevarse a cabo vía formación de enaminas.<sup>[88]</sup> Los grupos de Barbas<sup>[89]</sup> y List,<sup>[90]</sup> de forma independiente, describieron el uso de L-Pro como organocatalizador en la adición de cetonas a *trans*- $\beta$ -nitroestireno con buenos rendimientos pero bajos ee's (0-23%). Estudios posteriores del grupo de Enders<sup>[91]</sup> usando MeOH como disolvente consiguieron mejorar los resultados, obteniendo un ee del 76% del diastereoisómero mayoritario *sin*. La diastereoselectividad *sin* se puede explicar con la formación de un estado de transición acíclico sinclinal que había sido propuesto años antes por Seebach (Esquema 26).<sup>[92]</sup>



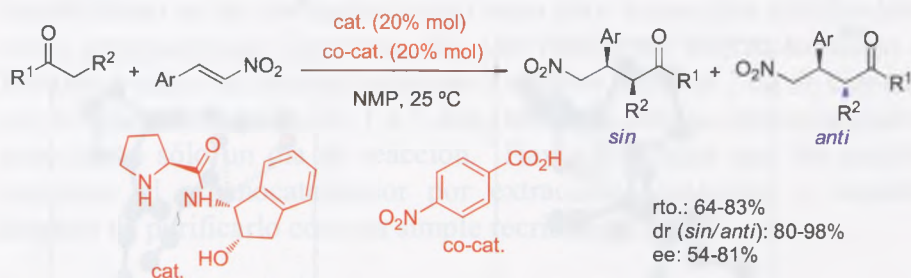
Esquema 26. Mecanismo propuesto para la adición conjugada de cetonas a nitroalquenos catalizada por L-Pro por Barbas y List.

En nuestro grupo, de forma simultánea al desarrollo de los organocatalizadores de binam-L-Pro en el año 2005, se diseñaron prolinamidas derivadas de 1,2-aminoalcoholes quirales para estudiar su actividad catalítica en adiciones de Michael y en reacciones aldólicas. De nuevo el nucleófilo, un compuesto carbonílico con átomos de hidrógeno en alfa, formaría la enamina y el grupo amido e hidroxilo se coordinarían y activarían al aceptor, bien una olefina electrófila o un aldehído. Dadas las propiedades básicas de este tipo de prolinamidas también nos propusimos su recuperación por extracción ácido-base. La primera reacción que se estudió fue la adición conjugada de cetonas a nitroalquenos, proceso que no se había estudiado todavía con prolinamidas como organocatalizadores. El modelo posible que planteamos se basaba en la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo nitro y los dos átomos de hidrógeno de la amida y del alcohol (Esquema 27).



Esquema 27. Posible modelo para la catálisis de polinamidas de aminoalcoholes en la adición conjugada de cetonas a nitroalquenos.

Se prepararon catorce prolina derivadas de diferentes aminoalcoholes y se encontró que la derivada del (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol era la mejor como organocatalizador en la adición de cetonas a nitroalquenos (Esquema 28).<sup>[93,94]</sup> La adición tipo Michael necesitó el ácido 4-nitrobenzoico como co-catalizador para reducir el tiempo de reacción de 3 a 1 día, obteniéndose mayoritariamente los aductos *sin* con buena diastereoselectividad y con enantioselectividades moderadas. La extracción ácido-base permitió la recuperación del organocatalizador, pero necesitó purificarse por cromatografía para poder reutilizarse.



Esquema 28. Adición conjugada de cetonas a nitroestirenos organocatalizada por (*S*)-prolina derivada del (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol.

Mediante medidas de espectrometría de masas por ionización con electrospray (EM-IES) se pudo detectar la enamina I formada entre la 3-



pentanona y el organocatalizador, así como el aducto de Michael II una vez añadido el nitroestireno, que contenía también el organocatalizador (Figura 9).<sup>[94]</sup> Experimentos sobre los valores de ee obtenidos variando el ee del organocatalizador indicaron que el efecto era lineal<sup>[94]</sup> y que, por tanto, el catalizador activo era monómero.<sup>[95]</sup>

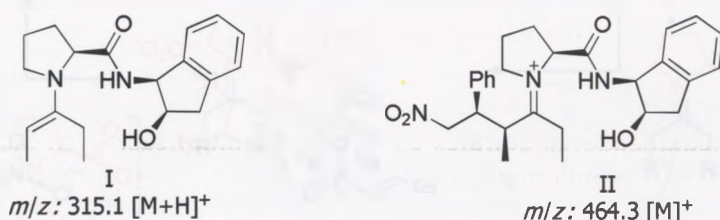
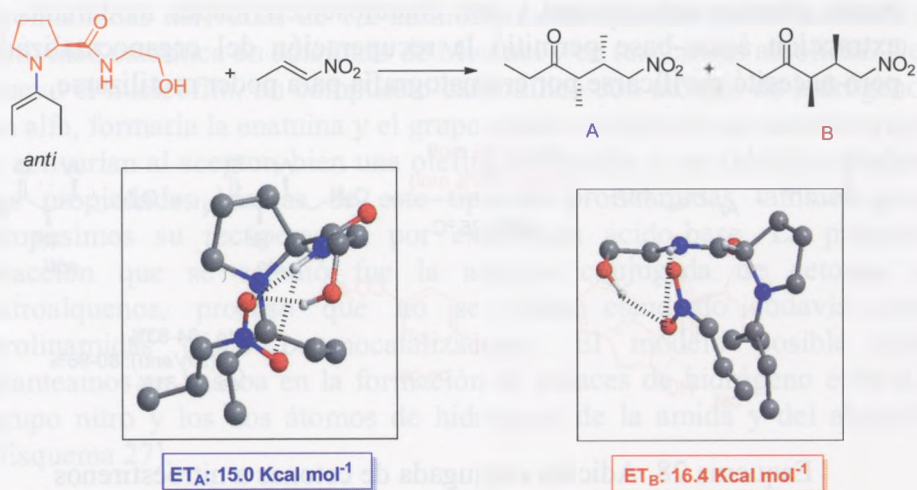


Figura 9. Intermedios catiónicos detectados por EM-IES.

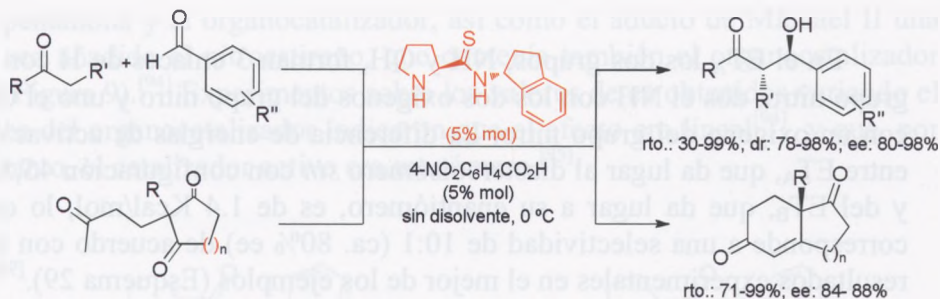
Los estudios de DFT llevados a cabo por el Dr. Enrique Gómez-Bengoia en la Universidad del País Vasco con un modelo más simple, nitropropeno y la prolinamida del 2-aminoetanol, demostraron que, de los cuatro posibles estados de transición, sólo los de la enamina *anti* (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>) se beneficiaban de los enlaces de hidrógeno provocando una disminución de energía (Esquema 28).



Esquema 29. Estados de transición y energías de activación que dan lugar a los enantiómeros *sin* calculados al nivel B3LYP/6-31G\*.

En el ET<sub>A</sub> los dos grupos, NH y OH, forman 3 enlaces de H con el grupo nitro, dos el NH con los dos oxígenos del grupo nitro y uno el OH con un oxígeno del grupo nitro. La diferencia de energías de activación entre ET<sub>A</sub>, que da lugar al diastereoisómero *sin* con configuración 4*S*,5*R*, y del ET<sub>B</sub>, que da lugar a su enantiómero, es de 1.4 Kcal/mol, lo que corresponde a una selectividad de 10:1 (ca. 80% ee) de acuerdo con los resultados experimentales en el mejor de los ejemplos (Esquema 29).<sup>[94]</sup>

Las prolinoamidas también se han ensayado como organocatalizadores quirales en reacciones aldólicas.<sup>[96]</sup> El hidrógeno del grupo NH presenta una acidez mayor en las tioamidas que en las amidas, así la acetamida tiene un pKa de 25.5 y la tioacetamida de 18.5.<sup>[97]</sup> Consecuentemente, se favorece la formación de enlaces de hidrógeno más fuertes con el compuesto carbonílico aceptor y se facilita la transferencia del protón en la reacción aldólica. Por ello, se prepararon las prolinoamidas derivadas de 1,2-aminoalcoholes y se ensayaron junto con las amidas como organocatalizadores en reacciones aldólicas inter e intramoleculares. Dada nuestra experiencia previa con las binamprolinamidas, estas reacciones también se llevaron a cabo sin disolvente (Sección 4.2). En estas reacciones la presencia del grupo OH no resultó necesaria para lograr mejores enantioselectividades por lo que, tras comparar los resultados usando las amidas y tioamidas derivadas del (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol y de (*R*)-2-aminoindano, se encontró que la última daba mejores resultados.<sup>[98]</sup> Así, estudios comparativos llevados a cabo en la reacción aldólica intermolecular sin disolvente con agitación magnética convencional y con ácido 4-nitrobenzoico como co-catalizador a 0 °C, demostraron que la (*S*)-prolinoamida del (*R*)-2-aminoindano es un catalizador quiral tanto para la reacción aldólica inter como intramolecular (Esquema 30). Las reacciones intermoleculares se llevaron a cabo con cetonas acíclicas y cíclicas con sólo 2 eq de cetona y con tiempos de reacción de 1 a 3 días, mientras que las intramoleculares necesitaron sólo un día de reacción. Hay que señalar que fue posible recuperar el organocatalizador por extracción ácido-base y reusarlo después de purificarlo con una simple recristalización.<sup>[98]</sup>



Esquema 30. Reacciones aldólicas con la (*S*)-prolinotioamida del (*R*)-2-aminoindano sin disolvente.

Estudios posteriores sobre la actividad catalítica de la (*S*)-prolinamida y de la (*S*)-prolinotioamida derivadas del (*R*)-2-aminoindano en reacciones aldólicas inter e intramoleculares indicaron que, utilizando las mismas condiciones pero en agua como disolvente a 10 °C, se obtenían enantioselectividades algo inferiores a las obtenidas sin disolvente a 0 °C, excepto en el caso de cetonas acíclicas.<sup>[99]</sup>

#### 4.4. Bencimidazoles derivados de diaminas como organocatalizadores quirales en adiciones conjugadas

La organocatálisis asimétrica basada en la formación de enlaces de hidrógeno se lleva a cabo con ácidos o bases de Brønsted quirales y ha resultado ser una estrategia altamente eficiente especialmente en adiciones conjugadas, y reacciones de Strecker y Mannich.<sup>[100]</sup> De forma similar a la catálisis enzimática, en el estado de transición se forman enlaces de hidrógeno entre los sustratos y el catalizador. Los organocatalizadores ácidos de Brønsted quirales más utilizados son los ácidos fosfóricos derivados de binol<sup>[101]</sup> substituidos en las posiciones 3,3' del binaftilo, los primeros que fueron utilizados de forma independiente por los grupos de Akiyama<sup>[102]</sup> y Terada,<sup>[103]</sup> los ácidos carboxílicos, los dioles como tadoles y binoles y las triflamidas (Figura 10). Como bases de Brønsted quirales cabe señalar las guanidinas y las tioureas quirales (Figura 11).



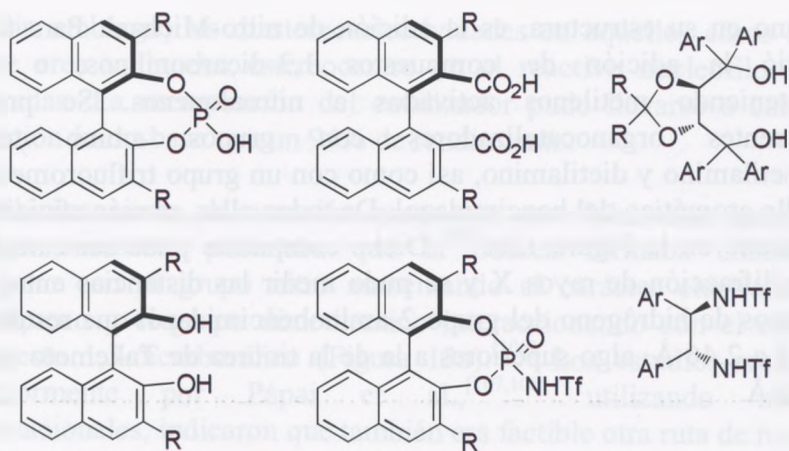


Figura 10. Ácidos de Brønsted quirales.

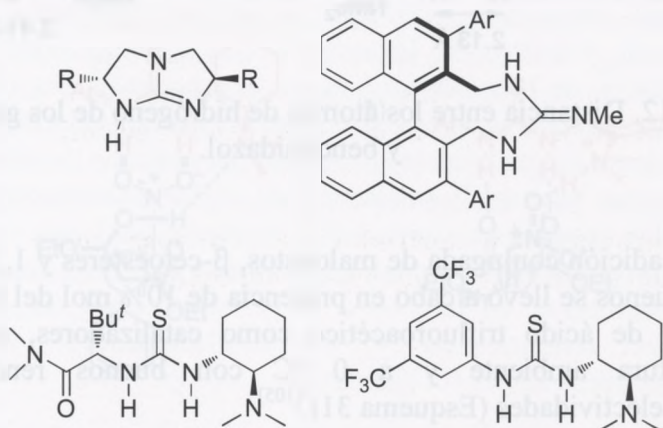


Figura 11. Bases de Brønsted quirales.

Dentro de este campo de la organocatálisis asimétrica, decidimos diseñar nuevos catalizadores bifuncionales derivados de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina con un grupo 2-aminobencimidazol en vez de una unidad de tiourea, como en el caso del catalizador de Takemoto<sup>[104]</sup> (Figura 12a). Este tipo de catalizador quiral tendría carácter bifuncional, ya que actuaría de un lado como base de Brønsted por poseer un grupo amino y por otro lado el grupo 2-aminobencimidazol sería capaz de formar enlaces de hidrógeno. Debido a estas características estructurales, también se podrían recuperar por extracción ácido-base. Una de las reacciones más estudiadas con las tioureas que tienen además un grupo



amino en su estructura, es la adición de nitro-Michael. Para tal fin se eligió la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos, o sistemas conteniendo metilenos activados a nitroalquenos. Se prepararon diferentes organocatalizadores con grupos amino terciarios, dimetilamino y dietilamino, así como con un grupo trifluorometilo en el anillo aromático del bencimidazol. De todos ellos, el más eficiente fue el indicado en la Figura 12b.<sup>[105]</sup> Dicho compuesto pudo ser caracterizado por difracción de rayos X y se pudo medir las distancias entre los dos átomos de hidrógeno del grupo 2-aminobencimidazol que resultó ser de 2.41 a 2.46 Å, algo superiores a la de la tiourea de Takemoto que es de 2.13 Å.

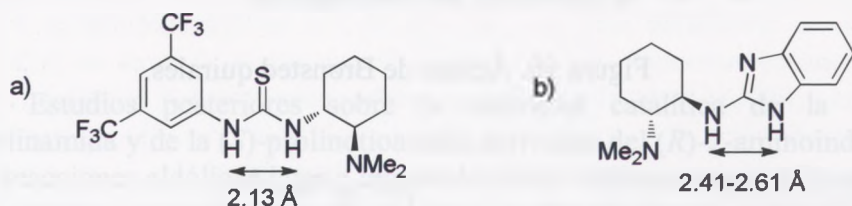
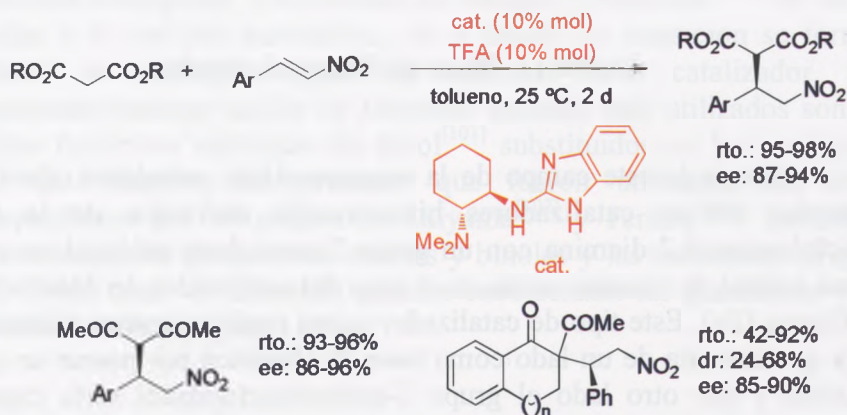


Figura 12. Distancia entre los átomos de hidrógeno de los grupos tiourea y bencimidazol.

La adición conjugada de malonatos,  $\beta$ -cetoésteres y 1,3-dicetonas a nitroalquenos se llevó a cabo en presencia de 10% mol del bencimidazol quiral y de ácido trifluoroacético como catalizadores, en tolueno a temperatura ambiente y a 0 °C con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 31).<sup>[105]</sup>



Esquema 31. Adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos catalizada por el 2-aminobencimidazol quiral.

Sin embargo, las diastereoselectividades en aquellos casos en los que se crea un nuevo estereocentro en el reactivo nucleófilo fueron moderadas. La recuperación del catalizador pudo llevarse a cabo por extracción ácido-base con un 94% de rendimiento.

El mecanismo de reacción propuesto por Takemoto, basado en estudios cinéticos, postulaba que la tiourea formaba enlaces de hidrógeno con el grupo nitro aumentando el carácter electrófilo del nitroalqueno y el grupo dimetilamino interaccionando con el enol del compuesto 1,3-dicarbonílico (Figura 13a).<sup>[106]</sup> Los estudios realizados posteriormente por Pápai et al.,<sup>[107,108]</sup> utilizando métodos computacionales, indicaron que también era factible otra ruta de reacción con formación de un estado de transición notablemente más estable, en el que la tiourea formaría enlaces de hidrógeno con el enolato del compuesto 1,3-dicarbonílico y el grupo dimetilamino protonado formaría el enlace de hidrógeno con el grupo nitro del nitroalqueno (Figura 13b).

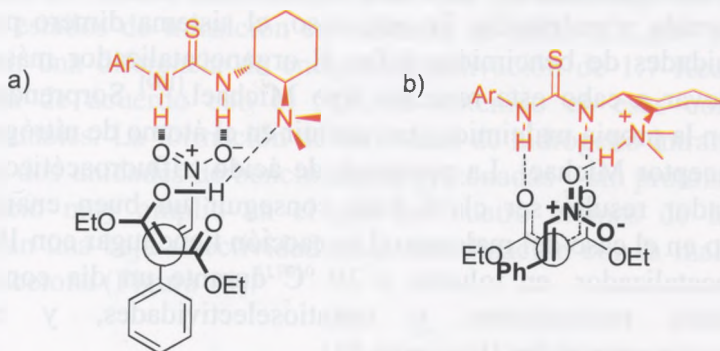
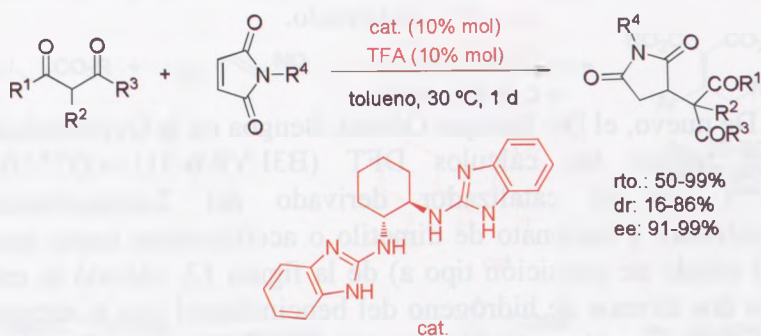


Figura 13. Mecanismos posibles de activación de la tiourea de Takemoto.

