



RASC

Real Academia
Sevillana de Ciencias

La catalisis asimetrica en el marco de la quimica sostenible del siglo XXI

discurso pronunciado por la

Ilma. Sra. D.^a

Rosario Fernández Fernández

en el acto de recepción como académica numeraria
el día 28 de abril de 2014

y

contestación del académico numerario

Excmo. Sr. D.

Ernesto Carmona Guzmán

LA CATALISIS ASIMÉTRICA EN EL MARCO DE LA QUÍMICA SOSTENIBLE DEL SIGLO XXI

*Discurso pronunciado por la
Ilma. Sra. Dña. Rosario Fernández Fernández,
en el Acto de Toma de Posesión como Académica Numeraria,
celebrado el día 28 de Abril de 2014.*

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades, Ilustrísimos Sres. Académicos, queridos compañeros y amigos, Señoras y Señores:

Es para mí un gran honor haber sido elegida para formar parte de esta Real Academia, y quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos aquellos que me han propuesto para ello y a los que me han honrado con su apoyo a este nombramiento. Asumo la gran responsabilidad que supone mi incorporación a esta institución constituida por miembros de tan altísimo prestigio en todos los ámbitos de la Ciencia. De entre los actuales miembros de la Academia, agradezco muy especialmente a los que fueron mis profesores durante la licenciatura en Química, D. Francisco Sánchez Burgos y D. Guillermo Munuera Contreras. De una manera especial agradezco a D. Ernesto Carmona, por hacerme el honor de responder a este discurso.

En mis agradecimientos, no puedo dejar de recordar de una manera muy especial a D. Antonio Gómez Sánchez. Fue no sólo mi Director de Tesis de Licenciatura y de Tesis Doctoral, sino alguien fundamental en mi vida profesional. Mi afición por la Química Orgánica se la debo en parte a los que fueron mis Profesores de esta materia en la Licenciatura, D. Manuel Menéndez y D. José Fuentes. Fue este último el que me impulsó a proseguir mi formación en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla como alumna interna en 1979. Se me asignó como tutor un Profesor completamente desconocido para mí y para todos mis compañeros de estudios, y cuya presencia imponía un gran respeto. D. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del CSIC, pertenecía al Instituto de la Grasa y sus derivados, pero desarrollaba su investigación en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla. En aquella época ya era un investigador de prestigio a nivel nacional e internacional, especialmente en el campo de los carbohidratos. A lo largo de todos los años que tuve la suerte de colaborar con él, cualidades como su permanente curiosidad, su mente abierta, su modernidad de pensamiento, su rigurosidad, su capacidad de trabajo, y su erudición, entre otras, marcaron en gran medida mi vida profesional. Él fue uno de los miembros fundadores de esta Academia, y me entristece profundamente que hoy no pueda ser partícipe del honor que para mí supone ocupar este puesto. Va para él mi más cariñoso recuerdo.

Como he indicado, realicé bajo la dirección de D. Antonio la Tesis de Licenciatura y posteriormente la Tesis Doctoral. La línea de investigación en la que se encuadraba mi trabajo tenía por objeto la síntesis de compuestos heterocíclicos a partir de nitro-compuestos derivados de carbohidratos. Estas investigaciones se enmarcaban en general en el campo de la química de carbohidratos, clásica dentro de la escuela sevillana en Química Orgánica. Sin embargo, en los trabajos que realicé bajo la supervisión de D. Antonio existió una componente metodológica y mecanística, fruto en gran parte de mi tendencia ya desde entonces a estos aspectos de la Química Orgánica. De hecho, en el título de mi Tesis, “Reacciones de nitroolefinas con compuestos 1,3-dicarbonílicos y con ésteres 3-aminocrotónicos. Estereoquímica y mecanismo”, destacaría las últimas palabras, resumen de lo que sería una constante en mis intereses en investigación a lo largo de mi carrera.

Fue también en el campo de la química de carbohidratos en el que realicé mi estancia postdoctoral en la Universidad de Paris Sud en el año 1986, trabajando bajo la dirección del Prof. Serge David y de la Dra. Claudine Augé, en un proyecto encaminado al desarrollo de nuevos procesos de síntesis de oligosacáridos mediante una vía mixta química-enzimática.

A mi regreso a España en 1987, y tras obtener la plaza de Profesora Titular en el Departamento de Química Orgánica, continué trabajando en colaboración con D. Antonio en los proyectos en curso. Fruto de esa etapa fue mi primera Tesis codirigida con él.

Estando próxima su jubilación, fueron fundamentales su estímulo y su apoyo para que iniciáramos, ya sin su participación, una nueva línea de investigación que, tomando como punto de partida la química de 2 carbohidratos, se orientó marcadamente al campo de la síntesis asimétrica. De esta manera, con un grupo muy reducido de personas, a las que quiero expresar igualmente mi gratitud por unirse a una aventura arriesgada, en unos momentos que, como muchos de ustedes podrán recordar, tampoco eran fáciles, en 1991 solicitamos y conseguimos subvención para el que fue nuestro primer proyecto de investigación. Algunas de las personas que formaron parte de ese núcleo inicial ya no se encuentran entre nosotros, y para ellas va también mi recuerdo. De entre las que se incorporaron a esta aventura en momentos algo posteriores, difíciles y arriesgados, con más fe y cariño que cordura, y que han sido fundamentales durante muchos años, quisiera destacar a Dña. M^a Eloísa Martín Zamora, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica, cuyas cualidades como profesional sólo se ven superadas por su calidad como persona. Naturalmente quiero agradecer a todos mis colaboradores a lo largo del tiempo, en particular a aquellos que, siendo Doctorandos formados en el grupo, siguen hoy vinculados al mismo de una manera u otra.

Y muy especialmente, quiero agradecer a alguien que desde la concepción de este grupo ha sido un pilar básico del mismo, y cuyo papel en la investigación desarrollada es esencial: el Dr. José M^a Lassaletta Simon, en la actualidad Profesor de Investigación del CSIC en el Instituto de Investigaciones Químicas. Gracias a todos ellos hoy estoy y estamos aquí, y con todos ellos quiero compartir esta distinción, que supone fundamentalmente un reconocimiento a la tarea realizada por el grupo a lo largo de estos años.

Dentro de los agradecimientos, no puedo dejar de mencionar la benevolencia con la que la Real Academia me ha permitido realizar este Acto de recepción en el día de hoy. Mi elección se produjo en el año 2011, año que la Asamblea General de las Naciones Unidas proclamó como Año Internacional de la Química. Bajo el lema “Química: nuestra vida, nuestro futuro”, los principales objetivos de esta conmemoración fueron incrementar la apreciación pública de la Química como herramienta fundamental para satisfacer las necesidades de la sociedad, promover el interés por la química entre los jóvenes, y generar entusiasmo por el futuro creativo de la química.

En este mismo año se conmemoraron de una manera especial las contribuciones de las mujeres a la ciencia, al coincidir con el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a María Sklodowska- Curie, que fue la primera persona en recibir dos Premios Nobel, la única persona que ha recibido dos Premios Nobel en distintas especialidades, Física y Química, y la primera mujer en ser profesora en la Universidad de París.

Como muchos de ustedes saben, mi elección supone la primera incorporación de una mujer a la Real Academia Sevillana de Ciencias. Tengo que reconocer que a lo largo de mi vida profesional nunca me he sentido discriminada por ser mujer, pero me consta que en este aspecto he sido privilegiada. Como también puedo considerarme privilegiada porque mujeres que han hecho y hacen Ciencia en Sevilla han merecido y merecen igual o más que yo el honor que hoy se me concede. Estoy convencida de que otras mujeres se irán incorporando a esta institución, como reflejo de una sociedad que, aunque todavía tiene un gran camino por recorrer, se mueve, si bien en algunos casos a una velocidad demasiado lenta, hacia la igualdad de oportunidades y el reconocimiento de méritos con independencia del sexo.

Toda mi actividad docente e investigadora se ha enmarcado en el campo de la Química. Aunque la Química podría considerarse como la ciencia con mayor impacto en nuestra vida diaria, los productos químicos y la industria química no han tenido ni tienen en general una buena imagen pública. Una de las posibles razones es que la industria química tradicional, hasta los años 80 fue en no pocos casos peligrosa y contaminante. Generaba ingentes cantidades de residuos, que han causado una alta contaminación en el aire, la tierra y el agua. Algunos accidentes químicos de amplia difusión han reforzado esta imagen. Sin embargo, es obligado reconocer que a partir del siglo XX la química ha ido cambiando nuestras vidas, y ha dado forma a nuestra moderna sociedad tecnológica, proporcionándonos energía, medicamentos, protección de cultivos, productos alimenticios, y nuevos materiales en todo el mundo.

Según aparece en el eslogan del año de la Química, la química es nuestra vida. Los seres vivos estamos constituidos por moléculas orgánicas (proteínas, ácidos nucleicos, azúcares, grasas), compuestos cuya base principal es el carbono. La ciencia que se dedica a estudiar el comportamiento, estructura y propiedades de las moléculas orgánicas es la Química Orgánica.

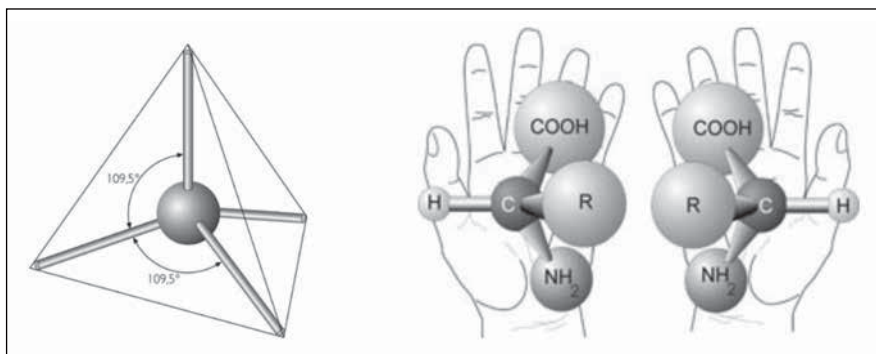
Y uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta dentro de la misma es el modo en el que se orientan los átomos en el espacio. En 1815, el físico Jean-Baptiste Biot observó que ciertos compuestos orgánicos en estado no cristalino rotaban el plano de la luz polarizada, y entendió que este comportamiento se debía a ciertas propieda-

des estructurales de las moléculas, razón por la cual se refirió a estos compuestos como “sustancias moleculares activas”. En 1848 Pasteur realizó los primeros experimentos cruciales en este campo, en su estudio sobre el ácido tartárico que forma parte de los sedimentos cristalinos de los depósitos procedentes de la fermentación de las uvas. Se había conseguido en el laboratorio la producción de un compuesto que, al igual que este ácido tartárico, contenía cuatro átomos de carbonos, dos grupos hidroxilo y dos grupos carboxilo. Sin embargo, mientras que el ácido tartárico natural desviaba el plano de polarización de la luz polarizada a la derecha (dextrorrotatorio), la forma sintética, a la que se denominó *racémica* en alusión a los racimos de las uvas de las que procedía el tartárico, no causaba desviación alguna. Pasteur observó que de las sales de sodio y amonio del ácido tartárico inactivo obtenido en el laboratorio consistían en una mezcla de dos formas cristalinas asimétricas, que eran imágenes especulares no superponibles entre sí. Con gran paciencia separó manualmente ambas formas y realizó con ellas dos disoluciones. Cuando la luz polarizada pasó a través de la disolución de los cristales de forma idéntica a los naturales se observó una desviación del plano de polarización en el mismo sentido observado para ellos, es decir, a la derecha. Cuando repitió la medida con la otra disolución hizo su gran descubrimiento: la disolución rotaba el plano de la luz polarizada un número de grados exactamente igual pero en sentido contrario. Esto sugirió que el ácido que no rotaba la luz era en realidad una mezcla equimolecular de las dos formas imágenes especulares, mientras que el ácido tartárico natural estaba constituido sólo por una de ellas, la dextrorrotatoria.

Estas observaciones le llevaron a proponer años más tarde lo que sería el fundamento de la *estereoquímica*, al afirmar que la actividad óptica de los compuestos orgánicos, y sus disoluciones, venía determinada por la asimetría molecular de las moléculas que los constituían.

El siguiente desarrollo fundamental ocurrió en 1874, cuando Jacobus van't Hoff y Charles Le Bel independientemente propusieron que los cuatro enlaces de un átomo de carbono tetracoordinado se dirigen hacia los vértices de un tetraedro imaginario, en el que el átomo de carbono se sitúa en el centro y los sustituyentes en cada uno de los vértices. Van't Hoff postuló que cuando existen cuatro grupos diferentes colocados en disposición tetraédrica alrededor de uno de sus átomos de carbono, al que se denomina *centro estereogénico*, la molécula puede existir en dos formas, denominadas *enantiómeros*, que se diferencian únicamente por la disposición en el espacio de esos cuatro sustituyentes. Los dos enantiómeros de una molécula son la imagen especular el uno del otro, exactamente como la mano izquierda es la imagen en el espejo de la mano derecha. Cuando la imagen de un objeto en un espejo no es idéntica al objeto que la produce y no es posible superponerla con él, se dice que los dos objetos son *quirales* (del griego, *kyros*, mano). Si por el contrario, los dos objetos se pueden superponer se denominan *aquirales* o *simétricos*, y poseen al menos un plano de simetría. Así por ejemplo, en el aminoácido alanina las dos imágenes especulares tienen lo que se denomina igual constitución. Pero aunque sus átomos están conectados unos a otros en el mismo orden, difieren en su disposición en el espacio, es decir, son *estereoisómeros*, y al ser imágenes especulares no superponibles son *enantiómeros* (Figura 1).

FIGURA 1



Los enantiómeros tienen propiedades químicas y físicas idénticas en ausencia de una influencia quiral externa. Sólo hay una propiedad en la que los enantiómeros difieren en estas condiciones, y es el sentido en el que desvían el plano de polarización de la luz polarizada.

Pasteur se dio cuenta de la tendencia de los organismos vivos a producir moléculas quirales no como mezclas racémicas, o mezclas equimoleculares de los dos enantiómeros, sino en forma enantioméricamente pura. Dedujo que la naturaleza en conjunto es *quiral*, es decir, asimétrica.

La vida tal como se nos manifiesta es función de la asimetría del universo y de las consecuencias de este hecho. El universo es asimétrico. La vida está dominada por acciones asimétricas.....Puedo incluso imaginar que todos los organismos vivos son primordialmente en sus estructuras y en sus formas externas una función de la asimetría cósmica”.

L. Pasteur, 1860

Los aminoácidos, como la alanina, cuando son sintetizados en el laboratorio en ausencia de una fuente de quiralidad se obtienen como una mezcla equimolecular de los dos enantiómeros. Sin embargo, muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son de naturaleza quiral y, en la mayoría de los casos la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica. Por ejemplo, las proteínas de los organismos vivos están constituidas casi exclusivamente por los enantiómeros denominados (*S*) [1] de sus aminoácidos, mientras que los hidratos de carbono, constituyentes de los ácidos nucleicos, están formados por unidades de azúcares casi exclusivamente de la forma *D*. Esta asimetría es responsable, por ejemplo, de que la estructura secundaria de tipo hélice alfa de las proteínas, estabilizada por puentes de hidrógeno, tenga un único sentido de giro. De una manera similar, la presencia de un único enantiómero de la desoxirribosa en nucleótidos como la desoxiadenosina determina a su vez la forma de giro que presenta la doble hélice del ADN.

Superficialmente idénticas en todos los aspectos excepto en el intercambio derecha-izquierda, podría esperarse de una manera razonable que ambas formas enantioméricas de las sustancias orgánicas fueran igualmente abundantes en la naturaleza. Sin embargo no es así, la vida es asimétrica, la vida ha elegido una forma mientras que ha rechazado la correspondiente imagen especular. La quiralidad es una dimensión esencial de la vida en la tierra y el origen de la homoquiralidad es objeto de continuo debate [2]. De acuerdo con recientes teorías, la homoquiralidad podría ser en última instancia el resultado de la destrucción parcial de un enantiómero de los aminoácidos iniciales, formados en el polvo de cometas, mediante la acción de la radiación circularmente polarizada, que constituye el 17% de la radiación estelar. El fenómeno de la auto-purificación óptica por sublimación fraccionada también se ha considerado como origen prebiótico de la quiralidad. Una teoría química complementaria ha sido propuesta en base al descubrimiento de que algunos compuestos quirales son capaces de actuar como catalizadores quirales para su propia generación, incrementando significativamente su pureza óptica mediante reiteración del proceso [3]. También se ha sugerido una evolución de la quiralidad desde la base nitrogenada aquiral citosina, como consecuencia de su cristalización espontánea en cristales helicoidalmente enantioenriquecidos, que demostraron ser activos como iniciadores quirales de autocatálisis asimétrica.

En cualquier caso, y como consecuencia de la quiralidad de las moléculas que las componen, las enzimas, receptores celulares, neurotransmisores, hormonas, y en conjunto, las especies bioquímicas que intervienen en el metabolismo, se construyen a partir de pequeñas moléculas quirales, tales como aminoácidos o carbohidratos, presentes en los organismos vivos como un único enantiómero. Presentan pues una estereoquímica definida, y por tanto los enantiómeros de una sustancia que tenga que interactuar con ellos podrán presentar en el organismo humano un comportamiento distinto.

Con el fin de racionalizar las diferencias observadas entre el comportamiento de los enantiómeros, en 1933 Easson y Stedman propusieron un “modelo de acoplamiento de tres puntos” (3D point interaction) como base de las interacciones enantioselectivas compuesto activo-receptor. El modelo, claramente simplificado, se basa en que si tres grupos de la molécula de un enantiómero dado interaccionan con tres posiciones complementarias en un receptor quiral del organismo, el otro enantiómero no podrá interactuar exactamente del mismo modo con el receptor, pudiendo resultar entonces en comportamientos diferentes 5 para ambos. Como consecuencia de ello, los enantiómeros de un compuesto pueden presentar una reactividad distinta (velocidad de reacción, interacciones con receptores diferentes, efectos secundarios, etc.). De hecho, existen numerosos ejemplos en los que los dos enantiómeros de un compuesto quiral presentan una actividad biológica diferente. Así, la D-asparagina tiene sabor dulce, mientras que la L-asparagina natural es amarga. La (S)-carbona huele a comino, mientras que el enantiómero (R) huele a hierbabuena. El (R)-limoneno huele a naranja y su enantiómero (S) a limón.

En el campo de los fármacos, en el que este fenómeno presenta una singular importancia, se pueden distinguir varias situaciones:

- 1) Sólo un enantiómero posee la actividad biológica deseada (eutómero) y el otro (distómero) no presenta una actividad significativa.
- 2) Los dos enantiómeros tienen idéntica o parecida bioactividad.
- 3) Los dos enantiómeros poseen una actividad biológica cuantitativamente distinta.
- 4) Los dos enantiómeros tienen diferentes clases de actividad biológica.

Un ejemplo clásico de actividades diferenciales en el caso de fármacos es la tragedia acaecida en Europa en los años 50 con la talidomida. La talidomida, administrada en aquella época como racémico, es un compuesto con un poderoso efecto sedante y anti náusea, que fue prescrito a embarazadas en los primeros meses de gestación. Desafortunadamente, se comprobó que esta sustancia es un poderoso teratógeno fetal, produciendo malformaciones en un número muy elevado de recién nacidos. Estudios posteriores demostraron que el sedante activo era el enantiómero denominado (*R*), y que los efectos teratogénicos estaban causados por el enantiómero (*S*), que tenía un pequeño efecto sedante. Adicionalmente, se demostró que la talidomida, aún administrada en forma enantioméricamente pura, racemiza *in vivo*, generando el enantiómero indeseado.