De nuevo, el Dr. Enrique Gómez-Bengoña en la Universidad del País Vasco realizó los cálculos DFT (B3LYP/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31G\*\*) con el catalizador derivado del 2-aminobencimidazol, nitroestireno, y malonato de dimetilo o acetilacetona como nucleófilos. En el estado de transición tipo a) de la figura 13, calculó la interacción de los dos átomos de hidrógeno del bencimidazol con el nitroestireno y de la amina con el nucleófilo (modelo tipo Takemoto). También calculó el estado de transición de tipo b) de la figura 13 formado por la amina protonada con el grupo nitro y el bencimidazol formando enlaces de hidrógeno con el nucleófilo (modelo de Pápai). En ambos casos se estudiaron los dos estados de transición que conducirían al enantiómero

*R* o al *S* con la forma neutra y catiónica del organocatalizador. Los resultados resultaron ser similares con el organocatalizador neutro y con el protonado, mostrando también que los estados de menor energía de activación corresponden a la formación de dos enlaces de hidrógeno entre el bencimidazol y el compuesto 1,3-dicarbonílico como en el modelo de Pápai. Los estados de transición del modelo de Pápai fueron 2.6 Kcal/mol de menos energía que los de tipo Takemoto. Además los estados de transición que dan lugar a los enantiómeros *R* son *ca.* 3.8 Kcal/mol más bajos en energía que los *S*, coincidiendo con los datos experimentales.<sup>[105]</sup>

Este tipo de catalizadores derivados de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina y del 2-aminobencimidazol se ensayaron en otra adición conjugada, la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias. Las succinimidias resultantes de adiciones conjugadas a maleimidias son importantes bloques de construcción molecular y están presentes en numerosos productos naturales y fármacos como fensuximida, etosuximida y andrimida. En este caso, el sistema dímero portador de dos unidades de bencimidazol fue el organocatalizador más adecuado para llevar a cabo esta reacción tipo Michael.<sup>[109]</sup> Sorprendentemente, también la propia maleimida sin sustituir en el átomo de nitrógeno fue un buen aceptor Michael. La presencia de ácido trifluoroacético como co-catalizador resultó ser clave para conseguir un buen enantiocontrol, excepto en el caso del malonato. La reacción tiene lugar con 10% mol de organocatalizador, en tolueno a 30 °C durante un día con buenos a excelentes rendimientos y enantioselectividades, y moderadas diastereoselectividades (Esquema 32).



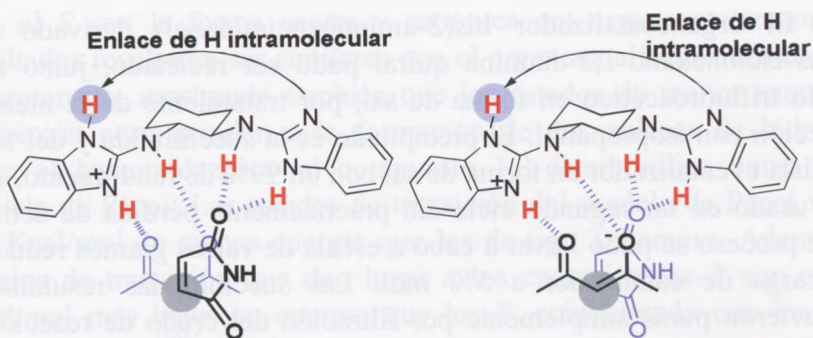
Esquema 32. Adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias catalizada por el bis(2-aminobencimidazol) quiral.



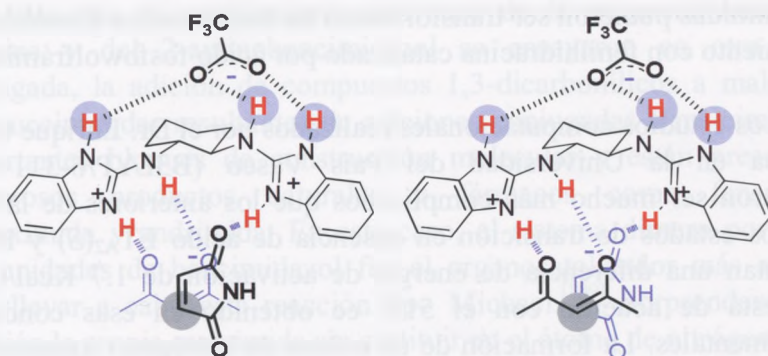
El organocatalizador bis(2-aminobencimidazol) derivado de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina quiral pudo ser reciclado, junto con el ácido trifluoroacético en forma de sal, por tratamiento de la mezcla de reacción con isopropanol. El precipitado es la succinimida y del filtrado se aísla el catalizador en forma de sal con un 99% de rendimiento, el cual fue usado en un segundo ciclo sin prácticamente pérdida de actividad. Este proceso se pudo llevar a cabo a escala de varios gramos reduciendo la carga de catalizador a 5% mol. Las succinimidias resultantes se obtuvieron puras simplemente por filtración del crudo de reacción con >99% de ee. Incluso es posible obtener las succinimidias enantiómericamente puras con una única recrystalización.<sup>[110]</sup> Las succinimidias pudieron ser transformadas en los derivados pirazólicos por tratamiento con fenilhidracina catalizado por ácido fosfowolfrámico.

Los estudios computacionales realizados por el Dr. Enrique Gómez-Bengoia en la Universidad del País Vasco (B3LYP/6-311++G\*\*) resultaron ser mucho más complicados que los anteriores de la Figura 13. Los estados de transición en ausencia de ácido  $ET_{A_2}(S)$  y  $ET_{A_2}(R)$  presentan una diferencia de energía de activación de 1.7 Kcal/mol, lo cual está de acuerdo con el 51% ee obtenido en esas condiciones experimentales. La formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre las dos unidades de bencimidazol protonadas y sin protonar genera un espacio muy amplio en el que los cuatro átomos de hidrógeno mostrarían una baja selectividad en la coordinación con la maleimida y la acetilacetona (Figura 14).<sup>[110]</sup>





$ET_{A2}(S)$ ,  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{tolueno}} = 23.6 \text{ kcal/mol}$     $ET_{A2}(R)$ ,  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{tolueno}} = 25.3 \text{ kcal/mol}$



$ET_{B2}(S)$ ,  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{tolueno}} = 24.7 \text{ kcal/mol}$     $ET_{B2}(R)$ ,  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{tolueno}} = 29.3 \text{ kcal/mol}$

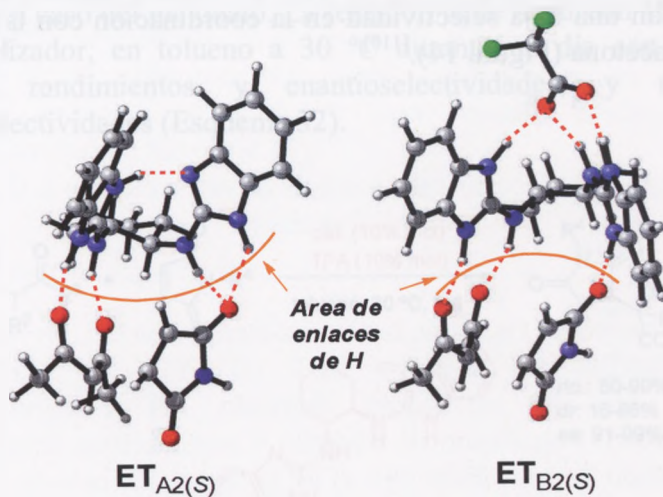


Figura 14. Estados de transición de menor energía para la adición de acetilacetona a maleimida catalizada por el bis(2-aminobenzimidazol).

Por el contrario, incluyendo una molécula de ácido trifluoroacético, el anión trifluoroacetato es capaz de enlazarse a las dos unidades de bencimidazol eliminando la formación del enlace de hidrógeno intramolecular entre ellas. Los estados de transición  $ET_{B_2(S)}$  y  $ET_{B_2(R)}$  presentan una diferencia de energía de activación de 4.6 Kcal/mol, que justificaría el 94% ee obtenido en presencia de ácido trifluoroacético. Además, el resultado experimental de que 2 eq de ácido trifluoroacético por eq de catalizador, provoquen que la reacción no tenga lugar puede explicarse por la cancelación del carácter básico de una de las unidades de 2-aminobencimidazol, con lo que no tendría lugar la desprotonación de la acetilacetona. En este caso la forma enólica y la maleimida estarían enlazadas por un sólo enlace de hidrógeno al catalizador, encontrándose una mayor energía de activación para formar este estado de transición (Figura 15).<sup>[110]</sup>

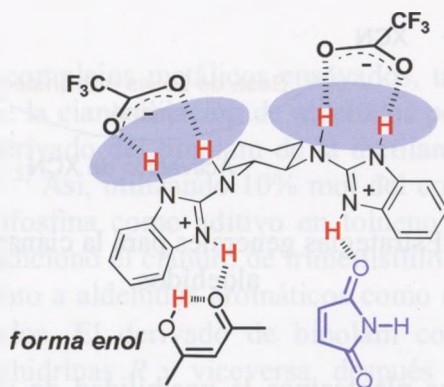


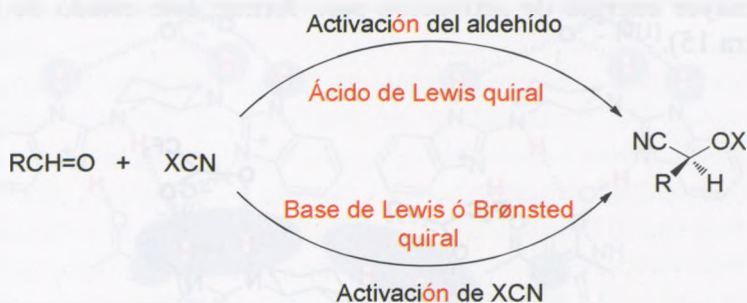
Figura 15. Estado de transición en presencia de 2 eq de ácido trifluoroacético.

Finalmente, el hecho experimental según el cual el malonato sólo da buenas enantioselectividades sin ácido trifluoroacético indica que el proceso tiene lugar a través de estados de transición tipo A (Figura 14). Los cálculos de energía de activación de estados de transición tipo A predicen un 86% ee, siendo el experimental del 81%.<sup>[110]</sup>

## 5. COMPLEJOS METÁLICOS

### 5.1. Complejos de aluminio con derivados de binol como catalizadores quirales en hidrocianaciones

En la sección 4.1 (p. 33) se ha mencionado la importancia de las cianhidrinas enantioméricamente enriquecidas en química fina y farmacéutica.<sup>[40]</sup> Los métodos más generales para la síntesis asimétrica de cianohidrinas se basan en la adición de una fuente de cianuro a aldehídos de acuerdo con dos estrategias catalíticas: a) activando el aldehído con un ácido de Lewis quiral y b) activando la fuente de cianuro con una base de Lewis o de Brønsted quiral (Esquema 33).



Esquema 33. Estrategias generales para la cianación asimétrica de aldehídos.

Nosotros nos planteamos la posibilidad de utilizar un catalizador bifuncional que, además de ser un ácido de Lewis quiral, también fuera portador de un grupo amino en su estructura con el fin de activar a los dos reactivos en un complejo ternario.<sup>[111,112]</sup> Para ello se eligieron ligandos con estructura de 3,3'-bis(dialquilaminometil)-1,1'-binaft-2-oles (a los que denominamos binolams) para formar complejos metálicos.<sup>[113]</sup> Este tipo de ligando posee un eje de simetría C<sub>2</sub> para reducir el número de estados de transición, los grupos hidroxilo pueden coordinarse a un metal de forma covalente formado alcoholatos, y además permitirían la recuperación del ligando por extracción ácido-base dado su carácter netamente básico. De todos los binolams preparados, el derivado de la dietilamina fue el más fácil de aislar y el más estable (Figura 16).



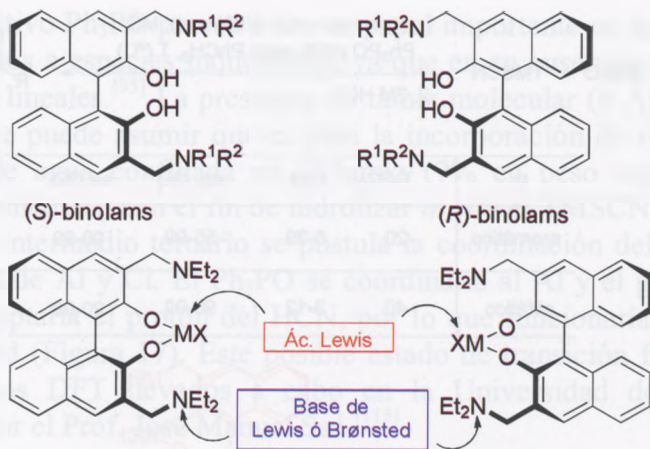
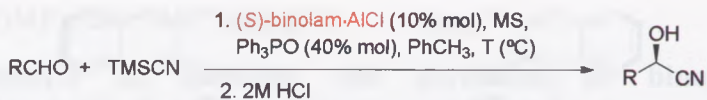


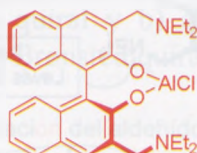
Figura 16. Binolams y complejos metálicos del binolam derivado de la dietilamina.

De todos los complejos metálicos ensayados, tanto de Ti como de Al, se encontró que la cianosililación de aldehídos podía llevarse a cabo con el complejo derivado del binolam de la dietilamina y del Me<sub>2</sub>AlCl (Esquema 34).<sup>[114,115]</sup> Así, utilizando 10% mol del complejo de aluminio y óxido de trifenilfosfina como aditivo en tolueno a baja temperatura (-20 a -40 °C), se adicionó el cianuro de trimetilsililo de forma altamente enantioselectiva tanto a aldehídos aromáticos como alifáticos y también a los  $\alpha,\beta$ -insaturados. El derivado de binolam con configuración *S<sub>a</sub>* conduce a las cianhidrinas *R* y viceversa, después de la hidrólisis del crudo de reacción con HCl acuoso 6M, permitiendo a su vez la recuperación de ca. del 95% del ligando. En el esquema 34 podemos ver algunos ejemplos representativos de cianhidrinas precursoras de diversos productos naturales o de interés por su actividad biológica.

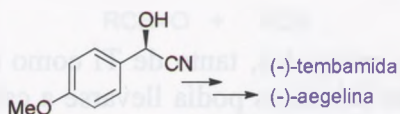




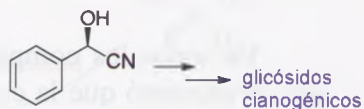
R	T (°C)	t (h)	rto. (%)	ee (%)
aromático	-20	6-39	55-99	90-99
alifático	-40	3-12	98-99	20-99



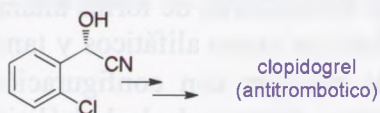
(S)-binolam·AlCl



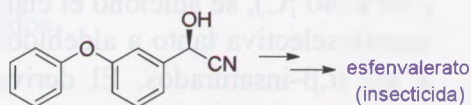
-20 °C, 20 h,  
rto.: 99%  
ee: 98%



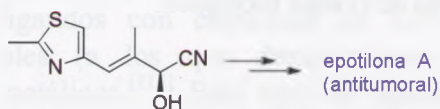
-20 °C, 6 h,  
rto.: 99%  
ee: 98%



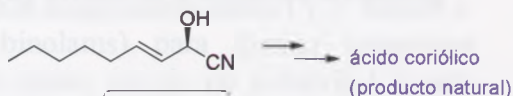
-20 °C, 8 h,  
rto.: 99%  
ee: 96%



-20 °C, 48 h,  
rto.: 70%  
ee: 70%



-20 °C, 36 h,  
rto.: 98%  
ee: 92%



-20 °C, 21 h,  
rto.: 59%  
ee: 96%

Esquema 34. Cianosililación asimétrica de aldehídos catalizada por (S)-binolam·AlCl.

El aditivo  $\text{Ph}_3\text{PO}$  parece tener un papel importante en la conversión de agregados a especies monómeras, ya que en su ausencia se observan efectos no lineales.<sup>[95]</sup> La presencia de tamiz molecular (4 Å) resultó ser crucial y se puede asumir que es para la incorporación de una pequeña cantidad de agua confinada en el tamiz (7% en peso según análisis termogravimétrico) con el fin de hidrolizar *in situ* el TMSCN a HCN. En el posible intermedio ternario se postula la coordinación del aldehído a los átomos de Al y Cl. El  $\text{Ph}_3\text{PO}$  se coordinaría al Al y el grupo amino terciario captaría el protón del HCN, por lo que funcionaría como base de Brønsted (Figura 17). Este posible estado de transición fue apoyado por cálculos DFT llevados a cabo en la Universidad de Las Islas Baleares por el Prof. José Manuel Saá.<sup>[115]</sup>

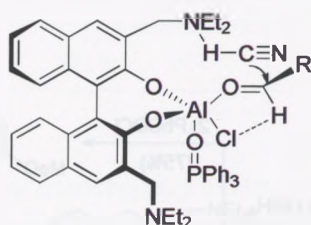


Figura 17. Complejo ternario responsable de la cianosililación asimétrica.

El mismo catalizador, sin necesidad de aditivos, fue capaz de promover la cianofosforilación de aldehídos alifáticos, aromáticos e insaturados a temperatura ambiente en tolueno, en tiempos de reacción más cortos y con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 35).<sup>[116,117]</sup> Esta ruta es la única que permite obtener los cianofosfatos con altos ee's, ya que la fosforilación de las cianhidrinas enantioméricamente enriquecidas tiene lugar con racemización parcial. De nuevo el ligando se pudo recuperar por extracción ácido-base con buenos rendimientos. Estos cianofosfatos se han utilizado en síntesis de los amidoalcoholes naturales (-)-aegelina y (-)-tembamida, y un intermedio del ácido coriólico, así como de la feromona del gusano de la harina *Tenebrio molitor* L (Esquema 35).<sup>[118,119]</sup>

En este caso, los estudios experimentales y los computacionales (HF/6-31G\*) nos permitieron proponer el ciclo catalítico que se representa en la Figura 18.<sup>[117]</sup> La existencia de un fuerte efecto no lineal sugiere que la especie catalítica es el complejo monómero en equilibrio con especies dímeras u oligómeras inactivas. De las dos posibles rutas, cianación seguida de fosforilación o cianofosforilación directa, la



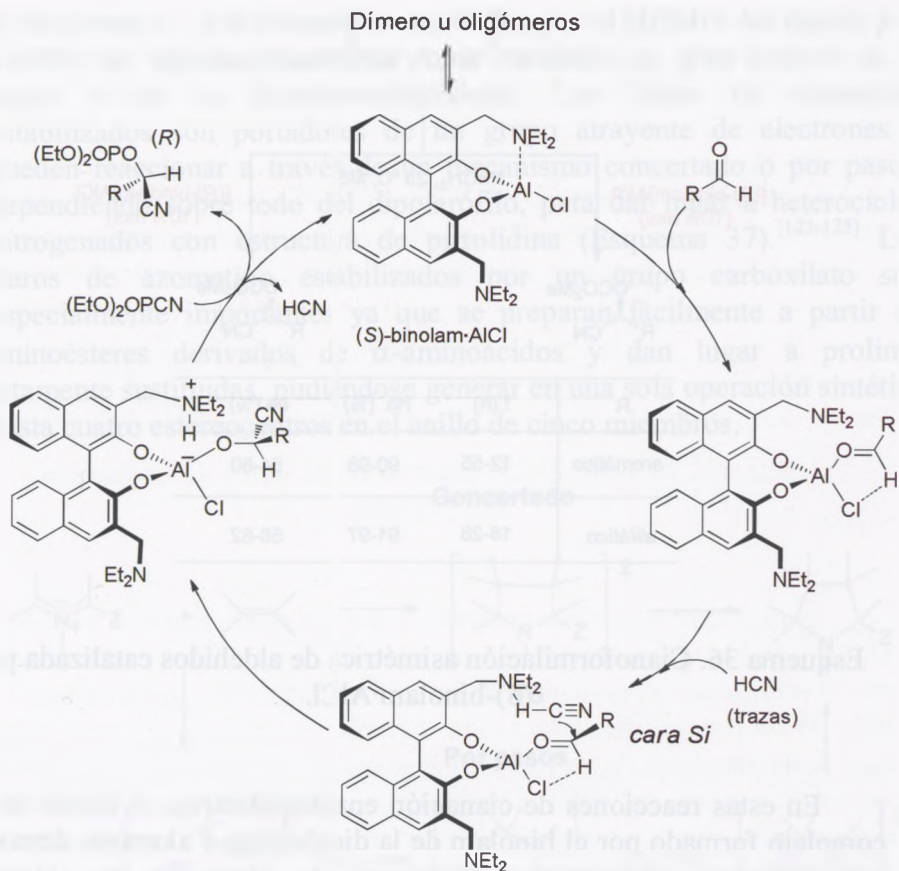
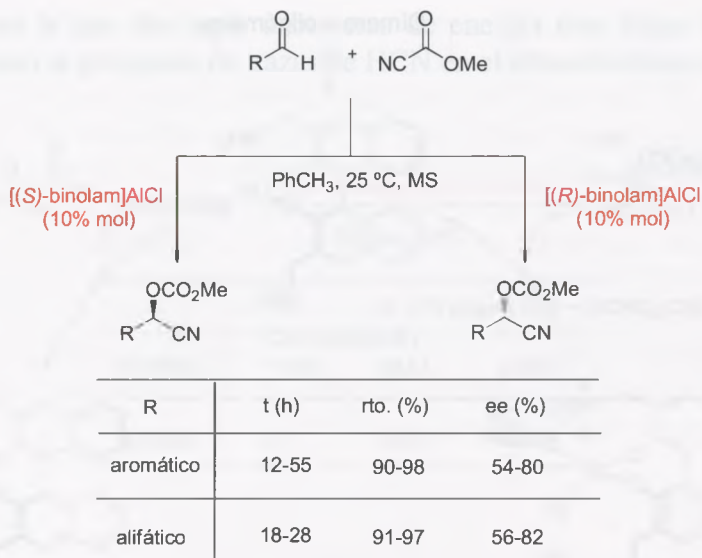


Figura 18. Ciclo catalítico propuesto para la cianofosforilación asimétrica de aldehídos catalizada por (S)-binolam·AlCl.

La cianofosforilación de aldehídos se pudo llevar a cabo con los complejos binolam·AlCl usando cianoformiato de metilo, a la temperatura ambiente en tolueno, si bien fue necesaria la presencia de tamiz molecular (4 Å) (Esquema 36).<sup>[120,121]</sup> En este caso los ee's no son tan altos como en la cianofosforilación, y se ha propuesto también un mecanismo de cianación seguida de formilación, ya que el cianoformiato de metilo contiene trazas de HCN. Los cianocarbonatos fueron los únicos derivados que son configuracionalmente estables en medio ácido, por lo que pueden ser sometidos a hidrólisis para dar los  $\alpha$ -hidroxiácidos y a alcoholisis para dar los  $\alpha$ -hidroxiésteres.<sup>[120,121]</sup>





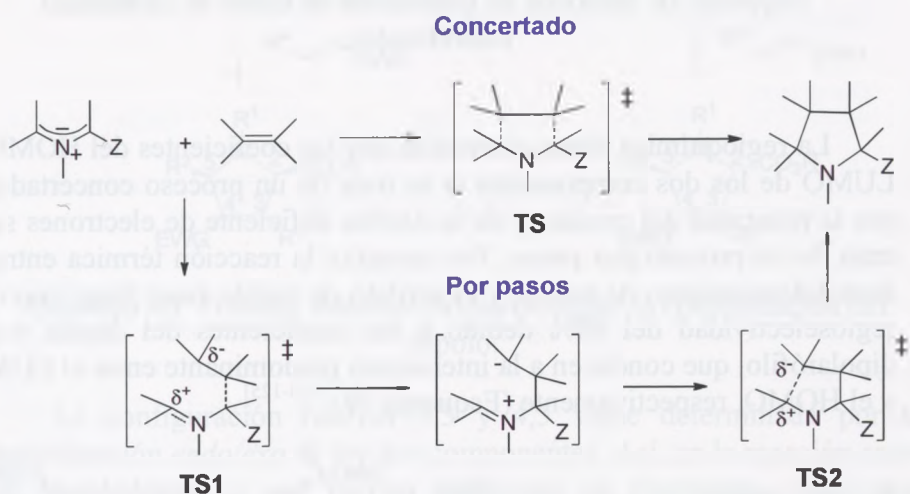
Esquema 36. Cianofornilación asimétrica de aldehídos catalizada por (S)-binolam·AlCl.

En estas reacciones de cianación enantioselectiva, el diseño de un complejo formado por el binolam de la dietilamina y aluminio demostró ser altamente eficiente en reacciones de cianación de aldehídos aromáticos y alifáticos con altos rendimientos químicos y ópticos, siendo posible la recuperación del ligando quiral.

## 5.2. Complejos de plata y oro con ligandos fosforados como catalizadores en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar

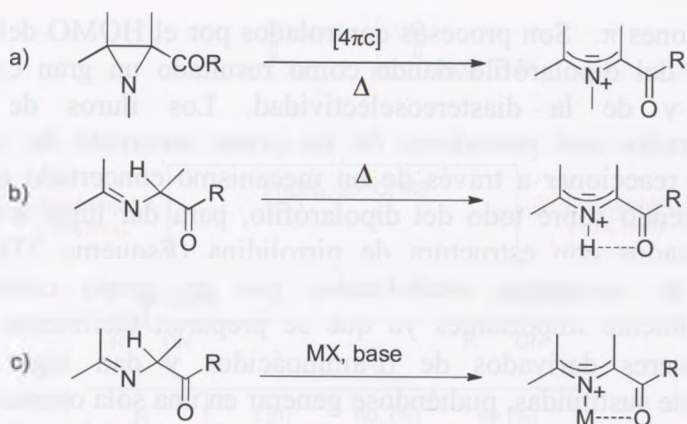
Los llamados “coinage metals”, o metales acuñables, son los elementos del Grupo 11 del sistema periódico, cobre, plata y oro, que son parte de los llamados metales nobles, especialmente la plata y el oro. Dentro del campo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares asimétricas de iluros de azometino, cobre y plata han sido los metales más usados como catalizadores quirales en forma de complejos catiónicos, coordinados generalmente por ligandos organofosforados bidentados. El concepto de cicloadición 1,3-dipolar (1,3-DC) es debido a Huisgen en 1963<sup>[122]</sup> y se define como una cicloadición [ $\pi 4s + \pi 2s$ ] supra-supra entre una especie denominada 1,3-dipolo y un alqueno o alquino que reaccionan a través de un estado de transición aromático de

6 electrones  $\pi$ . Son procesos controlados por el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo dando como resultado un gran control de la regio- y de la diastereoselectividad. Los iluros de azometino estabilizados son portadores de un grupo atrayente de electrones y pueden reaccionar a través de un mecanismo concertado o por pasos, dependiendo sobre todo del dipolarófilo, para dar lugar a heterociclos nitrogenados con estructura de pirrolidina (Esquema 37).<sup>[123-125]</sup> Los iluros de azometino estabilizados por un grupo carboxilato son especialmente importantes ya que se preparan fácilmente a partir de iminoésteres derivados de  $\alpha$ -aminoácidos y dan lugar a prolinas altamente sustituidas, pudiéndose generar en una sola operación sintética hasta cuatro estereocentros en el anillo de cinco miembros.



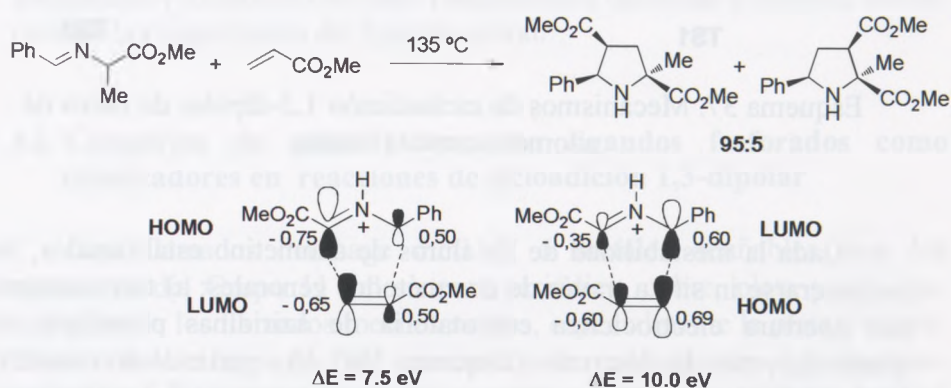
Esquema 37. Mecanismos de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino estabilizados.

Dada la inestabilidad de los iluros de azometino estabilizados, han de generarse in situ a través de dos métodos generales: a) térmicamente, por apertura electrocíclica conrotatoria de aziridinas portadoras del grupo atrayente de electrones (Esquema 38a), b) a partir de iminoésteres, bien mediante un proceso térmico de desplazamiento 1,2-prototrópico (Esquema 38b), o mediante una base para llevar a cabo la enolización y una sal metálica para mantener la quelatación intramolecular (Esquema 38c). El último proceso es el que transcurre en condiciones más suaves y permite controlar la geometría del dipolo.



Esquema 38. Métodos de generación de iluros de azometino estabilizados.

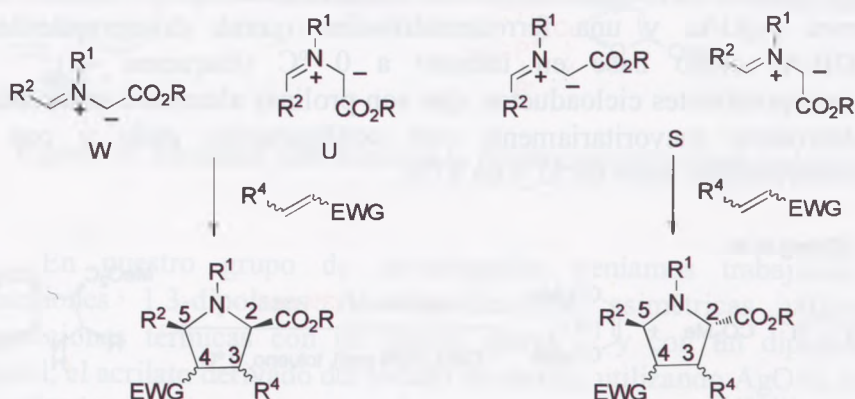
La regioquímica viene controlada por los coeficientes del HOMO y LUMO de los dos componentes si se trata de un proceso concertado, y por la polaridad del enolato y de la olefina deficiente de electrones si se trata de un proceso por pasos. Por ejemplo, la reacción térmica entre el bencilidenalaninato de metilo y el acrilato de metilo tiene lugar con una regioselectividad del 90% debido a los coeficientes del dipolo y del dipolarófilo, que conducen a la interacción predominante entre el LUMO y el HOMO, respectivamente (Esquema 39).<sup>[123-125]</sup>



Esquema 39. Ejemplo de regioselectividad en una reacción 1,3-DC de iluros de azometino estabilizados.

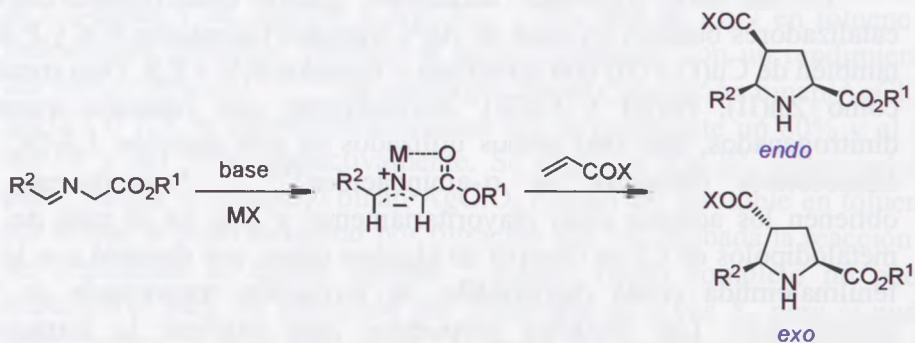
Respecto a la estereoquímica, hay que considerar que se pueden formar cuatro estereocentros y por tanto  $2^4$  estereoisómeros. La relación

3,4-diastereomérica viene determinada por la geometría del dipolarófilo, que suele mantenerse durante el proceso. El control de la 2,5-dióstereoselectividad viene determinado por la geometría del dipolo. Así, el dipolo puede presentar 4 conformaciones posibles de las cuales la W es más estable que la U, especialmente cuando hay un metal que se coordina a los átomos de oxígeno y de nitrógeno (Esquema 40). Esta conformación da lugar a los isómeros 2,5-*cis* en el anillo de pirrolidina. Las conformaciones S darían lugar a los diastereoisómeros 2,5-*trans*.



Esquema 40. Posibles diastereoisómeros según la conformación del dipolo.

La configuración relativa 2,3 y 4,5 viene determinada por la aproximación *endo/exo* de los dos componentes. Así, en la reacción entre un metalodipolo y una olefina deficiente de electrones, como por ejemplo un derivado acrílico, el *endo*-cicloaducto es el que tiene una relación 4,5-*cis*, mientras que en el *exo*-cicloaducto la relación es 4,5-*trans* (Esquema 41).

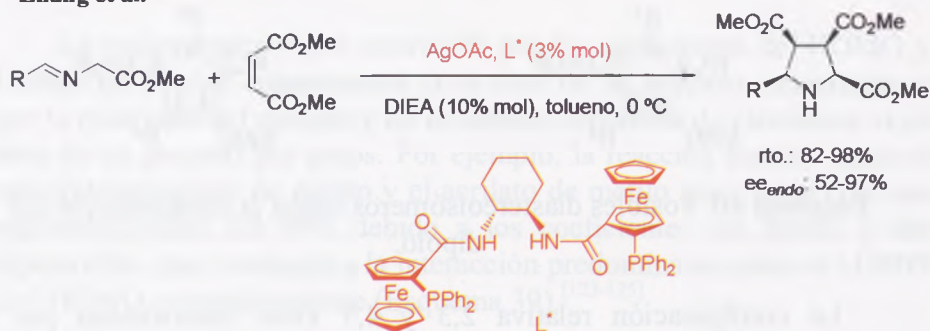


Esquema 41. Aproximación *endo/exo* en una reacción 1,3-DC.



A pesar de que es posible controlar los aspectos regio y estereoquímicos utilizando una base y una sal metálica, no fue hasta el año 1991 cuando se utilizaron sales de cobalto y de manganeso con 2-aminoalcoholes como catalizadores quirales, pero en cantidades estequiométricas.<sup>[126]</sup> Tuvo que transcurrir una década hasta que fue posible llevar a cabo la reacción enantioselectiva utilizando cantidades subestequiométricas de un catalizador quiral. El grupo de Zhang describió por primera vez la reacción dipolar de iminoésteres de glicina con maleato de dimetilo, utilizando 3% mol del complejo formado in situ entre AgOAc y una ferrocenildifosfina quiral, diisopropiletilamina (DIEA) como base en tolueno a 0 °C (Esquema 42).<sup>[127]</sup> Los correspondientes cicloaductos, que son prolinas altamente sustituidas, se obtuvieron mayoritariamente con configuración *endo* y con ee's comprendidos entre un 52 y un 97%.

Zhang et al.



Esquema 42. Primer ejemplo de una 1,3-DC catalizada por un complejo de Ag quiral.

En los años siguientes numerosos grupos desarrollaron nuevos catalizadores basados en sales de Ag y ligandos bidentados P,N y P,S, y también de Cu(I) y (II) con difosfinas y ligandos P,N y P,S. Otro metales como Zn(II), Ni(II) y Ca(II), normalmente con ligandos quirales dinitrogenados, han sido menos utilizados en esta reacción 1,3-DC de iminoésteres derivados de  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>[128-138]</sup> Normalmente se obtienen los aductos *endo* mayoritariamente, y sólo en el caso de los metalodipolos de Cu se observa en algunos casos, por ejemplo con la *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo, la formación mayoritaria de los aductos *exo*. Los modelos propuestos para explicar la formación mayoritaria de los aductos *endo* o *exo* se ilustra en la Figura 19. Podemos apreciar que la aproximación *endo* está favorecida por los efectos electrónicos, ya que el metal puede coordinarse al grupo

carbonilo del dipolarófilo, que en este caso es el acrilato de metilo. En el caso de la *N*-fenilmaleimida, la proximación *endo* está desfavorecida por problemas estéricos entre el grupo fenilo y los sustituyentes de la difosfina alrededor del catión Cu tetraédrico.

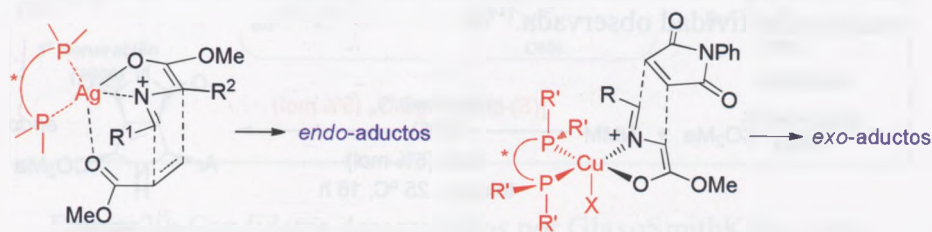
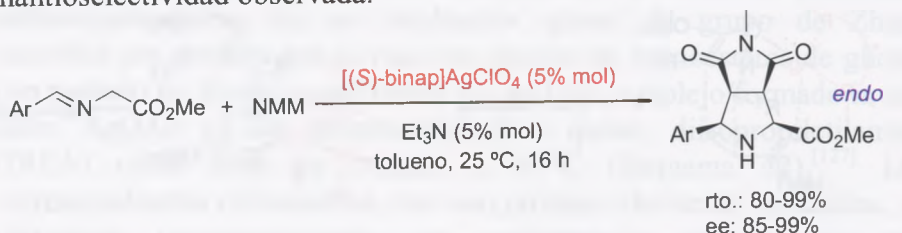


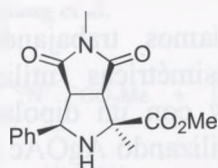
Figura 19. Modelos para explicar la diastereoselectividad *endo/exo*.

En nuestro grupo de investigación veníamos trabajando en reacciones 1,3-dipolares diastereoselectivas asimétricas utilizando condiciones térmicas con un dipolo quiral<sup>[139]</sup> y con un dipolarófilo quiral, el acrilato derivado del lactato de metilo, utilizando AgOAc como catalizador, y KOH como base a la temperatura ambiente.<sup>[140,141]</sup> En 2004 comenzamos a trabajar en reacciones 1,3-DC con complejos de Ag(I) quirales y para ello elegimos binap como ligando quiral. El complejo formado por binap y AgOAc había sido utilizado por Zhang en su trabajo pionero sobre este tipo de reacciones con resultados muy pobres cuando utilizó maleato de dimetilo como dipolarófilo. Dada la importancia de binap como ligando quiral en síntesis asimétrica, decidimos volver a considerar su posible actividad catalítica con diferentes sales de Ag y en proporciones diferentes (*S*)-binap/AgX: 2/1, 1/1 y 1/2. Se eligió como reacción modelo la del benzilidenglicinato de metilo y la *N*-metilmaleimida (NMM), cuya cicloadición usando 5% mol de (*S*)-binap y de AgOAc ó AgClO<sub>4</sub>, y 5% mol de Et<sub>3</sub>N en tolueno a temperatura ambiente, condujo al *endo*-cicloaducto con un rendimiento del 90% y 99% ee.<sup>[142,143]</sup> Sin embargo, cuando la relación binap/AgClO<sub>4</sub> fue 2/1 ó 1/2, la diastereoselectividad fue de solamente un 80% y el ee del 98 y del 50%, respectivamente. Se eligió el AgClO<sub>4</sub> como sal de plata, ya que el complejo binap•AgClO<sub>4</sub> resultó ser insoluble en tolueno por lo que se pudo recuperar por filtración una vez acabada la reacción y ser reutilizado al menos durante 5 ciclos. Dicho complejo no pudo cristalizarse para ser analizado por difracción de rayos X, pero si pudo determinarse la masa del catión (*S*)-binap-Ag mediante espectrometría de masas por electrospray. Este complejo resultó ser un buen catalizador en reacciones 1,3-DC de diferentes iminoésteres pero sólo se obtuvieron buenos resultados con NMM como dipolarófilo (Esquema 43). A partir

de los cálculos DFT (nivel B3LYP/LANL2DZ&6-31G\*), llevados a cabo por el Dr. Abel de Cózar y el Prof. Fernando Cossío en la Universidad del País Vasco, para la cicloadición de bencilidenglicinato de metilo y la maleimida, se pudo determinar la diferencia de energía de 2.2 Kcal/mol. entre los dos estados de transición *endo* que explica la enantioselectividad observada.<sup>[143]</sup>

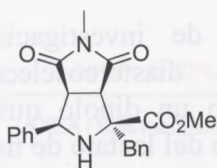


[Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftil, 2-tienil]

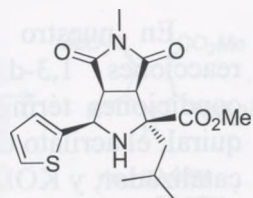


rto.: 80%, ee: 72%  
*endo:exo* >98:2

rayos X



rto.: 83%, ee: 64%  
recris., ee: 98%  
*endo:exo* >98:2



rto.: 81%, ee: 74%  
*endo:exo* >98:2

Esquema 43. 1,3-DC de iminoésteres con NMM catalizada por (*S*)-binap·AgClO<sub>4</sub>.