Otro ejemplo se encuentra en la familia de los profenos. Estos compuestos son antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), aunque también presentan acción antipirética y analgésica. Son derivados del ácido 2-arilpropiónico, y todos contienen un centro estereogénico, es decir, son quirales. La introducción de distintos sustituyentes da lugar a los distintos profenos, de los que el ibuprofeno, el naproxeno, y el ketoprofeno son los más representativos. En todos los casos el isómero (*S*) es más activo que el (*R*). Sin embargo, en el caso del ibuprofeno en principio el 50% del enantiómero no activo no es completamente inútil, puesto que reacciones catalizadas por enzimas convierten en nuestro cuerpo una gran proporción del mismo en el profeno activo.

Otro comportamiento interesante es el de la L-DOPA, empleada en el tratamiento de los enfermos de Parkinson. El compuesto activo es la dopamina aquiral, una feniletilamina formada a partir del correspondiente ácido carboxílico por descarboxilación en el organismo. Como la dopamina no puede atravesar la barrera hemo-encefálica para alcanzar el centro activo, se administra el ácido carboxílico. Una enzima cataliza luego *in vivo* la descarboxilación, dando lugar al fármaco activo (dopamina). La enzima L-DOPA descarboxilasa discrimina entre los dos enantiómeros de la DOPA, y sólo descarboxila al enantiómero L. Es fundamental administrar la L-DOPA pura, ya que de otra forma, la D-DOPA, que no es metabolizada, se acumula en el organismo y puede resultar peligrosa.

Hasta hace poco tiempo aunque uno de los enantiómeros de un fármaco fuese inactivo era habitual la comercialización del mismo en forma racémica. Sin embargo, la tendencia ha evolucionado en los últimos años hacia la comercialización en muchos casos en forma enantioméricamente pura, en una evolución conocida como “racemic switch” [4]. Existen distintos motivos que han promovido este cambio. Por una parte, se han desarrollado nuevas metodologías de síntesis de compuestos quirales, o de purificación de enantiómeros a partir del racémico, más económicos y sencillos. Adicionalmente, las normativas dictadas por distintos organismos reguladores [5], obligan a realizar todos

los estudios de estabilidad, farmacocinética, ensayos clínicos etc. previos a la comercialización de un nuevo fármaco para los dos enantiómeros, aunque éste vaya a ser administrado de forma racémica. La elección final para la puesta en el mercado como isómero único o como racemato tiene que estar plenamente justificada sobre la base de las propiedades químicas y los ensayos preclínicos y clínicos. Por último, la forma activa enantioméricamente pura de un fármaco presenta en general un tiempo de respuesta notablemente inferior al de la mezcla racémica, y como consecuencia es posible reducir la dosis del fármaco, con lo que se pueden disminuir los efectos secundarios del mismo.

Los dos primeros motivos son puramente económicos. Por otra parte, lo que ocurre con el isómero inactivo ingerido en el racémico es un problema que preocupa notablemente en estos tiempos a la industria farmacéutica. No es descartable que su acumulación innecesaria en el organismo humano provoque a largo plazo efectos secundarios, si admitimos que una sustancia que se acumula en el organismo y no es un fármaco es un veneno.

La incidencia de todos estos conceptos en la industria farmacéutica es muy importante. Los fármacos quirales constituyen más de la mitad de los aprobados cada año en todo el mundo. Por otra parte, es interesante destacar que entre los 10 fármacos más vendidos en EEUU en 2010, siete eran enantiómeros puros (de hecho los tres primeros lo eran), sólo dos eran compuestos aquirales, y uno era una combinación de dos productos, uno enantioméricamente puro y otro racémico (Tabla 1).

TABLA 1

Puesto	Fármaco	Principio activo	Empresa	Ventas totales (\$000)	Forma comercializada	Acción
1	Nexium	Esomeprazol	AstraZeneca Pharmaceuticals	5,276,153	Enantiómero puro	Inhibidor de las secreciones gástricas
2	Lipitor	Atorvastatina	Pfizer Inc	5,272,576	Enantiómero puro	Tratamiento del colesterol Prevención de enfermedades cardiovasculares
3	Plavix	Clopidogrel	Bristol-Myers Squibb Company	4,675,483	Enantiómero puro	Inhibidor de la agregación plaquetaria
4	Advair Diskus	Fluticasona + Salmeterol	GlaxoSmithKline	3,655,206	Enantiómero puro + Racemato	Agente antiinflamatorio B2-adrenergico, broncodilatador
5	OxyContin	Oxicodona	Purdue Pharma LP	3,554,751	Enantiómero puro	Tratamiento del dolor leve o moderado
6	Abilify	Aripiprazol	Bristol-Myers Squibb Company	3,514,265	Aquiral	Antipsicótico
7	Singulair	Montelukast	Merck & Co., Inc.	3,324,909	Enantiómero puro	Tratamiento de la alergia, prevención del asma
8	Seroquel	Quetiapina	AstraZeneca Pharmaceuticals	3,222,055	Aquiral	Antipsicótico
9	Crestor	Rosuvastatina	AstraZeneca Pharmaceuticals	2,922,687	Enantiómero puro	Tratamiento del colesterol
10	Cymbalta	Duloxetina	Eli Lilly and Company	2,638,536	Enantiómero puro	Antidepresivo

En consecuencia, todos los factores anteriormente reseñados han provocado en los últimos tiempos una demanda creciente de nuevos métodos efectivos para la obtención de productos enantioméricamente puros.

La industria farmacéutica, como ya se ha indicado, es una de las que mayor demanda exige de procedimientos sencillos y adecuados para la síntesis y/o separación de enantiómeros, así como de cuantificación de excesos enantioméricos con altos niveles de detección. Pero la necesidad de obtener moléculas orgánicas enantiopuras no se limita exclusivamente a la industria farmacéutica, sino que se extiende a otros campos. Los herbicidas, plaguicidas, pesticidas y reguladores del crecimiento de plantas que poseen estructuras quirales y que son ampliamente usados en agricultura, también muestran fuertes biodiscriminaciones. Otros campos de interés se extienden a la industria alimenticia, la petroquímica, o la cosmética, fragancias, aromas, aditivos alimentarios, y la química de materiales quirales, como polímeros y cristales líquidos [6].

La gran demanda de compuestos quirales en forma ópticamente activa está en consonancia con la creciente atención a la minimización de los riesgos humanos y ecológicos, que a principio de los 90 condujo al desarrollo de los conceptos de sostenibilidad y desarrollo sostenible. Una sociedad sostenible es la que satisface las necesidades de las generaciones presentes sin comprometer las posibilidades de las del futuro para atender sus propias necesidades, haciendo el progreso compatible con el bienestar del medio ambiente y el ahorro de recursos naturales.

El desarrollo sostenible es un objetivo estratégico, que se puede conseguir mediante diversas aproximaciones. En este contexto, la regulación de la contaminación y la eliminación de residuos, la búsqueda de energías alternativas, y el desarrollo de materiales degradables o reciclables han sido reconocidas como acciones imperativas para la protección de la salud ambiental y humana, en el camino a la sostenibilidad.

Estas estrategias se han extendido también al ámbito de la química, y en 1991 se acuñó el término “química verde” para definir el diseño de nuevos productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas. Las diferentes aproximaciones al desarrollo de una producción química más sostenible se resumen bien en los 12 principios de la Química Verde [7]:

1. Prevenir la formación de residuos en lugar de tratarlos tras su formación.
2. Diseñar métodos sintéticos que consigan la máxima incorporación de todas las materias usadas en el proceso en el producto final (economía atómica).
3. Diseñar metodologías sintéticas que usen sustancias con escasa toxicidad humana y ambiental.
4. Diseñar productos químicos que, preservando la eficacia de su función, presenten una toxicidad escasa.
5. Minimizar el uso de reactivos y disolventes auxiliares tóxicos.
6. Diseñar procesos con los mínimos requerimientos energéticos (temperatura y presión ambiente).
7. Usar preferentemente materias de partida renovables.

8. Diseñar síntesis más cortas, evitando la derivatización (bloqueo de grupos, protección/desprotección).
9. Reemplazar los procesos estequiométricos por procesos catalíticos.
10. Diseñar nuevos productos biodegradables (que no persistan en el ambiente, sino que se fragmenten en productos de degradación inocuos).
11. Desarrollar métodos de análisis y control de los procesos en tiempo real y on line.
12. Elegir materias primas y diseñar procesos que minimicen la posibilidad de accidentes.

Según estos principios, es necesario estimular el desarrollo de modificaciones sustanciales de todos los aspectos de un proceso químico, desde los más evidentes, como el uso de fuentes renovables o la minimización de los residuos, hasta los retos más importantes, como el diseño de nuevas reacciones, el reemplazo de procesos estequiométricos por procesos catalíticos, y la simplificación de los procedimientos de purificación.

A la luz de los principios de la química verde, en los últimos tiempos se ha llevado a cabo una intensa investigación encaminada al desarrollo de nuevos métodos más eficientes para la preparación de compuestos enantiopuros.

Los métodos clásicos para la producción de compuestos ópticamente activos se agrupan normalmente en tres categorías.

El método clásico ha sido la *resolución de mezclas de enantiómeros* a través de una reacción con un reactivo quiral en cantidad estequiométrica [8]. Se convierten así los dos enantiómeros en una pareja de diastereoisómeros, separables con las técnicas de separación clásicas, por sus diferentes propiedades físicas y químicas, a partir de los que se recupera el reactivo quiral y los enantiómeros. Su simplicidad ha hecho que este método sea ampliamente usado a escala industrial.

La resolución de racémicos más simple explota la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos o bases quirales y la cristalización preferencial de uno de ellos. La posibilidad de recuperar ambos enantiómeros y el agente de resolución de las sales diastereoisoméricas separadas por simple variación del pH hace que este método sea ampliamente usado a escala industrial.

Como extensión de este método, en los casos de compuestos con funcionalidades químicas sin grupos ácidos o básicos, la resolución puede conseguirse a través de la complejación enantioselectiva mediante enlaces de hidrógeno y otras interacciones débiles de un racemato con los anfitriones adecuados.