El grupo de GlaxoSmithKline (GSK) describió en 2005 la 1<sup>a</sup> generación<sup>[144]</sup> y, posteriormente, la 2<sup>a</sup><sup>[144-147]</sup> y 3<sup>a</sup> generaciones, de una serie de prolina (Figura 20), derivadas de la 1,3-DC de iminoésteres con acrilatos con potente actividad como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC). Estas prolina bloquean la ARN-polimerasa ARN-dependiente del virus, y la última molécula (GSK 625433) ha mostrado una actividad muy potente selectivamente contra la polimerasa del HCV de genotipo 1a y 1b.<sup>[148]</sup>



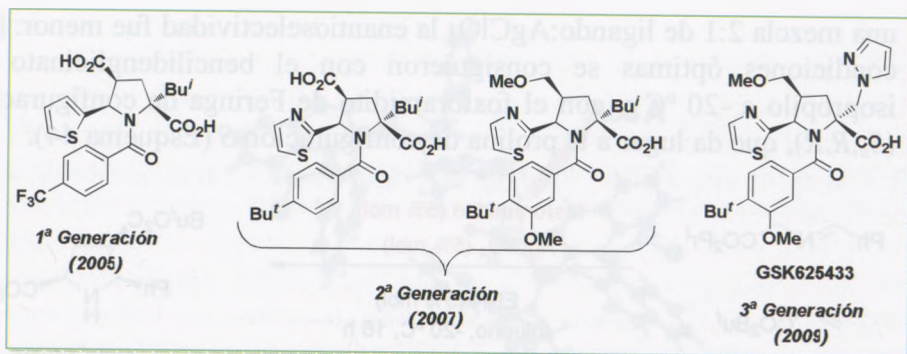


Figura 20. Candidatos desarrollados por GlaxoSmithKline como inhibidores de polimerasa del virus de la hepatitis C.

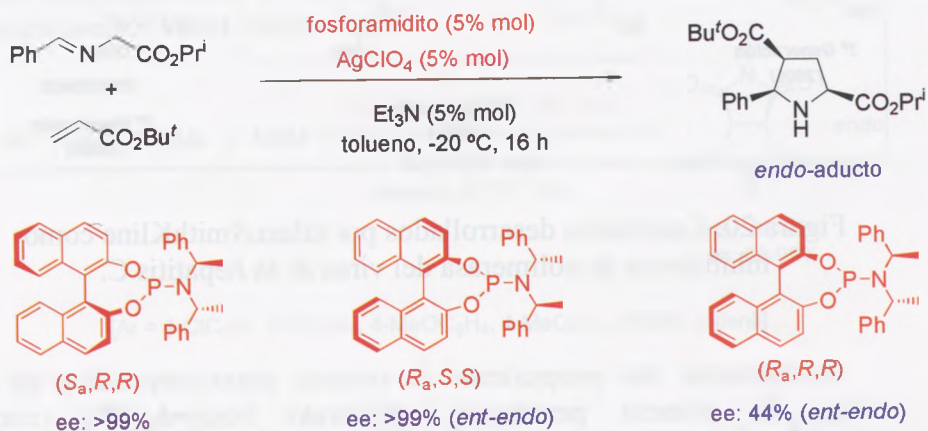
Inicialmente nos propusimos la síntesis enantioespecífica de la prolina de primera generación utilizando  $\text{binap} \cdot \text{AgClO}_4$  como catalizador. Sin embargo, la cicloadición utilizando el bencilidenleucinato de metilo y acrilato de *tert*-butilo dio el cicloadducto con sólo un 36% de ee. Estudios posteriores con una sal de plata con un contranión menos coordinante como el  $\text{AgSbF}_6$  resultaron ser mejores en las 1,3-DC de iminoésteres de aminoácidos diferentes de glicina con maleimidias y con la *trans*-1,2-disulfona del etileno.<sup>[149]</sup> La baja enantioselectividad observada en el caso del acrilato podría ser debida a que el estado de transición con un aminoácido sustituido como la leucina tiene problemas estéricos que impiden la coordinación del acrilato con el catión plata.

Dado que los aminoácidos  $\alpha$ -sustituídos presentan una mayor congestión estérica en el estado de transición de la 1,3-DC, se pensó en cambiar el ligando bidentado binap por uno monodentado fosforado que fuera accesible y de probada eficiencia en catálisis asimétrica. Por ello se eligieron los fosforamiditos derivados de binol, que han demostrado ser unos excelentes ligandos quirales en hidrogenaciones asimétricas, adiciones a compuestos carbonílicos y adiciones conjugadas.<sup>[150,151]</sup> Sin embargo, ligandos monodentados como éstos no se habían usado en este tipo de cicloadiciones dipolares.

Las reacciones de optimización se llevaron a cabo con la reacción de bencilidenglicinato de metilo y acrilato de *tert*-butilo, usando 5% mol de ligando, de sal de plata y de  $\text{Et}_3\text{N}$  en tolueno a la temperatura ambiente.<sup>[152-154]</sup> Tanto el triflato como el perclorato de plata dieron las mejores regio, diastereo y enantioselectividades, si bien cuando se utilizó



una mezcla 2:1 de ligando:AgClO<sub>4</sub> la enantioselectividad fue menor. Las condiciones óptimas se consiguieron con el bencilidenglicinato de isopropilo a -20 °C y con el fosforamidito de Feringa de configuración (*S<sub>a</sub>,R,R*), que da lugar a la prolina de configuración *S* (Esquema 44).



Esquema 44. Condiciones óptimas de reacción para la 1,3-DC catalizada por el fosforamidito de Feringa y AgClO<sub>4</sub>.

El complejo formado por (*S<sub>a</sub>,R,R*)-fosforamidito·AgClO<sub>4</sub> cristaliza en láminas, ya que el catión Ag<sup>+</sup> interacciona con uno de los anillos aromáticos de la amina. También se observa la formación de enlace entre el anión perclorato y el catión plata. En los experimentos de espectrometría de masas por ionización con electrospray (EM-IES) se detectaron los picos [M+1]<sup>+</sup> 647 y 649 correspondientes al catión Ag<sup>+</sup> coordinado con el fosforamidito. Al adicionar a continuación el iminoéster y la trietilamina se detectó una especie muy abundante con *m/z* = 824 y 826, correspondientes al complejo entre el dipolo y el catalizador (Figura 21). También los datos de RMN de <sup>31</sup>P apoyaron la coordinación entre la plata y el ligando. Dada la posible peligrosidad de usar perclorato como contranion, se llevaron a cabo diferentes análisis sobre la estabilidad del complejo. Así, el análisis termogravimétrico y el análisis térmico diferencial del complejo (*S<sub>a</sub>,R,R*)-fosforamidito·AgClO<sub>4</sub> revelaron que la pérdida de agua tenía lugar entre 50 y 150 °C y su descomposición entre 200 y 600 °C, respectivamente.

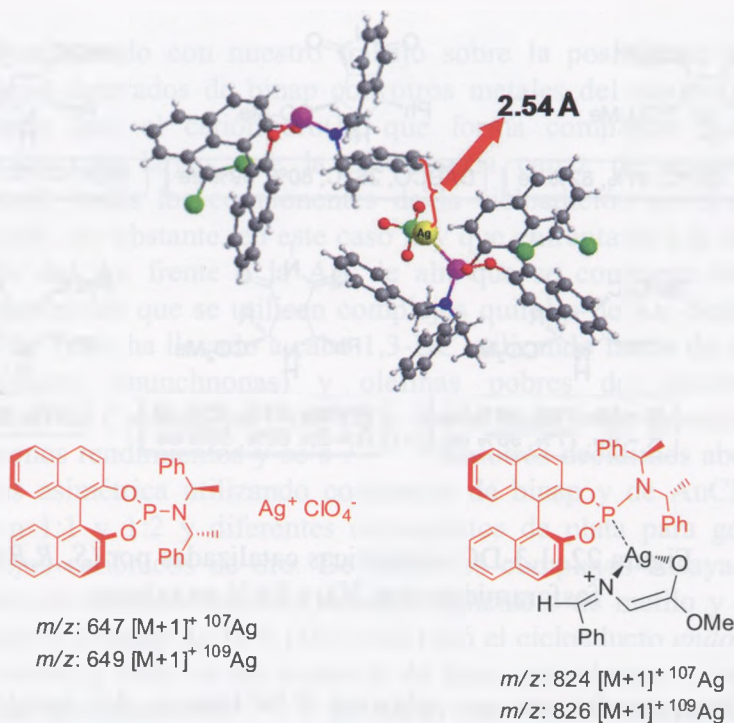


Figura 21. Estructura de rayos X del complejo fosforamidito de Feringa y  $\text{AgClO}_4$  y datos de EM-IES.

Se estudió el rango de aplicación con diferentes iminoésteres de glicina, alanina y fenilalanina y dipolarófilos como NMM, fumarato de isopropilo, metil vinil cetona y chalcona (Figura 22). En todos los casos, la diastereoselección facial fue  $>98:2$  y, tanto los rendimientos como las enantioselectividades, resultaron ser notablemente altas. Con ello se demostró que este tipo de complejos de  $\text{Ag}$  eran catalizadores versátiles para las cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino. Los cálculos DFT llevados a cabo también por el Dr. Abel de Cózar y el Prof. Fernando Cossío indicaron que los aductos *endo* eran 42 kJ/mol más bajos en energía que los *exo*, debido a que es en el *endo* donde se produce la interacción entre la plata y el dipolarófilo.<sup>[154]</sup> De los dos posibles estados de transición *endo* la diferencia de energía es de 5.48 kJ/mol entre el ET-SSR y el ET-RRS, lo que justifica los resultados experimentales.

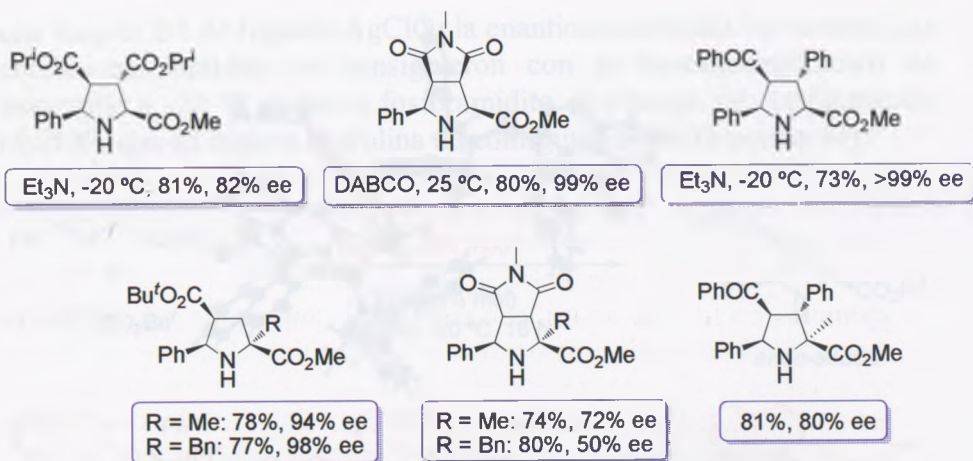
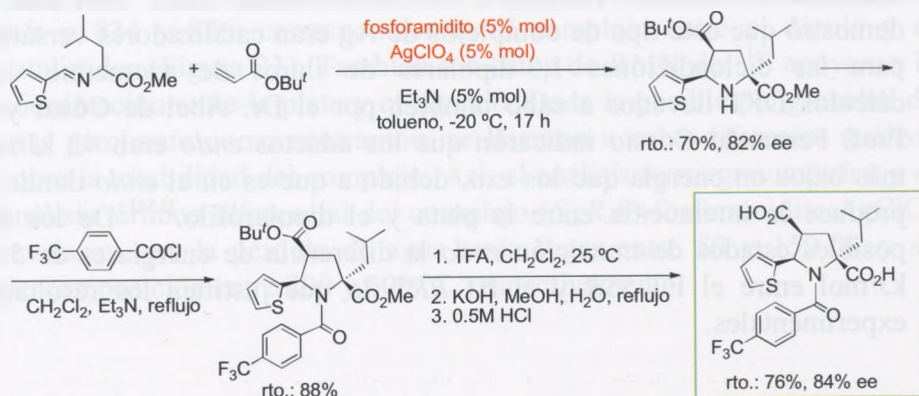


Figura 22. 1,3-DC asimétricas catalizadas por (*S<sub>a</sub>*,*R,R*)-fosforamidito·AgClO<sub>4</sub> y Et<sub>3</sub>N en tolueno.

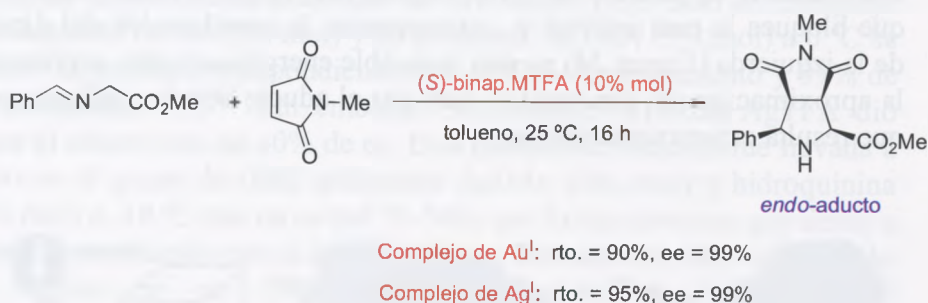
Estas condiciones se aplicaron a la síntesis del agente antiviral inhibidor de la polimerasa del VHC de 1<sup>a</sup> generación (Figura 20). La prolina precursora se preparó por primera vez mediante este procedimiento de catálisis asimétrica a partir del iminoéster derivado del leucinato de metilo y el tiofenocarbaldehído, y el acrilato de *tert*-butilo a -20 °C (Esquema 45). Esta etapa clave transcurre con un 70% de rendimiento y un 82% de ee. Posteriores transformaciones de la prolina en la prolinaamida e hidrólisis subsiguientes del éster *tert*-butílico y metílico conducen al antiviral.



Esquema 45. Síntesis asimétrica del inhibidor del VHC de 1<sup>a</sup> generación.



Continuando con nuestro trabajo sobre la posibilidad de utilizar complejos derivados de binap con otros metales del mismo grupo 11, pensamos que, el catión oro(I), que forma complejos lineales con distancias más largas que la plata, sería capaz de acomodar más fácilmente todos los componentes de la cicloadición en el estado de transición. No obstante, en este caso hay que enfrentarse a la aun menor oxofilia del Au frente a la Ag, de ahí que se conozcan muy pocos ejemplos en los que se utilicen complejos quirales de Au. Solamente el grupo de Toste ha llevado a cabo 1,3-DC utilizando iluros de azometino mesoiónicos (munchnonas) y olefinas pobres de electrones con complejos de Cy-Segphos-(AuOBz)<sub>2</sub>, dando lugar a los *exo*-cicloadductos con buenos rendimientos y ee's.<sup>[155,156]</sup> Nosotros decidimos abordar esta catálisis asimétrica utilizando complejos de binap y de AuCl con una relación 1:1 y 1:2 y diferentes carboxilatos de plata para generar los complejos catiónicos de oro. De todos los complejos ensayados en la cicloadición estándar entre el bencilidenglicinato de metilo y NMM, el complejo 1:1 binap·AuTFA (10% mol) dió el cicloadducto *endo* con 95% rendimiento y 99% ee en ausencia de base, en tolueno a temperatura ambiente (Esquema 46).<sup>[157,158]</sup> Es decir, que el contranión trabaja como base en la 1,3-DC. En el caso de utilizar el complejo binap·(AuTFA)<sub>2</sub> se obtuvo el compuesto racémico. En las mismas condiciones de reacción el complejo binap·AgTFA dio los mismos excelentes resultados. Como consecuencia de este resultado, a la hora de estudiar el rango de aplicación del complejo de [binap·AuTFA]<sub>2</sub> como catalizador, también se usó paralelamente el complejo binap·AgTFA.



Esquema 46. 1,3-DC con [(*S*)-binap·AuTFA]<sub>2</sub> y (*S*)-binap·AgTFA.

Respecto a la naturaleza de los complejos de Au, encontramos que habían sido preparados y caracterizados por métodos espectroscópicos y por difracción de rayos X por el grupo de Puddephatt.<sup>[159]</sup> Nos limitamos a llevar a cabo espectros de RMN de <sup>31</sup>P y espectrometría de masas que



confirmaron la estructura de dichos complejos (Figura 23). Sorprendentemente, el complejo 1:1 resulta ser dímero por lo que estudiamos los efectos no-lineales que resultaron ser positivos. Los cálculos computacionales llevados a cabo por los Dres. de Cózar y Cossío apoyaron estos resultados experimentales.<sup>[158]</sup>

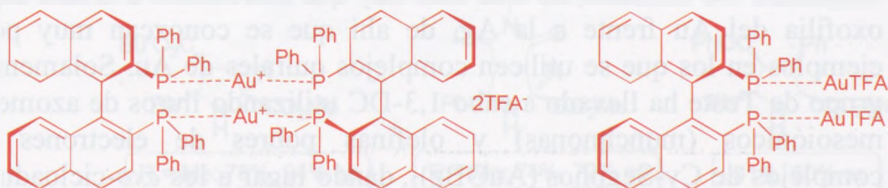
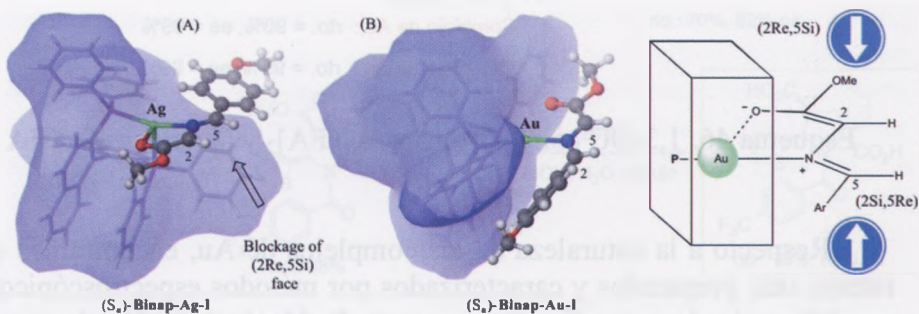


Figura 23. Complejos binap•AuTFA.

Los cálculos sobre la geometría de los complejos de binap con Au y Ag con el iluro del bencilidenglicinato de metilo se llevaron a cabo a un nivel de teoría ONIOM(B3LYP/LanL2DZ:UFF). El catión  $\text{Ag}^+$  resultó ser tetraédrico y estar coordinado al átomo de P del binap y al O y al N del iluro, quedando bloqueada la cara ( $2\text{Re},5\text{Si}$ ) (Figura 24). En el caso del complejo monómero de Au, este catión se encuentra unido al P del binap y al N del iluro. En este caso, la distancia Au-O es 0.3 Å mayor que en el complejo de Ag. Esta coordinación tan débil hace que el dipolo esté más alejado del metal y que el ataque al dipolarófilo se realice indistintamente por las dos caras proquirales. En el caso del complejo homodímero, es justamente la otra unidad del complejo binap•AuTFA la que bloquea la cara inferior y, curiosamente, la coordinación del dipolo de la izquierda (Figura 24) es más favorable energéticamente, explicando la aproximación del dipolarófilo para dar el aducto con la configuración que resulta experimentalmente.