Aunque se prefieren los métodos basados en la formación de sales o complejos diastereoisoméricos por la reversibilidad de las interacciones involucradas que permiten la recuperación simple de un reactivo quiral, también se ha empleado en la resolución de racematos la conversión de enantiómeros en derivados diastereoisoméricos por interacciones covalentes con un reactivo quiral. Los derivados diastereoisoméricos se purifican normalmente por cromatografía, y los enantiómeros del sustrato se recuperan por eliminación del grupo auxiliar.

Interacciones no covalentes reversibles son también responsables de la separación de enantiómeros mediante cromatografía líquida sobre fases estacionarias quirales (CSPs), técnica que se usa ampliamente para la determinación analítica de la pureza enantiomérica, pero que puede escalarse fácilmente a nivel preparativo. Este método es especialmente adecuado en los casos en los que los compuestos quirales no posean grupos funcionales que permitan una fácil derivatización. El principal inconveniente de esta aproximación es que es a menudo cara, ya que se requiere un agente de resolución o de separación, y por otra parte se desecha el enantiómero no deseado.

Como alternativa a la resolución clásica de racematos se encuentra la resolución cinética, que se define como el proceso en el que los dos enantiómeros de una mezcla racémica reaccionan a velocidades diferentes en una transformación determinada. Si la resolución cinética es eficiente, uno de los enantiómeros se convierte en el producto deseado, mientras que el otro se recoge inalterado. Este procedimiento presenta la limitación de que posee un máximo rendimiento teórico del 50%.

Un ejemplo de ello lo constituyen las resoluciones biocatalíticas, en las que un sustrato racémico reacciona bajo control enzimático. Enzimas hidrolíticas, como las lipasas y esterasas, se emplean muy frecuentemente en síntesis orgánica. Debido a la quiralidad intrínseca de las enzimas, los enantiómeros de un sustrato racémico pueden transformarse con distintas velocidades de acuerdo con su tendencia a acomodarse en la posición activa. Este procedimiento presenta la limitación de que posee un máximo rendimiento teórico del 50%.

Los esfuerzos realizados para superar esta limitación y obtener productos con la misma pureza enantiomérica pero con un rendimiento mejorado, han llevado a la evolución de la resolución cinética clásica hasta la *resolución cinética dinámica* (DKR), que combina el paso de resolución de la resolución cinética con una equilibración in situ o racemización de un sustrato quiral por métodos químicos, biocatalíticos o incluso de manera espontánea. De este modo, todo el material racémico de partida podría convertirse en última instancia en un único enantiómero.

En la denominada *aproximación a partir de la reserva quiral o "chiral pool"* [9] se emplean como sustancias de partida relativamente baratas y renovables compuestos enantiopuros de origen natural, cuya quiralidad se retiene en los productos finales a través de sucesivas reacciones con reactivos aquirales en procesos de esteoquímica controlada. Los carbohidratos, los aminoácidos, los terpenos, los hidroxiácidos y los alcaloides son las sustancias de partida más frecuentemente empleadas para la síntesis de compuestos con amplia diversidad estructural. El principal inconveniente de esta aproximación está relacionado con la disponibilidad en la mayoría de los casos de un único enantiómero de las sustancias de partida, siendo el contrario normalmente extremadamente caro o no asequible. A pesar de este problema y de la presencia de otros métodos para el acceso a compuestos quirales, esta aproximación es valiosa y ampliamente utilizada cuando ello es posible.

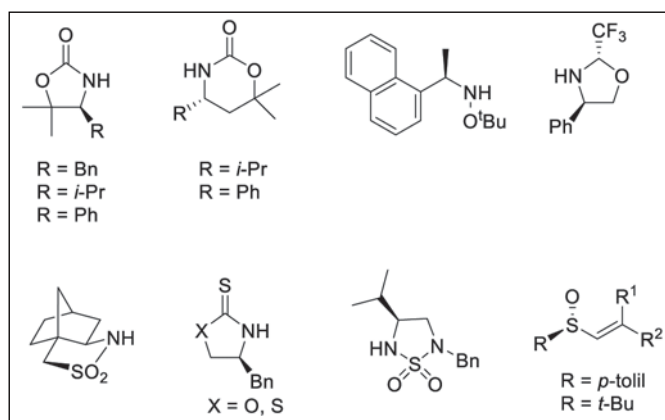
Por último, el término *síntesis asimétrica* [10] se refiere a la formación preferente de un enantiómero cuando se forma un nuevo centro estereogénico en reacciones llevadas a cabo en un ambiente quiral. Es la estrategia más poderosa para la producción de com-

puestos enantioméricamente enriquecidos. Es necesario mencionar que la fuente última de quiralidad en todas las síntesis asimétricas artificiales es la propia asimetría de la naturaleza, ya que la formación estereoselectiva de un nuevo centro estereogénico en el sustrato requiere la influencia de un grupo quiral, que en última instancia deriva de un compuesto quiral natural. La mayoría de las síntesis asimétricas involucran la conversión estereoselectiva de un átomo de 9 carbono plano trigonal en un centro tetraédrico mediante la introducción de las funcionalidades deseadas, pero también se han desarrollado procesos que dan lugar a compuesto con quiralidad axial o planar.

La fuente de quiralidad primaria puede ser proporcionada por el *sustrato* o por el *reactivo*, reaccionando estequiométricamente con transferencia de quiralidad intramolecular o intermolecular. En estos casos, un grupo quiral preexistente en alguno de ellos ejerce alguna influencia en la dirección de la interacción entre ambos, lo que conduce a una mezcla no balanceada de enantiómeros. La transferencia de quiralidad reforzada por la quelación es una característica esencial para el control del transcurso estereoquímico de algunas de estas reacciones asimétricas.

En las síntesis asimétricas mediante el empleo de *auxiliares quirales* [11] un grupo quiral se une covalentemente al sustrato para la transferencia de la información quiral al mismo, y se debe recuperar inalterado al final de la secuencia sintética. Aunque se requieren dos pasos adicionales, este método constituye una herramienta importante en síntesis asimétrica, ya que la mayoría de los auxiliares quirales (Figura 2) derivan de compuestos naturales relativamente baratos, pueden servir para proteger grupos funcionales reactivos de una manera simultánea a la transferencia de quiralidad, y son capaces de proporcionar altos niveles de diastereoselección en numerosas reacciones. Su principal inconveniente es la necesidad de usar cantidades estequiométricas del inductor quiral.

FIGURA 2



Cuando la fuente de quiralidad es un *catalizador quiral* [12] la conversión de sustratos proquirales en productos enriquecidos enantioméricamente es promovida por una cantidad sub-estequiométrica del mismo que es capaz de regenerarse, por lo que la transferencia de quiralidad intermolecular se produce de manera continua. El principal beneficio de este método es que, puesto que el catalizador no se consume en el proceso, cada molécula del mismo puede participar en muchos ciclos consecutivos, por lo que se sólo se necesitan pequeñas cantidades para producir grandes cantidades de compuestos enantioenriquecidos.

Teniendo en cuenta las bases de las tres aproximaciones comentadas, la catálisis asimétrica se erige como una de las estrategias más útiles y respetuosas con el medio ambiente [13]. Desde que se describió el primer catalizador artificial para la ciclopropanación asimétrica [14] y la primera aplicación de un proceso catalítico asimétrico a escala industrial (Monsanto) para la producción del fármaco anti-Parkinson L-DOPA [15], los químicos se han enfrentado al reto de descubrir reacciones catalíticas estereoselectivas que complementen a las biológicas. La catálisis asimétrica se ha convertido sin duda en una metodología competitiva para la producción de compuestos quirales a partir de moléculas aquirales, y su creciente importancia ha sido reconocida por la concesión del Premio Nobel de Química en 2001 a Knowles [16], Noyori [17] y Sharpless [18] por sus investigaciones fundamentales en esta área.

En esta exposición intentaré presentar una visión general de las distintas aproximaciones que se aplican para la optimización de los diferentes factores que contribuyen a la eficiencia global de un proceso catalítico asimétrico. Sin entrar en una discusión detallada de cada uno de los aspectos ni de los tipos de 10 reacciones involucradas, se abordarán los conceptos fundamentales de esta disciplina, que tiene por objetivo la consecución de complejidad molecular estereoquímica, preservando al mismo tiempo los recursos humanos y medioambientales.

La efectividad de un catalizador se suele expresar por su *enantioselectividad*, representada por el exceso enantiomérico ($ee = \% \text{ del enantiómero mayoritario} - \% \text{ del enantiómero minoritario}$) de los productos obtenidos. Pero para evaluar la eficacia y las posibilidades de escalado de una determinada reacción catalítica asimétrica es conveniente tener en cuenta también otros parámetros. Entre aquellos factores que tienen una incidencia directa en los costes totales de un proceso enantioselectivo se encuentran:

- Tolerancia a grupos funcionales y quimioselectividad, especialmente importantes cuando un complejo catalizador-sustrato debe transformarse selectivamente, y
- Productividad del catalizador, definida por el TON (turnover number = número de moles de producto producido por mol de catalizador) o la relación sustrato/catalizador (s/c), y la actividad, definida por la TOF (turnover frequency = TON/time, número de moles de producto formado por mol de catalizador y por unidad de tiempo).

Ya que la efectividad de una reacción catalítica enantioselectiva reside en la naturaleza del catalizador, cuyas características químicas, estereoquímicas, electrónicas y

estéricas contribuyen al control de la inducción asimétrica, el desarrollo de un proceso asimétrico “verde” no puede separarse de una búsqueda intensiva de nuevos catalizadores y metodologías innovadoras que derivan de un mejor entendimiento del mecanismo de la reacción. Ambas aproximaciones han sido exploradas de una manera fructífera, lo que ha conducido a una expansión del conjunto de catalizadores enantioselectivos y reacciones asimétricas hoy disponibles. Es importante destacar que un catalizador no es simplemente algo que acelera una reacción, sin ser consumido en el proceso. Esto no es más que una simplificación, porque el catalizador de hecho abre un camino de reacción distinto y más fácil al posible en la reacción no catalizada.

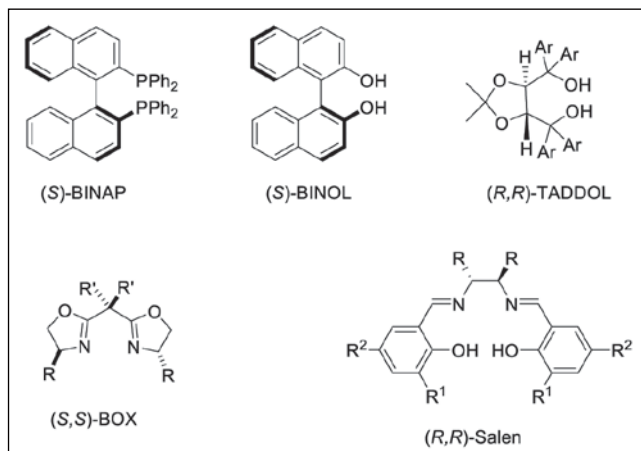
Dependiendo de la naturaleza del catalizador, la catálisis asimétrica presenta tres posibles aproximaciones.

En el caso de la biocatálisis [19] o catálisis enzimática los inductores de asimetría en la reacción pueden ser enzimas, cultivos celulares e incluso microorganismos. Las principales ventajas de la biocatálisis son las suaves condiciones de reacción, la utilización de catalizadores compatibles con el medioambiente, la alta actividad catalítica y las elevadas regio- y estereoselectividades que ofrece para moléculas multifuncionales, con mínima necesidad de grupos protectores. Sin embargo, su alta especificidad por los sustratos, la necesidad en algunos casos de cofactores y/o sistemas enzimáticos auxiliares, sus problemas de estabilidad y robustez y la dificultad o imposibilidad de revertir la estereopreferencia natural dificultan su uso generalizado.

Queda fuera de toda duda que la gran mayoría de los catalizadores asimétricos desarrollados hasta el momento son complejos *metálicos con ligandos quirales* [20]. Estos ligandos juegan un papel fundamental en la discriminación de los posibles estados de transición diastereoisoméricos que conducen a los enantiómeros opuestos y a la estabilización de uno de ellos sobre los otros, lo que determina la enantioselectividad del proceso. Se han descrito hasta el momento miles de ligandos quirales, y su número seguramente aumentará, ya que no existen prácticamente límites en términos del diseño molecular. Modificaciones únicas o combinadas de elementos estereogénicos y simetría molecular de esqueletos carbonados, de la naturaleza de los átomos y metales coordinantes, así como de las propiedades electrónicas y estéricas de los sustituyentes, pueden dar lugar a una inmensa diversidad estructural de ligandos, siendo el único límite impuesto por su accesibilidad sintética. Sin embargo, a pesar del gran número de ligandos efectivos disponibles, sólo un grupo relativamente pequeño de compuestos, denominados a veces “ligandos privilegiados” (Figura 3) [21], han demostrado tener una amplia aplicabilidad en reacciones asimétricas no relacionadas entre sí con altos niveles de enantiocontrol.

Estos ligandos tienen en común que presentan simetría C_2 , lo que permite reducir el número de posibles estados de transición diastereoisoméricos, con un efecto beneficioso en la enantioselectividad. Entre ellos cabe destacar las difosfinas, como el BINAP (ligandos P,P), los dioles BINOL y TADDOL (ligandos O,O), las bisoxazolininas (BOX) y las semicorrinas de estructura relacionada (ligandos N,N), y los ligandos de tipo Salen. A partir de estos ligandos privilegiados se han desarrollado otras familias de ligandos con simetría C_2 , entre los que cabe destacar los fosforamiditos derivados del BINOL y los biarilfosfitos.

FIGURA 3



Estudios mecanísticos para muchas reacciones han puesto de manifiesto que los intermediarios de los ciclos catalíticos en muchos casos no son simétricos, lo que llevó pensar que el uso de grupos coordinantes con propiedades estéricas y electrónicas diferentes debería en estos casos permitir un enantiocontrol más efectivo. En este contexto se desarrollaron las fosfinooxazolininas (PHOX), como ligandos mixtos P,N, en los que las distintas propiedades de tipo aceptor π del átomo de fósforo y las de tipo donador σ del átomo de nitrógeno han proporcionado excelentes resultados en diferentes reacciones. Hoy en día se emplean con frecuencia en síntesis asimétrica una gran variedad de ligandos mixtos que contienen un anillo de oxazolina en conjunción con grupos adicionales con átomos coordinantes como P, N, O, o S y diferentes elementos quirales, como centros estereogénicos carbonados, y planos o ejes de simetría [22].

Teniendo en cuenta que variaciones sutiles en la estructura del ligando pueden afectar sensiblemente la inducción asimétrica modificando el entorno quiral alrededor del metal, el diseño, la síntesis y la identificación del catalizador adecuado para una transformación determinada todavía constituye uno de los mayores retos en el desarrollo de procesos efectivos, y es a menudo el resultado del conocimiento basado en la intuición, a veces de la casualidad, así como de numerosos ensayos de prueba y error en la optimización de todos los factores que pueden afectar al resultado estereoquímico (metal, disolvente, temperatura, concentración, etc.). Se han aplicado métodos combinatorios en la catálisis enantioselectiva como una herramienta poderosa para la generación y evaluación simultánea de un número elevado de candidatos, lo que puede suponer un aumento de las probabilidades de encontrar el catalizador más efectivo y las mejores condiciones de reacción.

En la optimización de catalizadores para síntesis asimétrica, algunos estudios se han concentrado en el uso de metales más benignos desde el punto de vista medioambiental, ya que es conocido que la mayoría de los metales pesados presentan bioacumulación y efectos tóxicos en muchos seres vivos [23], a pesar de que algunos de ellos, como hie-

ro, cobre, manganeso y zinc, son esenciales para la salud humana en las dosis adecuadas. Entre los nuevos metales considerados, diversos complejos de hierro, metal barato y relativamente no tóxico, han demostrado su eficiencia como catalizadores en diversas reacciones. El indio y el escandio también se han evaluado como metales útiles, por su baja toxicidad y alta resistencia al aire y a la humedad, lo que permite la recuperación y el reciclado del catalizador y llevar a cabo reacciones en disolventes que contengan agua. La moderada acidez de Lewis y la baja heterofilia de estos metales hacen 12 que sus complejos sean efectivos para reacciones de formación de enlaces C-C con una alta tolerancia a diferentes grupos funcionales. La catálisis enantioselectiva con oro (I) se encuentra todavía en su infancia, pero son de esperar notables resultados en el futuro, debido a las características especiales de este metal, que se comporta como un ácido de Lewis altamente electrofílico, pero relativamente no oxofílico, presentando una alta estabilidad frente a la oxidación al aire, buena quimioselectividad y buena compatibilidad con diversos grupos funcionales.

Aunque en la síntesis catalítica asimétrica se supone una pureza enantiomérica del 100% del catalizador para conseguir la máxima enantioselectividad, el *uso de fuentes quirales no enantiopuras* aumenta la sostenibilidad del proceso catalítico en términos de economía atómica, además de presentar las ventajas obvias de eliminar los esfuerzos necesarios para la síntesis y/o resolución de los ligandos quirales puros. Se han investigado desde el punto de vista mecanístico los diferentes efectos que conducen a una relación no lineal entre las purezas ópticas de los catalizadores y de los productos, habiéndose descrito altos niveles de enantioselección para algunos sistemas catalíticos basados en ligandos no enantiopuros o racémicos.

Los efectos de *amplificación de la quiralidad* observados en algunos ligandos no enantiopuros se han racionalizado considerando la formación de especies dímeras heteroquirales (*RS*) u homoquirales (*RR* o *SS*) del catalizador. Para la explicación de este fenómeno, Kagan [24] y Noyori [25] propusieron dos modelos, según los cuales la formación de un dímero heteroquiral (*RS*) menos activo determinaría la disminución de la proporción del enantiómero minoritario del ligando del sistema catalítico, de tal manera que el control estereoquímico de la reacción se llevaría a cabo por el dímero homoquiral más activo (*RR* o *SS*) en esta forma o en equilibrio con sus monómeros. Dado que la cantidad efectiva de catalizador disponible en el sistema reaccionante estaría disminuida por la formación de agregados menos activos, la amplificación asimétrica ocurriría a expensas de una disminución de la velocidad de reacción. Es interesante destacar que se han observado desviaciones de la linealidad fuertemente positivas, que llevan a productos con una pureza óptica mayor que la de los catalizadores empleados para su síntesis [26].

En la aproximación del *envenenamiento quiral* [27] un aditivo quiral relativamente barato desactiva uno de los enantiómeros del catalizador por complejación selectiva, dejando de esa manera al otro enantiómero más enantioenriquecido para la catálisis. En el caso ideal, la adición de 0.5 equivalentes del veneno a un catalizador racémico dejaría 0.5 equivalentes del catalizador homoquiral activo, en un proceso similar a la resolución *in situ*. En cualquier caso, el nivel de la inducción asimétrica no puede exceder del nivel obtenido con el catalizador enantiopuro.

En la aproximación conceptualmente opuesta, la *activación asimétrica* [28], la adición de un compuesto quiral al catalizador racémico genera dos complejos diastereoisoméricos con quiralidades consonante (“matched”) o disonante (“mismatched”), uno de los cuales es más activo y enantioselectivo que el catalizador original, de tal manera que el ee del producto depende de sus concentraciones relativas, sus TON y sus enantioselectividades.

Como acabamos de ver, aunque numerosos catalizadores basados en metales de transición se emplean de un modo rutinario en la preparación de compuestos quirales para química fina, todavía constituye un reto llevar a cabo mejoras de los mismos para obtener ligandos más activos y selectivos que permitan disminuir las cargas catalíticas y simplificar los pasos para la purificación de los productos, con las consecuencias directas en la reducción de residuos.