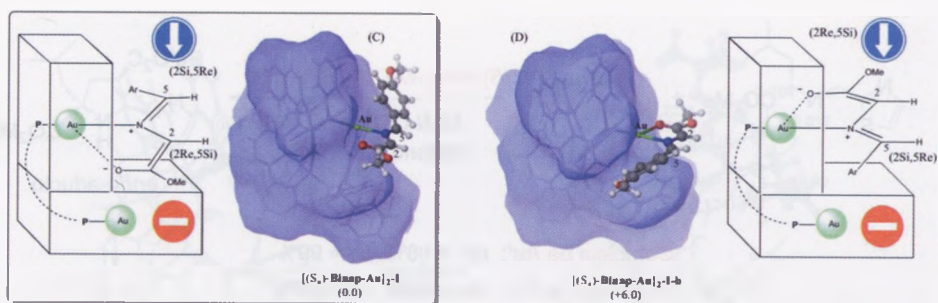
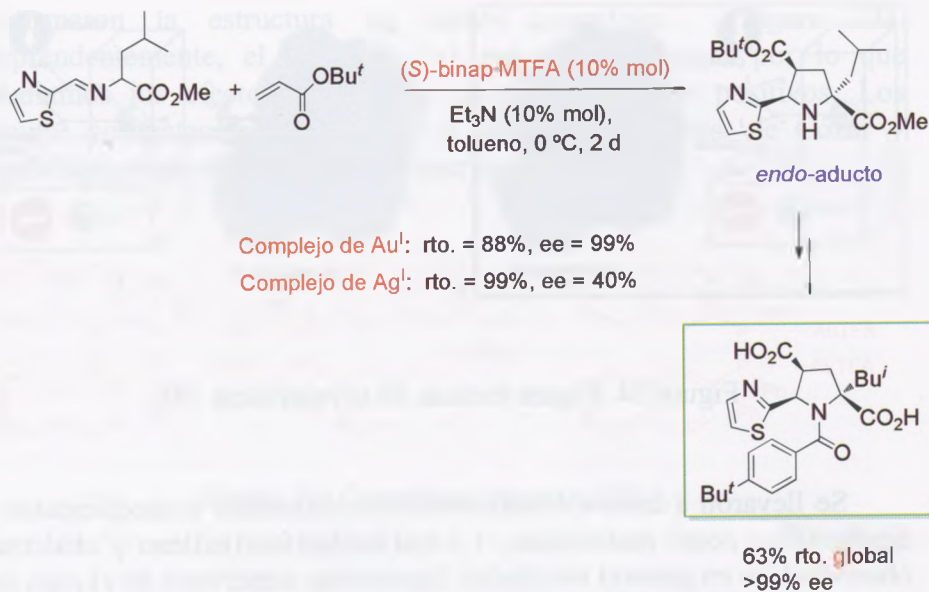


Figura 24. Figura tomada de la referencia 158.

Se llevaron a cabo cicloadiciones con diferentes iminoglicinatos y dipolarófilos como maleimidias, 1,2-bis(fenilsulfonil)etileno y chalcona, observándose en general resultados ligeramente superiores en el caso del complejo  $[(S)\text{-binap}\cdot\text{AuTFA}]_2$  que con el de  $\text{AgTFA}$ . Sin embargo, en el caso del nitroestireno sólo el de Au resultó ser efectivo si bien con un 60% de diastereoselectividad en favor del *exo*, con ee entre el 60-70%. También el complejo de Au resultó ser superior al de Ag en la cicloadición dipolar de aminoácidos  $\alpha$ -sustituidos. Así, el bencilidenfenilalaninato de metilo y la NMM en el caso del complejo de Au se obtuvo el aducto con un 99% de ee y en el caso del de Ag sólo un 65% ee. Los resultados más destacables se observaron al llevar a cabo la síntesis del inhibidor del VHC de 2ª generación. Para ello se llevó a cabo la cicloadición del iminoéster derivado del 2-tiazolcarbaldehído y el leucinato de metilo con el acrilato de *terc*-butilo. En el caso del complejo homodímero de Au (5% mol) y en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (5% mol) a 0 °C se obtuvo la prolina correspondiente con un 82% de rendimiento y 99% de ee (Esquema 47).<sup>[160]</sup> Sin embargo el complejo  $(S)\text{-binap}\cdot\text{AgTFA}$  dió lugar al aducto con un 40% de ee. Esta misma cicloadición fue llevada a cabo en el grupo de GSK utilizando  $\text{AgOAc}$  (3% mol) y hidroquinina (6% mol) a -10 °C con un ee del 70-74%, por lo que tuvieron que llevar a cabo una resolución con el ácido fosfórico derivado del binol obteniendo el aducto en un 57% rendimiento global y >99% ee.<sup>[146]</sup> Transformaciones posteriores nos permitieron aislar el inhibidor en un 63% de rendimiento global y enantioméricamente puro (Esquema 47).<sup>[158]</sup>



Esquema 47. Síntesis asimétrica del inhibidor del VHC de 2<sup>a</sup> generación.

Los cálculos DFT llevados a cabo por el Dr. Abel de Cózar y el Prof. Fernando Cossío a un nivel de teoría ONIOM(B3LYP/LanL2DZ:UFF) sobre la cicloadición anterior del esquema 47 catalizada por [(S)-binap·AuTFA]<sub>2</sub>, indicaron que el dipolo I se encuentra mono-coordinado al átomo de Au a través del N imínico (Figura 25).<sup>[160]</sup> El estado de transición (ET) indica que la cicloadición es concertada pero asincrónica, siendo la distancia del nuevo enlace C-C (2.017 Å) de la etapa de adición de Michael más corta que la del enlace C-C (2.704 Å) de la reacción Mannich final. También se observa una cierta interacción estabilizante entre el átomo de Au y el N del tiazol. Esta interacción corrige la conformación plana del iluro de azometino, minimizando el posible impedimento estérico con el *terc*-butilo del acrilato.



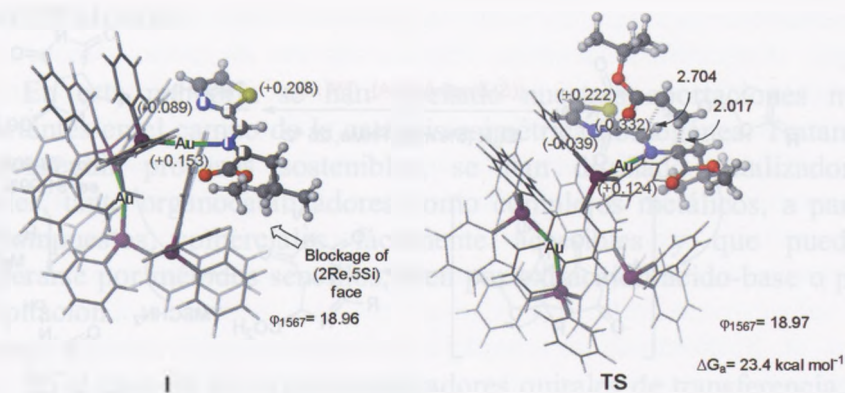
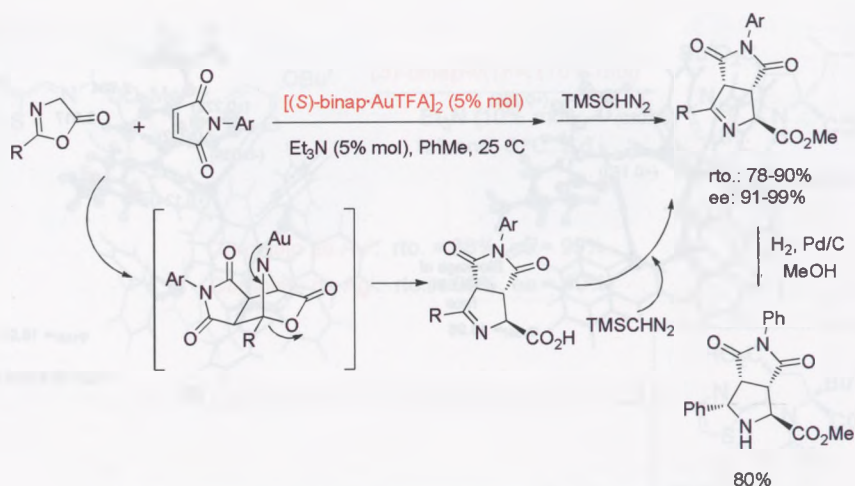


Figura 25. Figura tomada de la referencia 160.

Sorprendentemente, el complejo homodímero [(*S*)-binap•AuTFA]<sub>2</sub>, y también su enantiómero, han resultado ser unos catalizadores de amplio espectro de aplicación en diferentes tipos de cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -aminoácidos con todo tipo de dipolarófilos, con altos grados de regio, diástereo y enantioselectividad.

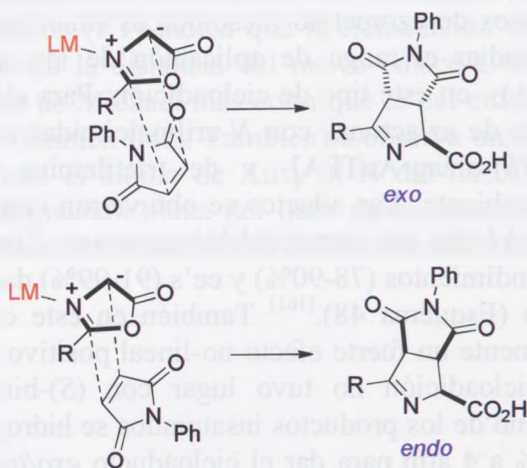
Como ya se mencionó anteriormente, sólo el grupo de Toste<sup>[155,156]</sup> había utilizado complejos de oro(I) como el Cy-Segphos(AuOBz)<sub>2</sub> en 1,3-DC de iluros de azometino mesoiónicos (munchnonas), por lo que decidimos estudiar el rango de aplicación de los complejos dimeros (binap•AuTFA)<sub>2</sub> en este tipo de cicloadición. Para ello, se llevó a cabo la cicloadición de azlactonas con *N*-arilmaleimidias con un 5% mol de catalizador [(*S*)-binap•AuTFA]<sub>2</sub> y de trietilamina en tolueno a la temperatura ambiente. Los aductos se obtuvieron como ésteres después de esterificar el ácido con trimetilsilildiazometano. El proceso tuvo lugar con buenos rendimientos (78-90%) y ee's (91-99%) dando lugar a las  $\Delta^1$ -pirrolinas *exo* (Esquema 48).<sup>[161]</sup> También en este caso, se determinó experimentalmente un fuerte efecto no-lineal positivo. Cabe señalar que esa misma cicloadición no tuvo lugar con (*S*)-binap•AgTFA como catalizador. Uno de los productos insaturados se hidrogenó con Pd sobre carbón al 10% a 4 atm para dar el cicloaducto *exo/trans* en un 80% de rendimiento, por lo que resulta ser un método complementario al uso de iminoésteres.





Esquema 48. 1,3-DC de azlactonas con maleimidas catalizada por  $[(S)\text{-binap}\cdot\text{AuTFA}]_2$ .

La explicación para justificar la formación de los cicloaductos *exo* fue propuesta por los grupos de Maryanoff<sup>[162]</sup> y Tepe,<sup>[163]</sup> en la que la estructura del dipolo en vez de tener la conformación W como en los iminoésteres (ver Esquema 40), es U por formar parte del anillo de 5 eslabones (Esquema 49). La aproximación *exo* parece estar favorecida frente a la *endo* por razones de atracción electrostática.<sup>[163]</sup>



Esquema 49. Tipos de aproximación entre munchnonas y *N*-fenilmaleimida.

## CONCLUSIONES

En esta memoria se han reseñado nuestras aportaciones más importantes en el campo de la catálisis asimétrica homogénea. Tratando de conseguir procesos sostenibles, se han diseñado catalizadores quirales, tanto organocatalizadores como complejos metálicos, a partir de compuestos comerciales fácilmente accesibles y que pueden recuperarse por métodos sencillos, bien por extracción ácido-base o por precipitación.

En el caso de los organocatalizadores quirales de transferencia de fase, las sales de amonio cuaternario dimeras derivadas de cinconidina y cinconina han sido los catalizadores más eficientes y han permitido sintetizar los *S* y *R*  $\alpha$ -aminoácidos, respectivamente, por alquilación enantioselectiva de iminoglicinatos. Se ha demostrado la importancia del uso de contraaniones poco coordinantes como el hexafluorofosfato y el tetrafluoroborato para facilitar la formación del par iónico entre el enolato y la sal de amonio. La sal de amonio derivada de la cinconidina también ha demostrado ser un catalizador eficiente en la cianofornilación de aldehídos dando lugar a los cianocarbonatos con configuración *R*. Finalmente, se han podido separar del medio por filtración y ser reutilizadas sin pérdida de actividad.

Dentro del campo de la organocatálisis asimétrica basada en la formación de enaminas se han diseñado varias prolinamidas. Las derivadas de binam con eje de simetría  $C_2$  han resultado ser excelentes catalizadores en reacciones aldólicas inter e intramoleculares. Cabe resaltar que es posible llevar a cabo estos procesos sin disolvente o en presencia de agua, pudiendo recuperarse el catalizador por extracción ácido-base. En el caso de las prolinamidas derivadas de binam que también tienen una unidad de sulfonamida, se han soportado sobre polímeros y gel de sílice, con el fin de recuperar el catalizador por simple filtración. Las prolinotioamidas quirales derivadas del (*R*)-2-aminoindano han demostrado ser mejores organocatalizadores que las prolinamidas en reacciones aldólicas tanto sin disolvente como en agua.

Para llevar a cabo adiciones conjugadas, se han diseñado organocatalizadores con propiedades bifuncionales capaces de actuar como base y de formar enlaces de hidrógeno. Para ello se ha unido a la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina una unidad de bencimidazol, capaz de formar enlaces de hidrógeno, y se ha metilado el otro grupo amino para poder trabajar con la amina terciaria como base. Este catalizador quiral ha permitido la adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a

nitroalquenos con altas enantioselectividades, y recuperar el catalizador por extracción ácido-base. Para la adición de estos compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias ha sido necesario preparar un bis(2-aminobencimidazol) con eje de simetría C<sub>2</sub>, que ha podido ser separado por filtración de las succinimidias resultantes de la reacción con excesos enantioméricos muy elevados. Los cálculos teóricos (DFT) han permitido explicar en estos dos tipos de adiciones conjugadas la enantioselectividad de los procesos y el papel del catalizador.

El diseño de los complejos quirales derivados del ligando binolam y de aluminio con eje de simetría C<sub>2</sub> se ha basado en su carácter bifuncional, actuando los grupos dimetilaminometilo en las posiciones 3 y 3' del binol como bases de Lewis o Brønsted y el alcoholato de aluminio como ácido de Lewis. De esta forma, ha sido posible llevar a cabo reacciones de cianosilación, cianoformilación y cianofosforilación de aldehídos activando el agente de cianación con el grupo amino y el aldehído con el grupo AlCl del alcoholato. Esta doble activación ha dado lugar a la síntesis de cianhidrias con alta enantioselectividad, precursoras de numerosos compuestos de interés como productos naturales, fármacos e insecticidas. La extracción ácido-base de las reacciones de cianación ha permitido recuperar el ligando, que puede ser reutilizado después de su purificación. Los cálculos teóricos (DFT) apoyan el carácter bifuncional del catalizador y la actuación del grupo amino como base de Brønsted y no de Lewis, activando y aproximando el agente de cianación. Por otro lado, el aluminio se coordina con el oxígeno del aldehído y el cloro con el hidrógeno del aldehído en el estado de transición, explicando la alta enantioselectividad observada en el proceso de cianación.

Los complejos de plata quirales derivados de ligandos fosforados bidentados, como el binap, y monodentados, como el fosforamidito de Feringa, han sido utilizados como catalizadores en reacciones 1,3-dipolares de iluros de azometino estabilizados derivados de iminoésteres de  $\alpha$ -aminoácidos. Se han elegido este tipo de ligandos por ser considerados como privilegiados y porque son fácilmente asequibles. Estos catalizadores han permitido la síntesis asimétrica de prolina sustituidas con un alto control de la regio-, diastereo- y enantioselectividad. Sin embargo, solamente el complejo formado por el fosforamidito de Feringa y perclorato de plata ha podido ser utilizado en la preparación de un inhibidor de polimerasa del virus de la hepatitis C desarrollado por GlaxoSmithKline de 1<sup>a</sup> generación. Con el fin de aumentar la distancia entre el centro metálico y el dipolo y así facilitar la aproximación del dipolarófilo en el estado de transición, se ha preparado



el complejo dímero binap•trifluoroacetato de oro(I), que ha resultado ser un catalizador general en este tipo de cicloadiciones 1,3-dipolares. Este complejo quirral ha demostrado ser el más eficiente para la síntesis de un derivado de la prolina con actividad antiviral de 2<sup>a</sup> generación. La alta enantio-selectividad observada en todos estos procesos de cicloadición también ha podido ser explicada mediante cálculos teóricos.

El esfuerzo que hemos realizado durante estos años en este campo ha sido considerable, pero por otro lado ha sido muy enriquecedor e incluso excitante. Nuestro interés en conocer el mecanismo de los procesos ha dirigido nuestros pasos al estudio de procesos de catálisis homogénea, siendo nuestro objetivo más importante el de formar a nuestros estudiantes y transmitirles entusiasmo y vocación por la química bien hecha. Todas estas investigaciones nos han permitido conocer diferentes aspectos y posibilidades de la catálisis asimétrica que nos acercan a los resultados de los procesos enzimáticos, aunque todavía estamos muy lejos de alcanzar los niveles de precisión y de control que tienen lugar en los seres vivos.

Antes de acabar esta memoria y mi intervención, quiero agradecer de nuevo a mis colaboradores, cuya imaginación, conocimientos y dedicación han permitido realizar no sólo esta investigación sino también toda la labor desarrollada en los últimos 25 años, así como, a los grupos que nos han ayudado con los cálculos teóricos y que he mencionado en la memoria. También quiero dar las gracias a todos los miembros de esta Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales por acogerme entre ellos: es un gran honor que espero merecer. Por último quiero agradecer el apoyo de mi familia, de mis amigos y colegas aquí presentes, y a todos ustedes, su atención y su compañía en este acto tan importante para mí.

## REFERENCIAS Y NOTAS

- [1] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385.
- [2] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535.
- [3] J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, *9*, 445.
- [4] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337.



- [5] Para definiciones de terminología estereoquímica ver: E. L. Eliel, S. H. Wilen en *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994.
- [6] R. Patel, R. Hanson, A. Goswami, V. Nanduri, A. Banerjee, M. J. Donovan, S. Goldberg, R. Johnston, D. Brzozowski, T. Tully, J. Howell, D. Cazzulino, R. Ko, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30*, 252.
- [7] G. Bredig, K. Fajans, *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **1908**, *41*, 752.
- [8] Y. Shibata, Y. Tanaka, S. Goda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1931**, *6*, 210.
- [9] S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, *Nature* **1956**, *178*, 323.
- [10] G. Natta, *Makromol. Chem.* **1961**, *43*, 68.
- [11] G. Natta, L. Porri, S. Valenti, *Makromol. Chem.* **1963**, *67*, 225.
- [12] H. Nozaki, S. Moruiti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- [13] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1707.
- [14] J. A. Osborn, F. S. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1171.
- [15] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [16] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- [17] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- [18] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- [19] A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952.
- [20] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 344.
- [21] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Tanaka, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- [22] K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600.
- [23] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
- [24] T. Ota, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.

- [25] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- [26] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [27] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
- [28] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
- [29] H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057.
- [30] J. C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3495.
- [31] T. Hiyama, T. Mishima, H. Sawada, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1626; Corrigendum: *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 641.
- [32] U. Eder, R. Wiechert, G. Sauer, German Patent DE 2014757, 1971; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 14180.
- [33] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, 1971; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 59072.
- [34] S. Julia, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929.
- [35] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- [36] J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229.
- [37] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
- [38] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [39] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [40] Datos de la página: [http://www.mcc-sci.com/pharma\\_profiling.htm](http://www.mcc-sci.com/pharma_profiling.htm)
- [41] *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Eds., H. U. Blaser, H.-J. Federsel, Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- [42] Para una revisión, ver: C. Nájera, *Synlett* **2002**, 1388.
- [43] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995.
- [44] R. Chinchilla, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2769.
- [45] T. Abellán, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2769.
- [46] T. Abellán, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809.
- [47] G. Guillena, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1125.
- [48] G. Guillena, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3935.
- [49] G. Guillena, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7310.
- [50] Para una revisión sobre métodos catalíticos para la síntesis asimétrica de AAs, ver: C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

- [51] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
- [52] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.
- [53] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- [54] E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000.
- [55] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277.
- [56] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
- [57] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Molecules* **2004**, *9*, 349.
- [58] C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638.
- [59] G. Guillena, R. Kreiter, R. van der Coevering, R. J. M. Klein Gebbink, G. van Koten, P. Mazón, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705.
- [60] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.
- [61] R. Chinchilla, C. Nájera, P. Mazón, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603.
- [62] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, F. J. Ortega, M. Yus, *ARKIVOC* **2005**, *vi*, 222.
- [63] R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3423.
- [64] D. Peng, H. Zhou, X. Liu, L. Wang, S. Chen, X. Feng, *Synlett* **2007**, 2448.
- [65] R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265.
- [66] R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, S. Tarí, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2279.
- [67] B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
- [68] M. Bhanushali, C.-G. Zhao, *Synthesis* **2011**, 1815.
- [69] G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón en *Enantioselective Organocatalyzed Reactions II*, Ed. R. Mahrwald, Springer, Dordrecht, 2011, cap. 4.
- [70] M. M. Heravi, S. Asadi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1431.
- [71] X.-W. Wang, Y. Wang, J. Jia, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, Vol. 1, Ed. B. List, Thieme, Stuttgart, 2012, pag. 1.
- [72] S. M. Yliniemelä-Sipari, A. Piisola, P. M. Pihko en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, Vol. 1, Ed. B. List, Thieme, Stuttgart, 2012, pag. 35.