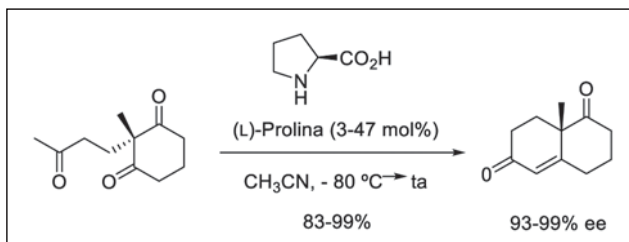
Pero entre las estrategias más poderosas para el desarrollo de procesos catalíticos asimétricos más sostenibles se encuentra la *organocatálisis*, definida como la catálisis promovida por moléculas orgánicas de bajo peso molecular.²⁹ Aunque los complejos metálicos presentan ventajas con respecto a los organocatalizadores, como por ejemplo, una mayor diversidad estructural y molecular, un amplio rango de patrones de reactividad que pueden ser fácilmente modificados y un elevado “turnover number” que permite emplear cantidades catalíticas inferiores al 1%, también presentan inconvenientes, como el precio elevado, la disponibilidad, la toxicidad, la contaminación, el tratamiento especial de los residuos de las reacciones, la posible inhibición del catalizador y la contaminación del producto final.

Los organocatalizadores reúnen varias de las características de la química verde, ya que suelen ser sustancias no tóxicas, estables al aire, resistentes a la humedad, y en muchos casos se obtienen de fuentes naturales o se pueden preparar de una manera sencilla y barata. Las consecuencias evidentes son una gran simplicidad operacional, que unida a los bajos costes y la facilidad del reciclado, han estimulado el interés del sector productivo. La ausencia de metales pesados en los procesos organocatalíticos constituye un aspecto esencial de esta tecnología, que resulta especialmente atractiva desde el punto de vista medioambiental, y en especial para la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos. De hecho, las reacciones organocatalíticas se han convertido en algo extendido en las industrias farmacéuticas y biotecnológicas, y hoy en día, un número creciente de aplicaciones industriales encaminadas a la síntesis de productos naturales y componentes farmacéuticos activos están basadas en reacciones organocatalíticas asimétricas [30]. Y cada día, con la ayuda de los avances de la tecnología analítica y en particular por la sinergia con la química teórica y computacional, se describen nuevos avances en los dos grandes aspectos en los que se centra la investigación en este campo: el diseño de nuevos catalizadores de actividad mejorada y el desarrollo de nuevos procesos organocatalíticos eficaces.

A pesar de que se conocen ejemplos puntuales de reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente bajo desde hace 100 años [31], no fue hasta finales de la década de los 70 que empezaron a aparecer reacciones organocatalíticas asimétricas con altos niveles de enantioselección. Un ejemplo

de ellos es la condensación aldólica intramolecular catalizada por el aminoácido natural (L)-prolina, descubierta en 1971 de forma independiente por dos grupos de investigación, el de Hajos y Parrish [32] y el de Eder, Wiechert y Sauer³³ (Esquema 1).

ESQUEMA 1



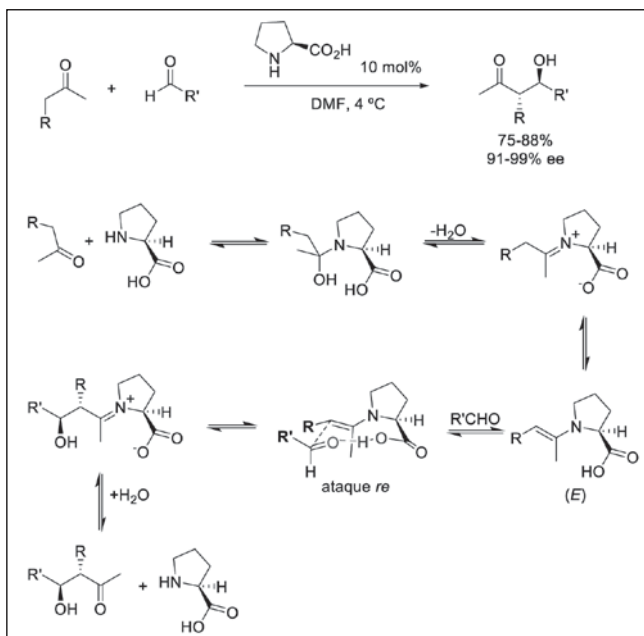
Sin embargo, el potencial de esta reacción catalítica no fue reconocido por la comunidad científica hasta que en el año 2000 Barbas III y List describieron la primera reacción aldólica intermolecular directa entre diferentes aldehídos y acetona promovida por un 30% de ese mismo aminoácido [34]. Dado que la condensación aldólica en las condiciones clásicas empleando ácidos de Lewis requiere la manipulación de los sustratos, convertidos en los silil enol éteres más reactivos, este descubrimiento supuso un avance en términos de economía atómica en este proceso de formación de enlaces C-C. El mecanismo propuesto claramente recuerda el modo de acción de la aldolasa de tipo I, e involucra la activación de la cetona mediante la formación de una enamina intermedia, seguida de la reacción con el componente electrófilo, asistida por el grupo carboxilo adyacente en un estado de transición altamente ordenado (Esquema 2).

En ese mismo año, MacMillan y col. publicaron la reacción de Diels-Alder entre aldehídos α,β -insaturados con dienos como el ciclohexadieno, catalizada por imidazolidinonas quirales, y la activación de los sustratos a través de un intermedio de tipo iminio, lo que suponía una alternativa a la catálisis clásica con ácidos de Lewis. El origen del estereocontrol reside en la formación preferente del iminio (*E*), como consecuencia del impedimento estérico de los grupos metilos geminales, y el apantallamiento de la cara re del enlace olefínico por el grupo bencilo del organocatalizador, que deja a la cara si del sustrato expuesta para la cicloadición (Esquema 3) [35].

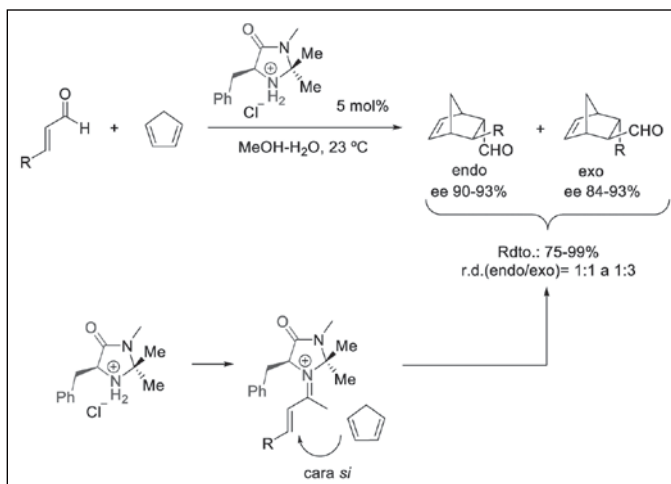
La catálisis de tipo enamina con prolina y diaminas se ha extendido a distintas reacciones, como la aldólica, la Mannich, Michael, así como a la α -funcionalización asimétrica directa de compuestos carbonílicos.³⁶ Por otra parte, en la catálisis de tipo iminio, la alta reactividad del ión iminio en comparación con los compuestos carbonílicos activa a los aldehídos y cetonas α,β -insaturados para la adición 1,4 de distintos nucleófilos y para las cicloadiciones [37].

Desde estos primeros ejemplos, un análisis de la bibliografía de artículos que se centran en el uso de conceptos organocatalíticos indica un crecimiento exponencial del interés en este campo, a cuyos aspectos fundamentales me voy a referir de una manera algo más detallada.

ESQUEMA 2



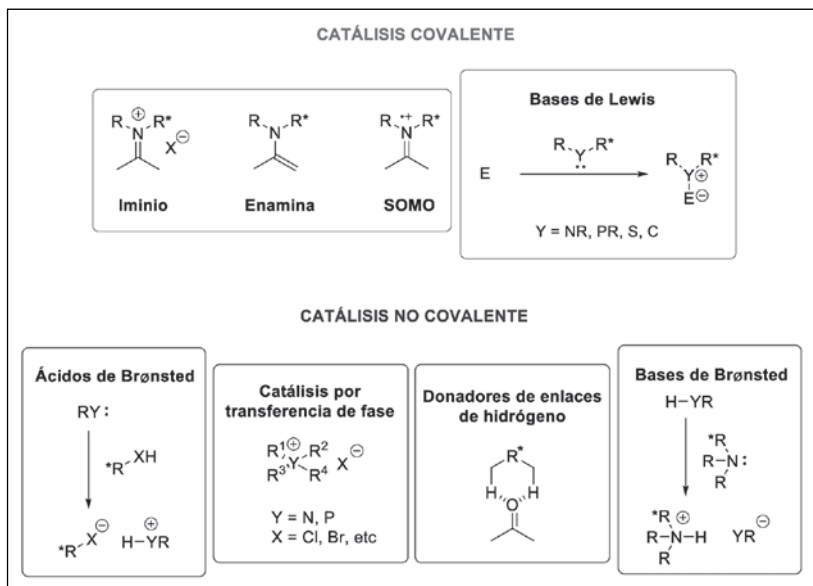
ESQUEMA 3



Los organocatalizadores proporcionan un entorno quiral para la activación del nucleófilo, el electrófilo o ambos a la vez, mediante interacciones de distinta naturaleza. Los organocatalizadores desarrollados hasta el momento pueden clasificarse en general en función de su carácter ácido/base de Lewis o de Brønsted [38], o en función de sus

modos de activación del sustrato [39]. Atendiendo a éste último criterio, es posible establecer dos grandes grupos de organocatalizadores y/o procesos catalíticos: aquellos en los que el catalizador y el sustrato interaccionan a través de enlaces covalentes, y aquellos en los que esa interacción ocurre exclusivamente a través de enlaces no covalentes.

FIGURA 4

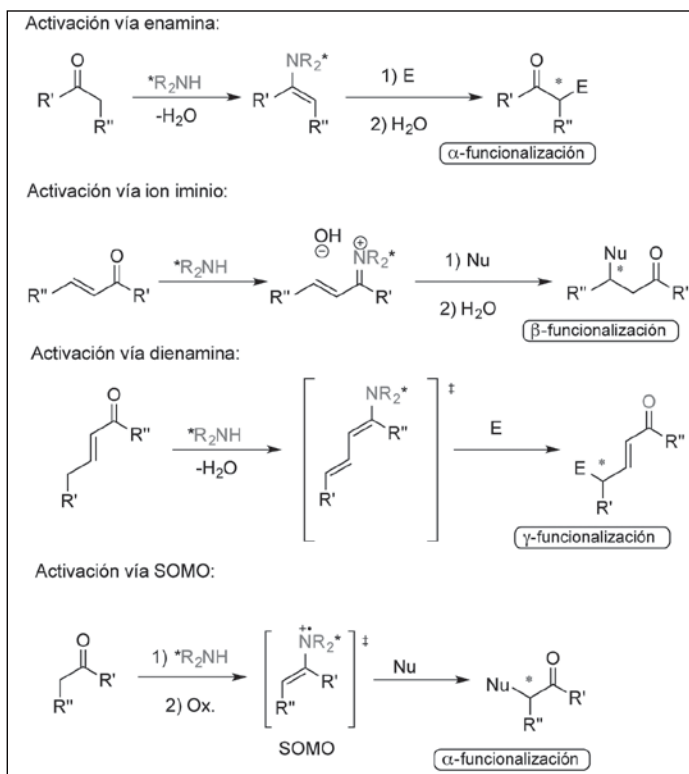


a) Organocatálisis asimétrica covalente

Muchas de las reacciones organocatalíticas proceden mediante la formación covalente de un complejo activado catalizador-sustrato. Este modo de activación implica la existencia de reacciones químicas reversibles para el anclaje y desanclaje del catalizador al sustrato/producto, de forma que se posibilite la regeneración del catalizador. La catálisis covalente se ha desarrollado de manera extraordinaria para sustratos carbonílicos, empleando catalizadores procedentes de aminas secundarias, como la (L)-prolina (o derivados, como α,α -diarilprolinol trialquilil éteres) y las imidazolidinonas de Mac-Millan, y aminas primarias, fundamentalmente derivadas de aminoácidos y alcaloides (aminocatálisis). La activación del sustrato se puede producir mediante la formación reversible de un intermedio, principalmente enamina o ion iminio, y en menor proporción dienamina [40] o catión radical-iminio, también conocida como catálisis SOMO [41].

Alternativamente, se han descrito otros métodos de activación covalente por bases de Lewis, como la catálisis nucleofílica [42] promovida por aminas terciarias quirales (especialmente derivados de Cinchona) [43] carbenos N-heterocíclicos quirales [44], o dialquilaminopiridinas quirales [45]. Cabe destacar en este grupo la reacción de aminas

ESQUEMA 4



terciarias quirales con cetenas, compuestos α -halocarbonílicos o enonas, para la generación de enolatos de amonio quirales con carácter nucleofílico, que pueden reaccionar con electrófilos.

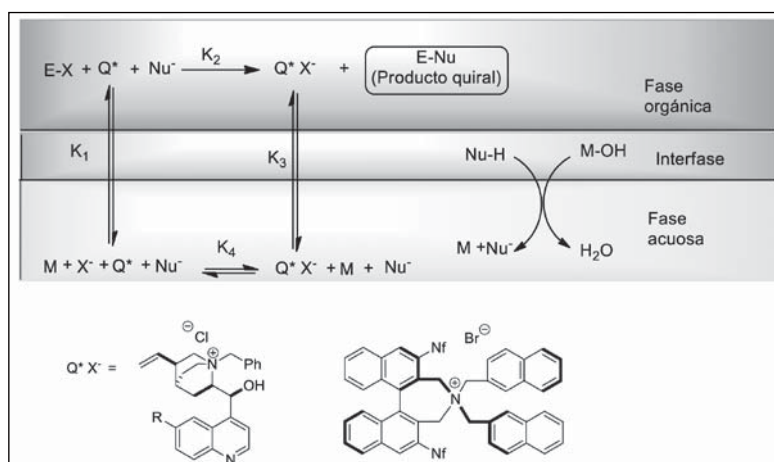
b) Organocatálisis asimétrica no covalente

Dentro de la catálisis no covalente se incluyen los procesos en los que la interacción entre el catalizador y los sustratos se realiza a través de interacciones más débiles, como son las de tipo par iónico o enlace de hidrógeno.

Destaca entre estos procedimientos la catálisis asimétrica por transferencia de fase (PTC) [46], metodología en la que los compuestos con diferente solubilidad pueden reaccionar en un medio bifásico constituido por mezclas de agua y disolventes orgánicos en presencia de un catalizador capaz de aumentar notablemente la velocidad de la reacción, facilitando el transporte de los reactivos o los intermedios desde la superficie de la interfase a la fase orgánica, en la que ocurre la reacción. Sales cuaternarias de amonio

o de fosfonio con cationes orgánicos hidrofóbicos se han usado tradicionalmente como catalizadores de transferencia de fase, ya que promueven el rápido intercambio iónico de enolatos metálicos, formando enolatos lipofílicos que se introducen en la fase orgánica, en la que la reacción con el electrófilo tiene lugar bajo el control estereoquímico de un catión quiral con regeneración del catalizador [47]. A pesar de que la metodología es conocida desde finales de los años 60, su aplicación en síntesis asimétrica se desarrolló posteriormente con la optimización del diseño de sales de amonio cuaternarias derivadas de Cinchona o del N-espirobinaftilo como eficientes catalizadores quirales de transferencia de fase. Debido al entorno estereoquímico bien definido, estos catalizadores, a menudo activos en proporciones muy pequeñas, proporcionan un apantallamiento efectivo de una de las caras enantiotópicas del anión enolato (Figura 5). Las ventajas asociadas con las suaves condiciones experimentales, el aumento de la selectividad, la simplicidad del procesado y la aplicabilidad a reacciones en gran escala, hace de las reacciones de transferencia de fase una alternativa “verde” a los procesos homogéneos.

FIGURA 5

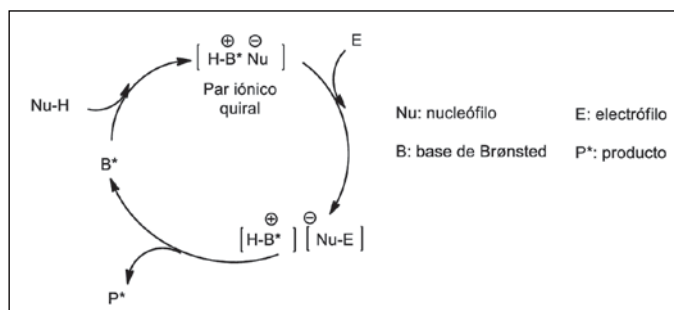


La otra catálisis no covalente en la que se genera un par iónico es la promovida por bases de Brønsted [48]. En estos casos se produce la abstracción de un protón de la especie pro-nucleófila para convertirla en una especie con mayor carácter nucleofílico, creando simultáneamente un entorno quiral a través de la formación de un par iónico (Figura 6). Entre las bases de Brønsted quirales más utilizadas se encuentran las aminas terciarias, guanidinas, amidas, imidazoles y los alcaloides tipo *Cinchona*.

Por otra parte, dentro de la catálisis no covalente, el empleo de moléculas pequeñas quirales que contienen grupos capaces de establecer interacciones por donación de enlaces de hidrógeno o ácidos de Brønsted ha sido esencial en organocatálisis.

La catálisis por *enlace de hidrógeno* se establece generalmente entre sustratos que contienen grupos coordinantes y un ácido de Brønsted quiral que actúa como catáli-

ESQUEMA 6



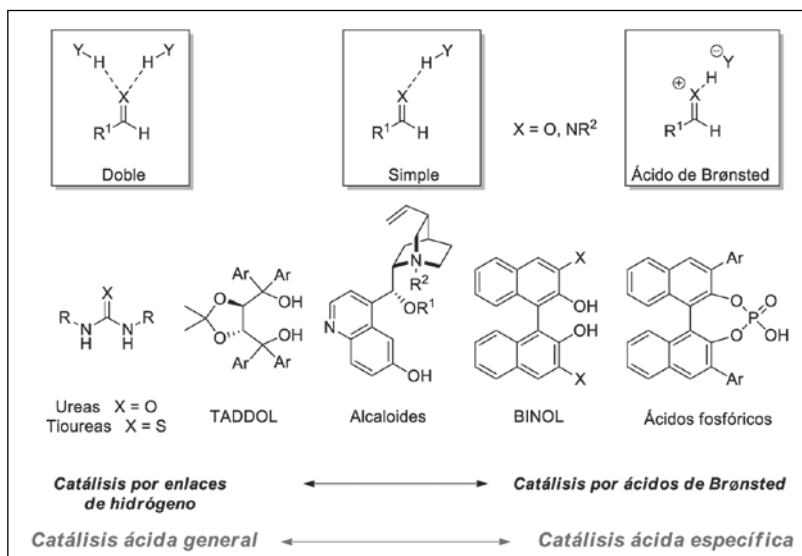
zador. La formación de estos enlaces entre el catalizador y el sustrato de una reacción provoca un aumento del carácter electrofílico de este último, facilitando así el ataque nucleofílico. Además, gracias a este tipo de interacciones débiles, la reacción ocurre en un entorno quiral que favorece una de las dos posibles aproximaciones faciales Nu-E, originando un producto enantioméricamente enriquecido.

Dentro de la catálisis no covalente basada en interacciones por donación de enlaces de hidrógeno son posibles tres modos de activación: doble enlace de hidrógeno, enlace de hidrógeno simple, y catálisis de tipo ácido de Brønsted, bien entendido que la frontera que delimita un tipo de interacción de otro no es muy clara. De este modo, moléculas neutras cuya actividad se basa fundamentalmente en el reconocimiento molecular mediante enlaces de hidrógeno [ej. (tio)ureas [49] derivados del TADDOL o del BINOL [50] y alcaloides derivados de Cinchona que contienen grupos hidroxilo aromáticos [51] seguirían mecanismos de catálisis ácida tipo general, mientras que ácidos más fuertes, como los carboxílicos y los fosfóricos [52], capaces de protonar a electrófilos, lo harían mediante catálisis ácida específica (Figura 7).