- [73] G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 729.
- [74] D. Gryko, B. Kowalczyk, L. Zawadzki, *Synlett* **2006**, 1059.
- [75] S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2754.
- [76] G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1027.
- [77] G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1493.
- [78] G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1272.
- [79] B. Rodríguez, T. Rantanen, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924.
- [80] G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, S. F. Vióquez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2300.
- [81] G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, S. F. Vióquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5963.
- [82] G. Guillena, C. Nájera, S. F. Vióquez, *Synlett* **2008**, 3031.
- [83] B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardi, J. Bonjoch, S. F. Vióquez, G. Guillena, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482.
- [84] B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardi, J. Bonjoch, S. F. Vióquez, G. Guillena, C. Nájera, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 330.
- [85] S. F. Vióquez, G. Guillena, C. Nájera, B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardi, J. Bonjoch, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 317.
- [86] A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1599.
- [87] A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, E. Faggi, R. M. Sebastián, A. Vallribera, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1307.
- [88] D. A. Alonso, en *Enantioselective Organocatalyzed Reactions II*, Ed. R. Mahrwald, Springer, Dordrecht, 2011, cap. 2.
- [89] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- [90] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- [91] D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26.
- [92] D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1431.
- [93] D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2064.
- [94] D. Almaşi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, Y. Nagel, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2328.
- [95] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
- [96] D. Gryko, R. Lipinski, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948.
- [97] F. G. Bordwell, G. Z. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398.



- [98] D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2467.
- [99] D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1123.
- [100] *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics*, Ed. K. Maruoka, Thieme, Stuttgart, 2012.
- [101] H. Alper, N. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2803.
- [102] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
- [103] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.
- [104] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.
- [105] D. Almaşi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6163.
- [106] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.
- [107] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151.
- [108] T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4279.
- [109] E. Gómez-Torres, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6106; *Synfacts* **2012**, 8, 0100.
- [110] E. Gómez-Torres, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1434.
- [111] M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, *Aldrichimica Acta* **2006**, 35, 269.
- [112] T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393.
- [113] Para una revisión sobre este tipo de ligandos, ver: C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2385.
- [114] J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2589.
- [115] J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10487.
- [116] A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3143.
- [117] A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3849.
- [118] A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3837.
- [119] A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1101.

- [120] J. Casas, A. Baeza, J. M. Sansano, C. Nájera, J. M. Saá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197.
- [121] A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *14*, 1949.
- [122] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- [123] R. Grig, V. Sridharan, en *Advances in Cycloaddition*, JAI Press Inc., Greenwich, 1993.
- [124] *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Eds. A. Padwa, W. H. Pearson, Wiley, New Jersey, 2003.
- [125] C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.
- [126] P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5817.
- [127] J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.
- [128] C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272.
- [129] S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047.
- [130] G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.
- [131] T. M.V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.
- [132] M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349.
- [133] C. Nájera, J. M. Sansano en *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 12, Springer, New York, 2008, p. 117.
- [134] L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
- [135] M. Alvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174.
- [136] M. Naodovic, H. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132.
- [137] C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377.
- [138] C. Nájera, J. M. Sansano, *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 659.
- [139] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3133.
- [140] C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1985.
- [141] C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5038.
- [142] C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025.
- [143] C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2913.
- [144] G. Burton, T. W. Ku, T. J. Carr, T. Kiesow, R. T. Sarisky, J. Ling-Goerke, A. Baker, D. L. Earnshaw, G. A. Hofmann, R. M. Keenan, D. Dhanak, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553.
- [145] M. J. Slater, E. M. Amphlett, D. M. Andrews, G. Bravi, G. Burton, A. G. Cheasty, J. A. Corfield, M. R. Ellis, R. H. Fenwick, S.

- Fernandes, R. Guidetti, D. Haig, C. D. Hartley, P. D. Howes, D. L. Jackson, R. L. Harvest, V. L. H. Lovegrove, K. J. Medhurst, N. R. Parry, H. Price, P. Shah, O. M. P. Singh, R. Stocker, P. Thommes, C. Wilkinson, A. Wonacott, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 897.
- [146] A. A. Agbodjan, B. E. Cooley, R. C. B. Copley, J. A. Cornfield, R. C. Flanagan, B. N. Glover, R. Guidetti, D. Haigh, P. D. Howes, M. M. Jackson, R. T. Matsuoka, K. J. Medhurst, A. Millar, M. J. Sharp, M. J. Slater, J. F. Toczko, S. Xie, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3094.
- [147] R. C. Flanagan, S. Xie, A. Millar, *Org. Process Res. Develop.* **2008**, *12*, 1307.
- [148] C. Nájera, J. M. Sansano, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4567.
- [149] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. Crizanto de Lima, A. G. Días, *Synlett* **2010**, 962.
- [150] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. D. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267.
- [151] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486.
- [152] C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6055.
- [153] C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, Patente Española: P200800908, Mayo 2008.
- [154] C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622.
- [155] A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.
- [156] A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.
- [157] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1184.
- [158] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224.
- [159] C. A. Wheaton, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *Z. Naturforsch.* **2009**, *64b*, 1469.
- [160] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 988.
- [161] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, 62.
- [162] C. A. Maryanoff, I. J. Turchi, *Heterocycles* **1983**, *35*, 649.
- [163] S. Peddibhothla, J. J. Tepe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12776.

CONTESTACIÓN  
DEL  
EXCMO. SR. D. ERNESTO CARMONA GUZMÁN



## SALUTACIÓN

*Excelentísimo Señor Presidente de la Academia,  
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos,  
Queridos compañeros y amigos,  
Señoras y Señores:*

Casi siete años después de mi propia toma de posesión como académico de número, disfruto por primera vez del honor de participar en una ceremonia como la de hoy, en la que en nombre de los miembros de esta Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales doy la bienvenida a la Excma. Sra. D<sup>a</sup> Carmen Nájera Domingo, quien siendo parte de nuestra institución como académica correspondiente desde octubre de 2010, tomará hoy posesión de la medalla número cincuenta y tres. Quiero en primer lugar expresar mi agradecimiento a esta Academia y a su Presidente, el Prof. Alberto Galindo, por la amable delegación de resumir los méritos científicos de la nueva académica. Glosar estos méritos y contestar a su discurso es además una satisfacción personal, pues se trata de una estimada amiga y distinguida química orgánica, cuyas contribuciones científicas han dado realce a esta disciplina en España y han contribuido de forma notable al renombre internacional que la investigación en Ciencias Químicas que se realiza en nuestro país ha alcanzado en las últimas décadas. Con estos antecedentes, la nueva medalla cincuenta y tres no podría encontrar mejor recipiendario. No voy a hacer una descripción detallada de sus muchos méritos y contribuciones científicas. Sería demasiado árido además de insuficiente para desvelar su personalidad. Es, sin embargo, importante puntualizar que la incorporación de la Dra. Carmen Nájera, Catedrática de Química Orgánica de la Universidad de Alicante, a nuestra Academia supone un considerable refuerzo para la Sección de Física y Química, y dentro de ella para su agrupación Química. Aunque durante años los vastos conocimientos de nuestro compañero académico el Prof. José Elguero han cubierto con rigor y sabiduría tanto los aspectos sintéticos como los estructurales de esta importante área de la Química, hoy se une a nosotros una genuina representante de la moderna química orgánica sintética, quien en su campo de trabajo, la síntesis asimétrica catalítica, ha situado su aportación intelectual entre dos polos: la investigación fundamental, dirigida a la búsqueda del nuevo conocimiento en las propias fronteras del ya adquirido; y las aplicaciones prácticas que puedan beneficiar a la sociedad, siguiendo para alcanzar sus propósitos

pautas bien establecidas en la síntesis química de vanguardia, que hace uso de reactivos de la mayor simplicidad y menor coste posibles, con metodologías que emplean el menor número de etapas de síntesis, cada una de ellas realizadas con óptimo rendimiento. El campo de trabajo en el que ha concentrado la mayor parte de su esfuerzo, la **Catálisis Asimétrica**, es un inmejorable ejemplo ilustrativo de esta dualidad. La vida es quirál y muchas de las moléculas y de las estructuras polímeras sobre las que se sostiene son quirales, de tal forma que la investigación en este campo adquiere de manera natural una notoriedad científica difícil de superar, al acercarnos a una cuestión tan esencial como el origen de la vida en la Tierra, y a la estrecha relación que existe entre la vida y la quiralidad. En una simplificación extrema de una cuestión trascendente que analizaré más adelante con mayor detalle, ¿se basó la vida primitiva en moléculas no quirales, o en mezclas racémicas de moléculas quirales, para posteriormente evolucionar a la homoquiralidad que la define?; o por el contrario, ¿surgió la tendencia a la homoquiralidad en el curso de la evolución química de la materia inanimada y precedió por tanto a la vida? Por su parte, la vertiente orientada, práctica, de la Catálisis Asimétrica, se manifiesta con claridad meridiana en la síntesis de aminoácidos quirales (una de las grandes líneas de investigación de la profesora Nájera) y en la de otras muchas moléculas orgánicas, asimismo quirales, aunque de distinta naturaleza, útiles como medicamentos, productos agrobiológicos, aromas, etc. Recuérdese, como ya ha referido Carmen Nájera, la contrastada eficacia de fármacos como la L-DOPA, el naproxeno, el omeprazol (esomeprazol), entre otros muchos, y sus beneficiosos efectos en el tratamiento de diversas dolencias. Pero dejo temporalmente estas consideraciones sobre el trabajo de investigación de la Dra. Nájera para concentrar mi discurso en el resumen de sus méritos docentes e investigadores.

Nació Carmen Nájera Domingo en Nájera, La Rioja, y se licenció en Ciencias Químicas en la Universidad de Zaragoza, donde obtuvo asimismo el grado de Máster en Química. Inició su Tesis Doctoral en la Universidad de Oviedo dentro del todavía joven, pero ya prestigioso, grupo del Prof. José Barluenga, bajo su dirección y la del joven Dr. Miguel Ángel Yus, estimado compañero y amigo, muy destacado investigador, y por si todo ello no fuera suficiente, esposo y mentor de nuestra nueva académica, como ella les ha informado. En 1979, ya en la Universidad de Oviedo donde se estableció el grupo del Prof. Barluenga, Carmen Nájera obtuvo con gran brillantez el título de Doctora en Química Orgánica.

Durante los años 1983 a 1985 y 1987 realizó cuatro estancias posdoctorales, cada una de varios meses de duración, en afamados

centros de investigación: ETH en Zúrich, Oxford, Harvard y Uppsala, dentro de muy prestigiosos grupos de investigación dirigidos por los eminentes profesores D. Seebach, J.E. Baldwin, E.J. Corey y J.E. Bäckvall, respectivamente. Fueron años de intensa actividad investigadora que enriquecieron su bagaje científico y dejaron hábitos de trabajo y comportamientos tan arraigados en la Dra. Nájera, que forjaron de manera decisiva su personalidad científica.

En su trayectoria universitaria, Carmen Nájera hizo una carrera clásica en España, comenzando como Profesora Ayudante y después Profesora Adjunta en la Universidad de Oviedo, entre 1977 y 1985. En esta Universidad ejerció después como Profesora Titular, hasta que en 1988 inició su carrera, que sería ya definitiva, en la Universidad de Alicante, primero como Profesora Titular, y desde 1993 como Catedrática de Química Orgánica. La Dra. Nájera ha sido además Profesora Visitante en las Universidades de: Arizona, en 1991; Nacional del Sur en Bahía Blanca, Argentina, en 1998; Estrasburgo en 2002; y Escuela Nacional Superior de Química de París, en 2006.

Hace casi tres años, en este mismo auditorio recordaba nuestro compañero el profesor Elguero, en su contestación al entonces nuevo académico, el profesor Corma, que la química se puede dividir en dos grandes campos: *la preparación de nuevas moléculas y la determinación de sus propiedades físicas, químicas y biológicas*. Como ya se ha indicado, el trabajo investigador de Carmen Nájera se centra en el primero, en la síntesis química orgánica, un proceso de gran creatividad, en el que el investigador se esfuerza en diseñar rutas de síntesis tan innovadoras como eficaces. Dejando al margen por el momento sus contribuciones en el campo de la Catálisis Asimétrica que discutiré en los próximos minutos, querría ahora reseñar el trabajo realizado en las siguientes áreas:

- Síntesis de sulfonas insaturadas en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  mediante un método simple, consistente en la yodosulfonación de alquenos, acompañada por la eliminación de yoduro de hidrógeno. Utilización de diferentes tipos de sulfonas vinílicas y alílicas como precursores de sintones catiónicos y aniónicos en síntesis orgánica.
- El uso de sales de uronio, como tales o ancladas sobre materiales polímeros de distinta naturaleza, como reactivos para el acoplamiento de péptidos. Este método es eficaz incluso cuando se emplean aminoácidos con importantes impedimentos estéricos, y en determinadas condiciones permite además el aislamiento de  $\alpha$ -aminoácidos protegidos químicamente en el átomo de nitrógeno.



- Diseño y síntesis de complejos metalacíclicos de paladio derivados de oximas (en la actualidad comercializados por la firma Aldrich) como precursores de nanopartículas de este metal, activas como catalizadores de las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado (*cross-coupling reactions*) tanto en disolventes orgánicos como en agua, no sólo de yoduros y bromuros arílicos sino también de cloruros. Debo señalar que estas transformaciones constituyen una de las metodologías de síntesis más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono, hasta el punto de ser distinguida en 2010 con el premio Nobel de Química, concedido a tres de sus más eximios investigadores: R.F. Heck, E. Negishi y A. Suzuki.
- Complejos de plata (I) y oro (I) así como cloruro de hierro(III), como catalizadores de la reacción de hidroaminación de olefinas no activadas, y de la aminación de alcoholes alílicos, así como de carbonucleófilos. Una vez más se trata de métodos de síntesis de gran importancia en la actualidad, que permiten la formación de nuevos enlaces, en esta ocasión entre átomos de carbono y de nitrógeno.

Este notabilísimo esfuerzo investigador en los citados campos, y en la síntesis asimétrica catalítica, que como acabo de indicar se analizará en breve, se ha traducido en la publicación de más de trescientos artículos científicos en revistas internacionales de gran prestigio y difusión, muchos de los cuales son consecuencia directa de las treinta y tres Tesis Doctorales que ha dirigido. Pero como ya anticipé, la Dra. Nájera ha sabido combinar el desarrollo de investigación básica, dirigida de manera muy especial a la formación de jóvenes investigadores, con actividades de química aplicada, teniendo presente que, como apuntaba el ya citado profesor Corma en las conclusiones de su discurso, *la labor del científico debe ir más allá de la generación de conocimiento, hasta acercarse a la resolución de los problemas que afronta nuestra sociedad y contribuir de esta manera a su bienestar*. En esta aproximación práctica, Carmen Nájera ha licenciado cuatro patentes y ha desarrollado proyectos de investigación, o mantenido contratos de consultoría, con las siguientes empresas:

- Takasago International Chemicals, para la síntesis de sustancias aromáticas.
- ASAC Pharmaceutical International, con la finalidad de preparar sustancias de origen vegetal con actividad biológica.



- Lilly España, en la síntesis de aminoácidos relacionados con el ácido glutámico.
- Lipopharma, para la preparación de ácidos grasos poliinsaturados.

En este aspecto de su carrera profesional merece finalmente destacarse que es cofundadora y directora de la empresa de base tecnológica de la Universidad de Alicante “Medalchemistry S.L.”, creada en 2002 para la fabricación de medicamentos. Hasta el presente es la única empresa de la Comunidad de Valencia reconocida por la Agencia Española del Medicamento.

Una importante actividad profesional de la Dra. Nájera que querría destacar es su labor de difusión de los resultados de su trabajo de investigación mediante conferencias científicas. En mi opinión, en el ámbito de las Ciencias Químicas la frecuencia de estas actuaciones y, sobre todo, el prestigio científico de los centros y congresos nacionales e internacionales en los que se desarrollan, son un criterio fidedigno de la calidad investigadora, complemento indispensable de la forma clásica de difusión de resultados, las publicaciones en revistas científicas. Los parámetros de la Dra. Nájera son elocuentes: más de setenta conferencias en renombrados Institutos de Investigación y Universidades, y más de cincuenta conferencias plenarias o de sesión en también muy prestigiosos eventos científicos nacionales y extranjeros.

La visibilidad internacional y el prestigio científico de la nueva académica se manifiestan además en su pertenencia al Consejo Editorial de las revistas que se citan a continuación:

- European Journal of Organic Chemistry.
- Letters in Organic Chemistry.
- Synlett.
- Synthesis.
- ChemCatChem.
- Reports in Organic Chemistry.

Así como en las importantes distinciones científicas de las que es beneficiaria:

- *Rosalind Franklin Lectureship* en 2006, concedida por la Royal Society of Chemistry (Reino Unido).
- *Premio Nacional de Química Orgánica*, asimismo concedido en 2006, en esta ocasión por la Real Sociedad Española de Química.

- *Prix Franco-Espagnol (Catalán-Sabatier)*, otorgado por la Société de la Chimie Française en el año 2010.

La Dra. Nájera es desde este mismo año 2013 miembro de la **European Academy of Sciences and Arts**, y como ya se ha indicado fue elegida Académica correspondiente nacional de nuestra **Real Academia** el 27 de octubre de 2010, y Académica electa el 28 de marzo de 2012.

### **Contribuciones del grupo de Carmen Nájera en catálisis asimétrica.**

Como indiqué al comienzo de mi contestación al discurso de la profesora Nájera, en su trabajo se advierte una constante, encomiable preocupación por el uso de reactivos sencillos, de bajo coste, y por la optimización de las diferentes etapas que conforman los procesos de síntesis química, por otro lado siempre dirigidos a productos bien de interés fundamental o aplicado. Así, en la primera de las áreas que voy a discutir, el grupo de Nájera emplea catalizadores orgánicos cuya síntesis requiere materiales de partida económicos y de fácil acceso, y procura además la recuperación de los catalizadores, para lo cual en no pocos casos los fija químicamente sobre un soporte apropiado, o recurre a sencillas extracciones ácido-base.

Como continuación de una línea de trabajo iniciada en la década de 1990 en colaboración con la empresa Lilly sobre la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos no proteinógenos en forma racémica, en investigaciones posteriores se desarrolló la síntesis asimétrica de aminoácidos catalizada por sales de amonio cuaternario derivadas de los alcaloides cinconidina (CD) y cinconina (CN), bajo condiciones de transferencia de fase, con buenos resultados de conversión y exceso enantiomérico (en adelante *ee*). La recuperación del catalizador cuando se ancla en la resina de Merrifield requiere una sencilla operación de filtración, no obstante lo cual, en variantes subsiguientes el catalizador se fijó en poliestireno clorometilado en forma de pequeñas lentejas, recuperándose simplemente con ayuda de unas pinzas, o se incorporó a dendrímeros de diferente complejidad estructural (de 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> generación), utilizándose en este caso una bolsa de té fabricada con una membrana de diálisis con el catalizador disuelto, procedimiento tan ingenioso como sencillo.

Una innovadora variante desarrollada hace unos diez años consistió en la modificación del grupo orgánico que alquila al alcaloide formando un enlace C-N, de manera que permitiera la incorporación de dos moléculas de éste al mismo fragmento. Para ello se empleó un derivado del antraceno clorometilado en las posiciones 9 y 10, y la técnica de la bolsa de té antes mencionada, pero ahora con la nueva sal de bis-amonio cuaternario, con excelentes resultados (rendimientos y enantioselectividades) en reacciones de alquilación asimétrica que

permitieron la generación enantioselectiva de los dos enantiómeros, el *S* con los derivados de CD y el *R* con los de CN. Si en estos catalizadores se intercambian los iones haluro que forman las sales de amonio por aniones de muy inferior capacidad de coordinación como  $\text{PF}_6^-$  o  $\text{BF}_4^-$ , aumentan considerablemente los *ee* tanto de las reacciones de alquilación como de las de adición de Michael a acrilonitrilo y hexenona.

Aunque las reacciones aldólicas constituyen desde tiempos químicos casi inmemoriales uno de los métodos más eficaces de formación de enlaces C-C, su variante asimétrica es mucho más reciente. En su línea habitual de rigor y actualidad, el grupo de Nájera diseñó diversos catalizadores orgánicos basados en prolinamidas, entre ellas y con especial interés las derivadas del (*S*)-binam. Las combinaciones de estereoisómeros más productivas en la catálisis fueron la de (*S*)-prolina y (*S*)-binam y la de sus correspondientes enantiómeros, que produjeron *ee* cercanos en algunos casos al 95%, aunque con tiempos de reacción largos que, no obstante, se redujeron muy significativamente al emplear ácido benzoico como co-catalizador. Para optimizar el proceso se ensayaron tres procedimientos catalíticos ligeramente diferentes con el objetivo principal de ahorrar el uso de disolventes, y de ellos la agitación mecánica convencional proporcionó los mejores resultados, que algunos casos fueron superiores al 95%, tanto en conversión como en diastereoselectividad y exceso enantiomérico.

Nájera y sus colaboradores mejoraron aún más el proceso en estudios posteriores. Para evitar el uso del ácido benzoico como co-catalizador, diseñaron un catalizador bifuncional que incorporaba al anterior un grupo sulfonamida derivado del ácido *p*-toluenosulfónico (o ácido tosílico). La correspondiente reacción aldólica se efectuó sin disolvente, tanto en presencia como en ausencia de agua, con resultados comparables o superiores a los anteriores. El catalizador *N*-tosil-(*S*)-binam-*L*-Pro resultó también muy activo en reacciones aldólicas intramoleculares. El nuevo catalizador adolece del inconveniente de su difícil recuperación tras la catálisis, dificultad una vez más superada por el grupo de Nájera mediante su anclaje en diferentes soportes sólidos, de los cuales la gel de sílice proporcionó los mejores resultados.

En esta línea de trabajo se estudió también la acción catalítica de otras prolinamidas (y las análogas tioprolinamidas) derivadas de aminoalcoholes quirales en reacciones de adición conjugada y aldólicas inter e intramoleculares. Al investigar la adición conjugada de diversas cetonas a nitroalquenos se ensayaron como catalizadores las prolinamidas derivadas de catorce aminoalcoholes, y se encontró una actividad óptima para la procedente del (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol. El estudio del sistema reaccionante mediante espectrometría de masas (ionización con *electrospray*) permitió detectar dos especies intermedias



clave en esta transformación, y por otro lado, los estudios teóricos desarrollados en colaboración con el investigador de la Universidad del País Vasco Dr. E. Gómez-Bengoa, desvelaron la influencia en el curso de la reacción de las interacciones de enlace de hidrógeno, que implicarían a los grupos nitro, amido y alcohol, confirmando así la hipótesis de partida planteada por el grupo de Nájera. El efecto acelerador de la catálisis, que influye además en la diastereoselectividad, resulta de la disminución en diferente magnitud de la energía de los estados de transición que conducen a los esperados diastereoisómeros. Para aprovechar este efecto, se emplearon asimismo diversas prolinotioamidas como catalizadores, habida cuenta de la mayor acidez (alrededor de siete órdenes de magnitud) de las segundas respecto a las primeras. Al comparar los resultados obtenidos con las amidas y tioamidas derivadas del (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol y del (*R*)-2-aminoindano en reacciones aldólicas inter e intramoleculares se confirmaron las anteriores expectativas.

Procede, por último, destacar en este campo de la organocatálisis los estudios realizados con catalizadores bifuncionales que pueden comportarse como bases de Brønsted-Lowry y al mismo tiempo originar interacciones de enlace de hidrógeno. Estos catalizadores ofrecen la ventaja adicional de su fácil recuperación mediante extracciones ácido-base. Con este fin, el grupo de Nájera escogió diversos 2-aminobencimidazoles derivados de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina y ensayó su actividad en la adición nitro-Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a diversos nitroalquenos, y en otras reacciones similares. La adición conjugada de diversos malonatos,  $\gamma$ -cetoésteres y 1,3-dicetonas a los nitroalquenos se llevó a cabo en presencia del benzoimidazol quiral y ácido trifluoroacético, bajo condiciones de reacción suaves, con buenos rendimientos y enantioselectividad, pero con diastereoselectividad moderada, recuperándose el catalizador al término del proceso mediante una extracción ácido-base. Los cálculos teóricos, realizados una vez más por el Dr. E. Gómez-Bengoa, desvelaron la esperada influencia de los enlaces de hidrógeno en la velocidad de la reacción y en su diastereoselectividad.

Los mismos catalizadores se estudiaron en la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a diversas maleimidias para formar las correspondientes succinimidias, moléculas de interés sintético que además son parte de diversos productos naturales y medicamentos. Empleando ácido trifluoroacético como co-catalizador y como catalizador el bis(2-aminobencimidazol) derivado de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (recuperado al término de la reacción de forma cuantitativa) se obtuvieron las deseadas succinimidias con rendimientos excelentes, en escalas de varios gramos y *ee* > 99%. Como en ocasiones

anteriores, los cálculos teóricos (que en este sistema resultaron de mayor complejidad) desvelaron la importancia de los enlaces de hidrógeno que se establecen entre el catalizador y los reactivos, a los que contribuye además de manera importante el ácido trifluoroacético empleado como co-catalizador.

Las contribuciones de Nájera a la catálisis asimétrica incluyen asimismo el uso de complejos metálicos quirales, que se han aplicado fundamentalmente a dos tipos de procesos: la síntesis de cianhidrinas (moléculas que poseen un grupo  $-OH$  y otro  $-CN$  unidos al mismo átomo de carbono) mediante complejos quirales de aluminio y titanio derivados del binol; y la catálisis de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar mediante complejos de plata y oro con ligandos fosforados.

El objetivo del primero de estos estudios, la síntesis de cianhidrinas quirales, tiene una gran trascendencia práctica, puesto que estas moléculas son precursoras de otras polifuncionalizadas de importantes aplicaciones agroquímicas o farmacéuticas (diversos piretroides, ácidos mandélicos, o el vasodilatador ditiazem). Las investigaciones iniciales sobre la cianoformilación de aldehídos con catalizadores orgánicos quirales se completaron con otras en las que la molécula de la cianhidrina se construyó directamente a partir de un aldehído y un nitrilo (u otra fuente del grupo ciano), en un proceso catalizado por complejos quirales de aluminio o de titanio.

Como el aldehído se activa por acción de un ácido de Lewis y la fuente del grupo ciano requiere, en cambio, la acción de una base de Lewis (o de Brønsted-Lowry), Nájera y sus colaboradores diseñaron catalizadores quirales de metales con acidez de Lewis que incorporan en su molécula ambos tipos de funciones químicas, al escoger ligandos derivados del 1,1-binaft-2-ol que contienen grupos básicos dialquilamino en las posiciones 3 y 3' de los anillos aromáticos (denominados *binolams* de forma simplificada). La simetría binaria de estos ligandos simplifica el curso de las reacciones que catalizan al disminuir el número de estados de transición, y su naturaleza química permite la recuperación del catalizador mediante extracción ácido-base.

El mejor catalizador de esta familia fue el que contiene como grupo básico un fragmento dietilamino,  $-NEt_2$ , que por otra parte es el de mayor estabilidad y más fácil aislamiento. Bajo condiciones de reacción apropiadas, en presencia de óxido de trifenilfosfina, que al parecer facilita la dispersión de agregados en sus unidades monómeras, y de pequeñas cantidades de agua confinadas en el tamiz molecular utilizado, que se cree convierten a la fuente de cianuro, el cianuro de trimetilsililo, en HCN, esta última sustancia se adicionó con elevada enantioselectividad a diversos aldehídos alifáticos, aromáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados. La quiralidad *R* o *S* de las cianhidrinas resultantes se

controló, con *ee* muy altos, que en muchos casos excedieron el 95%, mediante la configuración *S* o *R*, respectivamente, del derivado de binolam. Las suposiciones anteriores sobre la actuación del aditivo y el agua se vieron apoyadas por los cálculos teóricos efectuados por el Prof. J.M. Saá, y en particular por la naturaleza del estado de transición computado. Este mismo catalizador, sin necesidad de aditivos, indujo asimismo la cianofosforilación de aldehídos con excelentes rendimientos y enantioselectividades.

Para concluir este resumen de las contribuciones de la Dra. Nájera a la síntesis asimétrica catalizada por complejos de los metales de transición, debo hacer referencia a contribuciones muy destacadas, desarrolladas en fechas recientes, que emplean complejos catiónicos de Ag(I) y Au(I) con ligandos fosforados quirales. La reacción que los químicos orgánicos denominan cicloadición 1,3-dipolar es una transformación de gran utilidad sintética que permite la síntesis sencilla de anillos de cinco miembros. Si se emplean como reactivos iluros de azometino estabilizados mediante un sustituyente carboxilato, se obtienen derivados del aminoácido prolina que pueden poseer cuatro átomos quirales en el anillo nitrogenado y existir, en consecuencia, en forma de dieciséis estereoisómeros. El uso de un complejo quiral permite, en circunstancias favorables, realizar esta síntesis con elevadas diastereo y enantioselectividad.

Se infiere de lo anterior que se trata de un auténtico reto sintético de gran complejidad experimental, que el grupo de Nájera afrontó con notable éxito, obteniendo resultados muy relevantes. Como en otros problemas ya discutidos, el equipo de Nájera mejoró de forma gradual la metodología sintética, gracias a sus propias observaciones experimentales y a los cálculos computacionales realizados por los Dres. de Cózar y Cossío en la Universidad del País Vasco. Para ello hicieron uso inicialmente de complejos de plata con ligandos fosforados de distinta naturaleza, accediendo de este modo a moléculas orgánicas de intrincadas estructuras y muy notable actividad biológica, al comportarse algunas de ellas como inhibidoras del virus de la hepatitis C (VHC). Así, el complejo que resulta de la reacción del perclorato de plata con el ligando conocido como fosforamidito de Feringa, permitió obtener un inhibidor de la polimerasa del virus de la hepatitis C desarrollado por la compañía GlaxoSmithKline (uno de los líderes mundiales en la investigación farmacéutica) como prolina de primera generación. El empleo del elemento oro en forma de Au(I) en el complejo  $\{[(S)\text{-binap}]\text{Au}(\text{TFA})\}_2$ , proporcionó, gracias a las singulares características electrónicas de este ión metálico, un derivado de prolina de segunda generación con actividad antiviral, con una enantioselectividad de prácticamente el 100%.



Este breve resumen del trabajo de investigación de la profesora Carmen Nájera pone de manifiesto con claridad meridiana la importantísima influencia que el concepto de quiralidad ha tenido en el desarrollo de las Ciencias Químicas a lo largo de su historia. Desde finales del siglo XIX, la investigación química ha tratado de desvelar los secretos que esta noción, esta fundamental propiedad químico-física, encierra en sus manifestaciones en la Naturaleza, y ha extraído de este estudio un beneficio extraordinario, tanto en sus aspectos básicos como en sus innumerables aplicaciones prácticas. Por la relevancia de los aminoácidos en este acto, al ser la síntesis de no pocos de ellos una parte fundamental de la brillante actividad científica de Carmen Nájera, me permitiré unas breves reflexiones sobre su origen en nuestro planeta y sobre su inmutable presencia en las proteínas en forma del enantiómero L.

### **Origen de los aminoácidos en la Tierra primigenia**

Se sabe desde hace mucho tiempo que la vida es quiral, pero cuándo y cómo la vida primitiva adquirió esta singular característica<sup>1,2</sup> nos resulta todavía desconocido. Las diversas teorías que se han propuesto se clasifican a veces en *bióticas* y *abióticas*. En las primeras, la vida estuvo originalmente basada en moléculas no quirales o en mezclas racémicas, y fue la selección natural actuando sobre las primeras formas de vida la que determinó la presencia de sólo uno de los dos enantiómeros de las moléculas y macromoléculas quirales. En la aproximación abiótica, por el contrario, la tendencia a la homoquiralidad, es decir hacia uno de los dos enantiómeros, se produjo durante la evolución química que tuvo lugar en la Tierra antes de que surgiera la vida, y por tanto precedió a ésta.

Para nosotros resulta evidente que la vida ha elegido la quiralidad y ha seleccionado además uno de los dos enantiómeros de las moléculas biológicas con total exclusión del otro. ¿Por qué fue así, y cómo llegó la vida a ser quiral si las reacciones químicas que originaron las pequeñas moléculas precursoras de la vida en la Tierra primigenia debieron conducir, salvo situaciones excepcionales, a mezclas racémicas?

El conocimiento actual de las reacciones enzimáticas lleva a la conclusión de que estos catalizadores biológicos, basados en macromoléculas como las proteínas de intrínsecas estructuras plegadas, han evolucionado hasta alcanzar la perfección en su actuación como catalizadores,<sup>3</sup> en la que, como es conocido, son capaces de escoger entre átomos, o grupos de átomos estructuralmente idénticos, que los químicos diferenciamos como enantiotópicos. Ésta es una distinción quiral y como la estereoespecificidad es inherente a la acción catalítica de las enzimas, cabe concluir que estas sustancias no tendrían

la misma eficacia como catalizadores de reacciones que no fueran estereoespecíficas. En palabras de John Cornforth, Premio Nobel de Química en 1975 (compartido con Vladimir Prelog) por sus trabajos sobre la estereoquímica de las reacciones enzimáticas:

*"We are thus forced to conclude that stereospecificity is inherent in the catalytic action of enzymes, and that enzymes would not be equally efficient as catalysts of non-stereospecific reactions"*.

La vida es quiral porque ha perseguido la máxima eficiencia, y ésta se alcanza sólo con la homquiralidad. En esta situación, la línea de pensamiento biótica defiende que la vida primordial podría haber surgido sobre la base de, por ejemplo, aminoácidos tanto L como D (e igual con otras moléculas quirales) y que los primeros simplemente vencieron en la lucha por la supervivencia.<sup>3</sup> En otras palabras, que la elección de uno de los dos isómeros ópticos fue arbitraria y determinada por el azar, en cuyo caso, si alguna vez resultara posible la exploración de vida extraterrestre, deberían encontrarse similares números de poblaciones con vida basada en aminoácidos de la serie L y D, e igual para otras moléculas quirales.<sup>4</sup>

Los modelos *abióticos* propugnan, sin embargo, que la homquiralidad resultó de la amplificación de pequeños excesos enantioméricos de aminoácidos, hidratos de carbono y otras moléculas biológicas quirales. Suelen proponerse tres fuentes, geoquímica o cosmoquímicamente distintas, para explicar la existencia de los aminoácidos en la Tierra prebiótica.<sup>5</sup> En dos de ellas se les atribuye un origen terrestre, en un caso en las condiciones ambientales entonces prevalentes, y en el otro en condiciones hidrotermales, a altas temperaturas y presiones, en las chimeneas volcánicas del fondo de los océanos. La tercera vía plantea un origen extraterrestre, al postular la formación de estas moléculas en el cosmos, bien en el espacio interestelar o en el que rodea a las estrellas.

La primera de estas hipótesis encuentra su principal apoyo en los experimentos que se conocen como de Miller-Urey<sup>6-8</sup> que demostraron la formación de aminoácidos (y de otras moléculas orgánicas) por acción de descargas eléctricas sobre mezclas gaseosas de CH<sub>4</sub>, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>. En fechas recientes se ha puesto en evidencia que la inclusión de sulfuro de hidrógeno, H<sub>2</sub>S, en la mezcla de gases produce aminoácidos sulfurados como cisteína y metionina.<sup>8</sup>

Sin embargo, diversos estudios geológicos recientes cuestionan que una mezcla de gases reductores como la anterior suponga una acertada representación de la atmósfera de la Tierra primigenia (primeros cientos de millones de años de existencia). En su lugar, apuntan hacia una atmósfera neutra, con abundancia de moléculas oxigenadas, aunque de escaso poder oxidante, como H<sub>2</sub>O y CO<sub>2</sub> (con cantidades muy

inferiores de CO y SO<sub>2</sub>), y otras neutras como N<sub>2</sub>, y sólo pequeñas proporciones de H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, HCN, etc. Esta atmósfera, denominada “secundaria” (en el tiempo) pudo resultar, al menos en parte, de la expulsión durante las frecuentísimas erupciones volcánicas de los gases que quedaron atrapados bajo la corteza durante la formación de la Tierra (*volcanic outgassing*).

Como modelo alternativo de incubación de los aminoácidos en la Tierra prebiótica se considera el denominado *mundo de hierro y azufre*, propuesto por Wächtershäuser.<sup>9,10</sup> Esta teoría, discutida en el discurso de toma de posesión del Prof. Juan Rojo Alaminos durante el pasado curso académico, postula la existencia de un *organismo pionero* basado en una subestructura inorgánica y una superestructura orgánica. En la primera, los átomos metálicos de la superficie de sulfuros y disulfuros de hierro, cobalto, níquel y otros metales de transición, catalizan el crecimiento de cadenas de átomos de carbono, que pueden experimentar otras transformaciones como la formación de enlaces carbono-nitrógeno, originando moléculas orgánicas de complejidad creciente, las cuales se almacenan en la superestructura orgánica. La fuente de carbono es el dióxido de carbono (o de manera alternativa el monóxido) y los restantes nutrientes inorgánicos son H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, y HCN, además del agua, omnipresente en el entorno. A partir de estas moléculas, gaseosas en condiciones hidrotermales, se forman algunos cientos de compuestos bio-orgánicos de baja molecularidad, muchos de los cuales, como los aminoácidos, pueden condensarse formando los péptidos y las proteínas, mientras que otros habrían dado lugar a los ácidos nucleicos. En lo que respecta a la síntesis de aminoácidos, en el *mundo de hierro y azufre*, a partir de CO, CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O se generarían por catálisis de la superficie de sulfuros metálicos ácido pirúvico, CH<sub>3</sub>C(O)C(O)OH, y otros α-cetoácidos, RC(O)C(O)OH, que se convertirían en los correspondientes aminoácidos, RCH(NH<sub>2</sub>)C(O)OH, merced a un proceso de aminación reductora con amoníaco, catalizado por compuestos de Fe(II) que también se comportarían como reductores (por ejemplo FeS o Fe(OH)<sub>2</sub>).

La tercera de las grandes hipótesis supone que algunas moléculas precursoras de la vida como los aminoácidos llegaron a la Tierra transportadas por asteroides, cometas, o polvo interplanetario e interestelar. Las reacciones químicas que ocurren en muchas regiones del cosmos generan a partir de HC(O)H, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, HCN, etc., una gran variedad de moléculas similares a las que participaron en la Tierra en la química primordial, incluidos los aminoácidos.<sup>2</sup> Estas moléculas se adherirían a granos de polvo mineral y estarían protegidas de la radiación ultravioleta (UV) por capas de hielo. Durante los primeros trescientos o cuatrocientos millones de años, en la época denominada de *bombardeo intenso* (*heavy bombardment*), la Tierra recibió del exterior ingentes



cantidades de agua (cometas y asteroides) y también de materia con elevado contenido en carbono, en forma de moléculas orgánicas de naturaleza muy diversa.<sup>11</sup> En apoyo de esta hipótesis (*panspermia*) cabe mencionar la identificación en las partículas expulsadas por el cometa *Halley* de HCN y HC(O)H, formando parte de un material con un contenido total de ~ 14% en peso de materia orgánica, y también de HC(O)OH, CH<sub>3</sub>CN, HNCO, HC(S)H, etc., en granos procedentes de otros cometas.<sup>5</sup> Se estima que la Tierra captura anualmente unas 20000 toneladas de polvo interplanetario en forma de micrometeoritos, con un contenido en carbono de alrededor del 2.5% en peso, y que esta cantidad debió ser varios órdenes de magnitud superior en los primeros cientos de millones de años de existencia de nuestro planeta. Pero además, los meteoritos de tipo condritas carbonáceas se consideran responsables de la incorporación al planeta de grandes cantidades de aminoácidos, suposición que encuentra un firme apoyo en la identificación de ochenta aminoácidos diferentes en el meteorito de Murchison (Australia, 1969), siete de ellos naturales (alanina, valina, ácidos aspártico y glutámico, prolina, leucina y glicina) en forma racémica, es decir como mezclas iguales de los enantiómeros D y L (con excepción de la molécula no quiral de glicina).<sup>12-15</sup> Pero además de los anteriores, se encontraron cinco  $\alpha$ -metil aminoácidos quirales que no están presentes en los seres vivos, con un exceso de ~ 3-15% del enantiómero L.<sup>12</sup> Estas observaciones, y los contenidos isotópicos de carbono-13, y de deuterio no intercambiable, de estos aminoácidos, muy superiores a los de las moléculas de nuestro planeta, demuestran de manera inequívoca que se originaron más allá de los confines de la Tierra.

Estas consideraciones sobre la ruptura de la simetría, es decir, sobre la preferencia, siquiera pequeña, por uno de los dos enantiómeros de una molécula quiral, nos llevan de manera natural a analizar el origen de la homoquiralidad.

### **Selección de los *L*-aminoácidos proteinogénicos. El origen de la homoquiralidad en los modelos abióticos.**

Las diversas teorías que se han propuesto en las últimas décadas para explicar el origen de la homoquiralidad suponen, bien que la ruptura original de la simetría ocurrió al azar, o que resultó predeterminada por las fuerzas de la naturaleza. En el primer caso, se conoce desde hace muchos años que la cristalización de moléculas proquirales, y también de mezclas racémicas, puede traducirse en una nucleación quiral que origine un pequeño exceso de un enantiómero, y se conoce asimismo que sustancias minerales como el cuarzo, de constituyentes, no quirales, pueden cristalizar formando redes cristalinas quirales. En un ejemplo reciente,<sup>16</sup> nuestros colegas Viedma y Cintas (Universidades

Complutense de Madrid y Badajoz, respectivamente) han demostrado que al hervir una disolución que contiene una mezcla de cristales racémicos de  $\text{NaClO}_3$  (una sal sencilla no quiral que al cristalizar forma una red quiral) se genera una fase quiral como resultado de un gradiente de temperatura en la disolución. Los cristales de la mezcla racémica se disuelven en el fondo del recipiente de reacción, más caliente, mientras que la nucleación se produce en la zona superior, algo más fría, originando al azar una de las dos estructuras enantiómeras, aunque si la mezcla se siembra con cristales enantiopuros de una de las dos formas resulta exclusivamente ésta.<sup>16</sup>

Estas estructuras minerales podrían haber inducido la ruptura de la simetría merced a la transferencia de la quiralidad desde la superficie del mineral, originando un pequeño exceso de L-aminoácidos o D-hidratos de carbono, que podría amplificarse hasta niveles próximos a la pureza enantiómera mediante autocatálisis asimétrica, o mediante otros procesos físicos y químicos que se mencionarán más adelante.<sup>12,13,17</sup>

En la *autocatálisis asimétrica* el producto quiral (idéntico al catalizador) se automultiplica, como en la bien conocida reacción de Soai,<sup>18,19</sup> en la que una pequeña cantidad de un enantiómero del alcohol quiral que resulta de la alquilación de las moléculas de pirimidina-5-carbaldehído mediante el diisopropil cinc, induce la formación mayoritaria de dicho enantiómero. En fechas recientes, el grupo de Soai ha demostrado que cristales quirales de la molécula aquiral de tetrafenil etileno inducen la formación de este alcohol en forma enantiopura (L o D) gracias a la acción conjunta de la transferencia de quiralidad desde la superficie de los cristales y la autocatálisis asimétrica.<sup>20</sup>

En la hipótesis de generación predeterminada de la quiralidad, se consideran principalmente dos modelos para explicar la ruptura inicial de la simetría: la violación de la paridad por la fuerza nuclear débil y la acción de campos magnéticos polarizados. En un caso y en el otro, la inducción quiral producida es muy pequeña y se amplificaría mediante autocatálisis asimétrica u otros métodos.

La emisión  $\beta$  de los núcleos radiactivos (por ejemplo  $^{60}\text{Co}$ ) es un fenómeno asimétrico que produce principalmente electrones con espín polarizado hacia la izquierda. En su interacción con las moléculas, estos electrones emiten radiación electromagnética polarizada circularmente, es decir, “fotones quirales”, que actúan de forma diferente sobre los dos enantiómeros de una mezcla racémica. La violación de la paridad por la fuerza nuclear débil resulta en una pequeñísima diferencia de energía entre los enantiómeros de una molécula quiral ( $10^{-16} - 10^{-17}$  eV), pero en conjunción con la amplificación autocatalítica se considera una propuesta atractiva para explicar el origen de la homoquiralidad de las moléculas precursoras de la vida.<sup>21</sup>

La idéntica concentración de los enantiómeros en una mezcla racémica se puede también alterar por la acción de un campo quiral como la luz ultravioleta polarizada circularmente (en adelante UV-cpl), que puede de hecho considerarse constituida por fotones de quiralidad intrínseca, capaces de diferenciar a los enantiómeros por destrucción fotoquímica parcial de uno de ellos, por isomerización preferente de uno en el otro, o mediante síntesis asimétrica, a saber, formación preferente de un enantiómero a partir de moléculas no quirales o proquirales. Este concepto sobre el origen de la quiralidad resulta muy popular entre la comunidad científica especializada y es, probablemente, el de mayor aceptación en la actualidad.<sup>21</sup> Así por ejemplo, Breslow y colaboradores<sup>12,13</sup> han propuesto que los  $\alpha$ -metil aminoácidos procedentes del espacio exterior (ejemplarizados por el meteorito de Murchison) podrían ser el origen de la supremacía de los L-aminoácidos y D-azúcares en la Tierra prebiótica, que permitió la aparición en ella de las primeras forma de vida. Los aminoácidos se podrían haber formado como racematos mediante la reacción de Strecker (aldehídos para los aminoácidos no metilados y metil cetonas en el caso de los  $\alpha$ -metil derivados, junto con HCN, NH<sub>3</sub> y H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>) en el cinturón de asteroides o en otras regiones del sistema solar,<sup>12,13,17</sup> y enriquecerse en el enantiómero L por acción de UV-cpl. Estos L- $\alpha$ -metil aminoácidos se han convertido en el laboratorio en los L- $\alpha$ -aminoácidos proteinogénicos mediante transaminaciones con  $\alpha$ -cetoácidos catalizadas por compuestos de Cu(II), bajo condiciones semejantes a las prebióticas, con conservación del pequeño exceso enantiomérico. Siguiendo a Breslow, la mayor solubilidad de estos L-aminoácidos en agua en comparación con los racematos DL, permite obtener disoluciones con una elevada proporción L:D, incluso si el exceso inicial es muy pequeño. Los mismos argumentos (diferencias de solubilidad) explican la conversión de pequeños excesos de D-uridina, D-adenosina y D-citidina, en disoluciones acuosas con una alta relación D:L, aunque tales diferencias no permiten amplificar ni la ribosa ni la guanosina. Sin embargo la hidrólisis de D-uridina, D-citidina o D-adenosina casi homquirales generan D-guanosina.

En una etapa más avanzada del estudio del origen de la quiralidad de las moléculas biológicas, Blackmond y sus colaboradores han preparado a partir materiales de partida racémicos diversas moléculas precursoras del ARN en estado enantiopuro.<sup>17,23</sup> La combinación de dos etapas físicas (cristalización selectiva) y una química (resolución cinética) permite la formación de cristales enantiopuros de ribo-amino-oxazolina, por reacción del gliceraldehído racémico y el 2-amino-oxazol, en presencia de L-prolina. El aminoácido inicial contiene sólo un exceso del 1% del enantiómero L, que se amplifica mediante cristalización



selectiva de la mezcla racémica, originando una disolución muy enriquecida en este enantiómero. En una etapa posterior, la L-prolina reacciona de forma selectiva con el L-gliceraldehído y con el 2-amino-oxazol, formando un producto secundario y permitiendo que el enantiómero D-gliceraldehído se combine con el 2-amino-oxazol, dando lugar a D-ribo-amino-oxazolina y D-arabino-amino-oxazolina. Cuando la disolución resultante se enfría a 4 °C se obtienen cristales enantiopuros de D-ribo-amino-oxazolina.<sup>23</sup>

### **De la química a la vida. Química de sistemas**

En 1944 el físico de origen austríaco Erwin Schrödinger, Premio Nobel de Física en 1933 (con Paul Dirac), escribió un opúsculo considerado desde entonces un clásico en la materia, *What is life? The Physical Aspects of the Living Cell*, traducido décadas después al español con el sencillo y atractivo título *¿Qué es la vida?*.<sup>24</sup> Se preguntaba Schrödinger además cómo pudo surgir la vida de la materia inanimada, si aquella está constituida por los mismos átomos y moléculas que forman ésta. Casi setenta años después continuamos sin tener una respuesta clara a esta cuestión fundamental, a pesar de los enormes avances que en este tiempo ha experimentado la biología molecular y del evidente progreso en el conocimiento de no pocos detalles y aspectos de la química primordial.

Se interrogaba también Schrödinger por el rasgo característico de la vida, aquello que permite decir que un trozo de materia está vivo, y argumentaba que la materia vive mientras que es capaz de desarrollar alguna función, sea moverse, transformar sustancias mediante reacciones químicas, intercambiar materia con su entorno, etc., durante un tiempo mucho más largo del que podríamos esperar de la materia inanimada en circunstancias similares. Cuando un sistema inanimado se aísla, cualquier movimiento se paraliza, las diferencias de potencial eléctrico y químico se igualan, la temperatura se mantiene constante y al final se alcanza, por regla general con mucha rapidez, un estado permanente en el que no se observa variación alguna, que denominamos estado de equilibrio termodinámico o de máxima entropía. Los organismos vivos evitan la degradación, y esta capacidad los convierte en enigmáticos a nuestros ojos. Lo hacen mediante el metabolismo, que aumenta continuamente su entropía (produce “*entropía positiva*”) aproximándolo al estado de máxima entropía que es la muerte. Sólo pueden evitarla temporalmente extrayendo de manera continua “*entropía negativa*” del entorno, o lo que es lo mismo absorbiendo orden de él, lo que en el caso de los animales superiores se consigue mediante los alimentos. Al utilizarlos aprovechan el extraordinario orden de la materia orgánica que los constituye y después los devuelven en una forma mucho más

degradada. Añadía Schrödinger que el suministro más importante de “*entropía negativa*” es la luz del sol.

Con mayor detalle químico, el metabolismo consiste en la organización y mantenimiento de un complejo sistema de reacciones químicas de oxidación, reducción u otro tipo, que asegura el suministro de sustancias químicas esenciales, la fragmentación de moléculas complejas en otras más sencillas con producción de energía (catabolismo) y la eliminación de las sustancias inservibles, a veces tóxicas, que se generan en estos procesos.<sup>2</sup> Pero el **metabolismo** no es el único requisito para la existencia de vida, que exige además, de forma combinada con él, la **reproducción**, es decir la autorreplicación con transferencia de información genética a la siguiente generación, información que se hereda esencialmente inalterada (ARN o ADN); y la **evolución**, que expresa la capacidad del organismo vivo para adaptarse a los cambios ambientales y sobrevivir a ellos en competencia con otras formas de vida. Para conseguirlo aprovechan los pequeños defectos que pueden producirse en la transferencia de la información hereditaria durante la replicación.

¿Cómo fueron las primeras formas de vida en la Tierra? Estos preorganismos, conocidos con el acrónimo LUCA (*Last Uniform Common Ancestor*) pudieron ser como las bacterias que conocemos aunque en un grado de evolución primitivo, muy inferior al de las actuales.<sup>2</sup> Debieron, sin embargo, contar con ADN como biblioteca de la información genética; con veinte aminoácidos, capaces de organizarse y formar péptidos y proteínas, y con un amplio conjunto de enzimas necesarias para la transferencia de aminoácidos mediante el ARN de transferencia. ¿Y qué pudo preceder a LUCA? Aunque no existe unanimidad, se cree que el llamado **mundo del ARN**, hipótesis que encuentra apoyo en la capacidad de algunas formas de ARN para catalizar su autorreplicación y también la síntesis de proteínas.<sup>2,25,26</sup> Sin embargo, *el mundo del ARN* sería en el mejor de los casos un predecesor de la vida. En el tiempo que medió entre él y LUCA, debió producirse la *chispa que encendió la vida* y determinó su aparición al establecer la interconexión de reacciones químicas hasta originar una red metabólica perfectamente organizada. Se requirió asimismo un cierto grado de aislamiento por acción de una membrana, capaz de confinar y proteger al organismo celular del exterior. Y también la comunicación entre individuos mediante moléculas mensajeras, estableciendo colonias que aumentan de manera considerable las posibilidades de supervivencia en un ambiente hostil.<sup>2</sup>

Cómo se alcanzó esta organización; qué permitió la aparición de una célula bacteriana, un sistema funcional de complejísima organización, que necesita de la interacción cooperativa de miles de

moléculas y agregados diferentes, algunos de gran complejidad intrínseca, formando parte de una red que comprende miles de reacciones químicas sincronizadas, que como antes se ha dicho, posee la capacidad de **metabolizar, reproducirse y evolucionar**. Éstas siguen siendo cuestiones que, por el momento, escapan a nuestra comprensión. Sin embargo, la disponibilidad en los últimos años de sofisticadas técnicas analíticas ha permitido estudiar el comportamiento colectivo de redes de moléculas que interaccionan unas con otras, y abre la posibilidad de que en un futuro próximo puedan diseñarse redes capaces de realizar complejas funciones que nos acerquen a los orígenes de la vida. De esta forma ha surgido un nuevo paradigma científico, la **Química de Sistemas** (*Systems Chemistry*), que podría servir de puente entre la física y la biología, salvando la profunda separación que todavía reina entre estas disciplinas.<sup>27,30</sup>

La *química de sistemas* es el estudio de sistemas complejos, de redes de moléculas, mediante técnicas similares a las que se emplean en campos tan dispares de la química como la ciencia computacional o la sociología. Su aplicación a los sistemas de moléculas permite investigar cómo se transmiten a través de la red las interacciones entre sus miembros, interacciones que son la causa del surgimiento de un comportamiento complejo. Uno de sus objetivos fundamentales es descifrar cómo las agrupaciones de moléculas complejas que surgieron en la Tierra prebiótica traspasaron el umbral de la vida, cómo llegó a producirse lo que antes se llamó “*la chispa de la vida*”. La investigación actual en este campo es intensísima y persigue, entre otros objetivos, desvelar el enigma de la homociralidad de la vida al que ya se ha aludido. Pero además la *química de sistemas* trata de dilucidar cómo los conjuntos variados de moléculas se autoensamblan para constituir complejas macroestructuras, y cómo las interacciones secundarias que surgen entre las moléculas, y la competición entre ellas para formar superestructuras, conducen al comportamiento complejo que caracteriza a las redes organizadas.

Acceder a esta información es hoy posible gracias al extraordinario desarrollo de las técnicas analíticas al que se acaba de hacer referencia, que permiten resolver complejas mezclas de compuestos separando unos grupos de otros, e identificar a sus contribuyentes individuales sin necesidad de aislarlos. Así por ejemplo, la cromatografía líquida de alta resolución posibilita, en conjunción con la espectrometría de masas y la resonancia magnética multinuclear, la identificación de más de mil compuestos individuales en una mezcla de sustancias. Contribuyen asimismo de forma significativa al desarrollo de la *química de sistemas* los numerosos avances, descubrimientos y herramientas propias de la *biología de sistemas*.



La *química de sistemas*, en suma, ha surgido de forma espontánea cuando los avances en el desarrollo y aplicación de las técnicas de síntesis y analíticas han permitido la preparación de sistemas complejos y el estudio de su comportamiento a nivel molecular. Las “*propiedades emergentes*” de estos sistemas, aquéllas que no pueden predecirse de las que disfrutan sus componentes aislados, son la base de la *química de sistemas*, cuyo desarrollo requiere una aproximación interdisciplinar desde áreas tales como la química computacional, la combinatoria dinámica, los estudios experimentales sintéticos, cinéticos y mecanicistas sobre las interacciones entre moléculas y sobre su autoensamblaje y autorreplicación, y la colaboración de investigadores de todas las ramas de la ciencia, la ingeniería química y la bioingeniería. Existen evidentes similitudes entre la *química de sistemas* y la *biología de sistemas* y el surgimiento de la vida desde la materia inanimada se perfila como la transición de una a otra disciplina. Se ha sugerido<sup>27</sup> que el paradigma fundamental de la biología, el Darwinismo, es simplemente la manifestación biológica de las fuerzas de la naturaleza que tendrían, de hecho, más amplias actuaciones fisicoquímicas. En otras palabras, que, de una forma más general y amplia, la teoría de la evolución se aplicaría tanto a los organismos biológicos como a los sistemas químicos prebióticos.<sup>27</sup> Sobre esta base se espera que la química, nexo natural entre la física y la biología, tenga una contribución decisiva a responder a la pregunta de Schrödinger, *¿qué es la vida?*, y con ello a cómo se produjo el trascendente tránsito desde la materia inerte a la viva. Como argumenta Lehn,<sup>30</sup> es misión de la Química construir este puente entre las leyes del universo y su expresión específica en la vida, sobre todo en la vida inteligente. Para ello, un objetivo principal de la Química actual es descubrir, comprender y mejorar los procesos que determinan la evolución de la sustancia, desde las moléculas individuales hasta el ser racional, en un proceso gradual que transcurre a través de formas superiores de materia, de grado de complejidad y elaboración creciente, determinado en última instancia por la autoorganización espontánea.

Debo concluir mi salutación a la Profesora Carmen Nájera en el día de su recepción como Académica de número en esta nuestra ilustre casa, que desde hoy será también la suya. Viene Carmen Nájera con muy notables credenciales docentes e investigadoras, y con una trayectoria científica consolidada gracias a su destacado trabajo de investigación de muchos años en áreas que se sitúan en las fronteras del conocimiento actual. Por todo ello me honra y satisface darle la más cálida y efusiva bienvenida, que le expreso con palabras que tomo prestadas de las que el profesor Miguel Ángel Alario me dedicó en ocasión similar: Profesora Nájera, larga vida en esta su casa, la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

## Bibliografía

1. A. Guijarro, M. Yus, *The origin of Chirality in the Molecules of Life*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009.
2. D. Rehder, *Chemistry in Space*, Wiley-VHC, Verlag&Co. KGaA, Weinheim, 2010.
3. M. M. Green, V. Jain, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2010**, *40*, 11.
4. G. Wald, *Ann. NY Acad. Sci.* **1957**, *69*, 352 (referencia tomada de la 3).
5. A. Brack, *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 665.
6. S. L. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528.
7. A. P. Johnson, H. J. Cleaves, J. P. Dworkin, D. P. Glarin, A. Lazcano, J. L. Bada, *Science* **2008**, *322*, 404.
8. E. T. Parker, H. J. Cleaves, J. P. Dworkin, D. P. Glavin, M. Callahan, A. Aubrey, A. Lazcano, J. L. Bada, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 5526.
9. G. Wächtershäuser, *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 584.
10. G. Wächtershäuser, *Phil. Trans. R. Soc. B* **2006**, *361*, 1787.
11. M. Bernstein, *Phil. Trans. R. Soc. B* **2006**, *361*, 1689.
12. R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2028.
13. R. Breslow, M. Levinne, Z. L. Cheng, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2010**, *40*, 11.
14. S. Pizzarello, T. Groy, *Geochim. Cosmochim.* **2011**, *75*, 645.
15. S. Pizzarello, *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 680.
16. C. Viedma, P. Cintas, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12786.
17. J. E. Hein, D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2045.
18. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767.
19. T. Shibata, M. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 471.
20. T. Kawasaki, M. Nakaoda, N. Kaito, T. Saragawa, K. Soai, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2010**, *40*, 65.
21. A. C. Evans, C. Meinert, C. Giri, F. Goesmann, U. J. Meierhenrich, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5447.
22. T. A. E. Jakschitz, B. M. Rode, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5484.
23. J. E. Hein, E. Tse, D. G. Blackmond, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 704.
24. E. Schrödinger, *¿Qué es la vida?*, Metatemas Busquet Editores, Barcelona, 2008 (7ª edición).
25. M. W. Powner, B. Garland, J. D. Sutherland, *Nature* **2009**, *459*, 239.

26. Editorial y algunos artículos del número 5 (mayo) de *Nature Chem.* **2013**, 5.
27. A. Pross, *What is Life? How Chemistry Becomes Biology*, Oxford University Press, Oxford, 2012.
28. J. R. Nitschke, *Nature* **2009**, 462, 736.
29. S. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 155.
30. J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2836.