Organocatalizadores con doble donación de enlace de hidrógeno

Especies capaces de donar dos enlaces de hidrógeno, como las (tio)ureas [53] y las escuaramidas (amidas vinílogas derivadas del ácido escuárico, 3,4-dihidrox ciclobut-3-en-1,2-diona) [54], y en menor medida, los iones amidinio y guanidinio [55], se han convertido en una nueva clase de catalizadores privilegiados, que han encontrado aplicaciones en transformaciones mecanísticamente diversas. La donación simultánea de dos enlaces de hidrógeno ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente para la activación electrofílica tanto en enzimas como en sistemas catalíticos sintéticos. Varias propiedades de este enlace de hidrógeno “bifurcado” pueden contribuir a su utilidad en catálisis. Estas interacciones se benefician de una superior fuerza y direccionalidad, en comparación con los enlaces de hidrógeno simples.

ESQUEMA 7



Organocatálisis con simple donación de enlaces de hidrógeno

También han emergido estrategias eficientes para obtener altos excesos enantioméricos usando donadores de un solo enlace de hidrógeno, involucrando interacciones no covalentes para aportar una mayor rigidez al complejo catalizador-sustrato. Entre los organocatalizadores de este tipo se encuentran fundamentalmente dioles, bifenoles e hidroxiácidos.

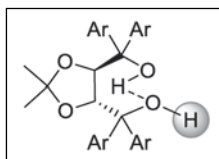
Los dioles quirales y bifenoles han ocupado una posición de importancia en el campo de la catálisis asimétrica. Los derivados del 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) y el α,α',α' -tetra-aryl-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL) son ligandos tremendamente útiles en la catálisis enantioselectiva mediada por ácidos de Lewis. Sin embargo, su aplicación como organocatalizadores es más reciente.

Aunque estos catalizadores podrían actuar como donadores de un doble enlace de hidrógeno, numerosos estudios sugieren que, en la mayoría de los casos, existe un enlace de hidrógeno intramolecular entre los dos hidroxilos. Como resultado de esta interacción, el protón que no interviene en el enlace de hidrógeno incrementa su acidez y al mismo tiempo se define su orientación (Figura 8), quedando finalmente involucrado en un enlace de hidrógeno simple con el aceptor.

Organocatalizadores derivados de ácidos fosfóricos quirales

El ácido binaftilfosfórico (BNP) ha sido empleado como agente de resolución quiral para compuestos biológica- y terapéuticamente activos.⁵⁶ Sin embargo, no fue hasta el

FIGURA 8



año 2004 que Akiyama y Terada, independientemente, demostraron la eficiencia de los ácidos fosfóricos con quiralidad axial para catalizar la reacción de Mannich enantioselectiva de iminas con varios nucleófilos [57]. En los años siguientes a estas publicaciones iniciales, muchos grupos ampliaron el uso de estos catalizadores a una gran variedad de transformaciones orgánicas [58]. En cada una de estas reacciones, la presencia de sustituyentes aromáticos en las posiciones 3 y 3' del esqueleto del catalizador resultó ser crucial para conseguir elevadas enantioselectividades, y pequeñas variaciones en las propiedades estéricas y electrónicas de estos grupos aromáticos resultaron tener unos efectos muy pronunciados.

Organocatálisis mediante formación de complejos supramoleculares

Por último, hay que mencionar que dentro del grupo de catálisis no covalente se incluye también aquella promovida por moléculas quirales de bajo peso molecular, entre ellas péptidos, éteres corona, oligonucleótidos, calixarenos o ciclodextrinas, que participan en la activación del sustrato mediante la formación de complejos supramoleculares (host-guest) [59].

CATALISIS BIFUNCIONAL

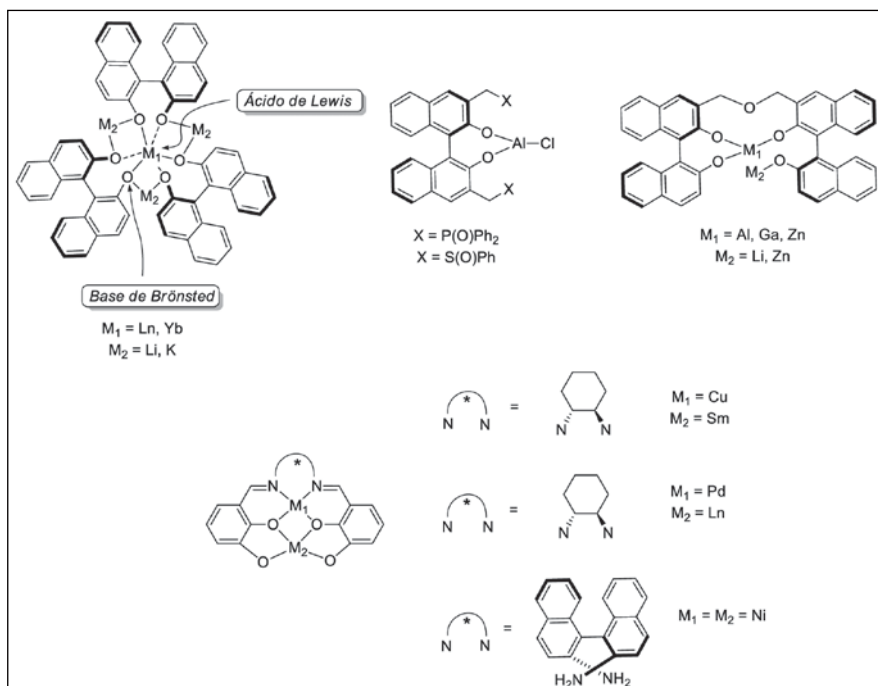
En la búsqueda de catalizadores más activos y enantioselectivos, y tomando como ejemplo el comportamiento de las enzimas, cuya eficiencia es debida a la presencia de múltiples posiciones activas que trabajan de una manera sinérgica, se han desarrollado en los últimos tiempos nuevos sistemas bifuncionales para la activación simultánea de los dos componentes de una reacción determinada.⁶⁰ A diferencia de lo que ocurre en la catálisis asimétrica convencional, en la que se activa a uno de los reactivos mediante un grupo con carácter ácido o base de Lewis presente en su estructura molecular, los sistemas bifuncionales se diseñan con dos funcionalidades diferentes y complementarias para que puedan potenciar de una manera simultánea la nucleofilia y la electrofilia en los dos reactivos, y concentrarlos en la proximidad del entorno quiral del catalizador, lo que debe conllevar un aumento de la actividad y del nivel de enantioselectividad en condiciones suaves.

Ejemplos de esta aproximación en la catálisis empleando complejos metálicos con ligandos quirales lo constituyen complejos heterobimetálicos que contienen tres uni-

dades de BINOL, tres metales alcalinos y un lantánido [61], o bases de Schiff de tipo Salen con grupos fenólicos adicionales [62] (Figura 9).

El concepto de *activación dual* también es aplicable a la organocatálisis, y el ejemplo más simple de organocatalizador bifuncional lo constituyen la prolina y prolinoles, que son capaces de activar un reactivo mediante la formación de un intermedio de tipo enamina y al otro por interacciones no covalentes con el grupo carboxilo o hidroxilo del sustituyente del catalizador.

FIGURA 9

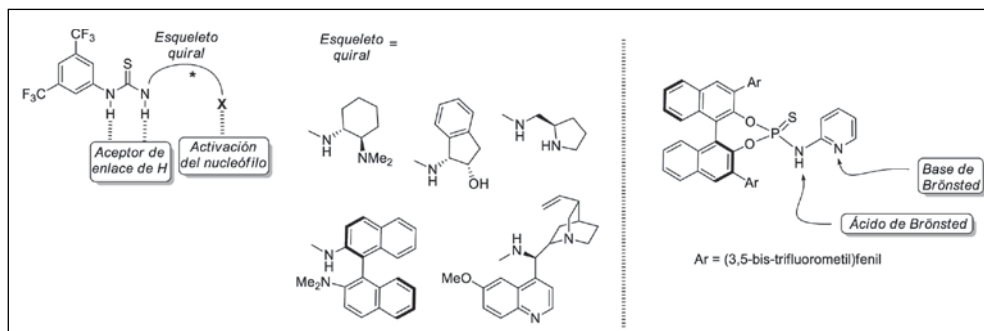


Las tioureas con un sustituyente nitrogenado adicional constituyen el ejemplo más representativo de organocatalizadores bifuncionales efectivos, y ejercen la activación dual y el stereocontrol mediante una red de enlaces de hidrógeno con los reactivos en un estado de transición altamente ordenado, que resulta de la proximidad de las funcionalidades ácida y básica en el mismo fragmento quiral. En la mayoría de los casos uno de los sustituyentes de la tiourea es un grupo 3,5-trifluorofenilo, que incrementa la acidez del NH y la rigidez conformational de la molécula a través de enlaces de hidrógeno con el átomo de azufre, mientras que el fragmento amínico deriva de una gran variedad de estructuras, como *trans*ciclohexanodiamina, pirrolidina, binaftildiamina, indanol y alcaloides de la Cinchona. Otros derivados de BINOL con grupos amino o fosfino como sustituyentes que actúan como centros de Lewis básicos, también han demostrado ser

catalizadores bifuncionales eficientes, por ejemplo en la reacción de aza Morita-Baylis-Hillman (Figura 10).

Se ha llevado a cabo la síntesis y evaluación en organocatálisis asimétrica de catalizadores bifuncionales donadores de enlace de hidrógeno con una gran diversidad estructural, que contienen esqueletos quirales derivados de aminoácidos, alcaloides, aminoalcoholes, o diaminas con centros estereogénicos en las cadenas alquílicas, ejes quirales contenidos en unidades de biarilo, etc. (Figura 11).

FIGURA 10



Por último, recientemente se han desarrollado aplicaciones de los denominados catalizadores multicentro homo-funcionales [63,64] que como en el caso de las bis-(tio)ureas, contienen varias unidades donadoras/aceptoras de enlaces de hidrógeno (Figura 12).

OTRAS APROXIMACIONES RECIENTES PARA LA MEJORA DE SISTEMAS CATALÍTICOS

Existen otras aproximaciones para mejorar las propiedades de los sistemas catalíticos actuales. En la búsqueda de nuevas alternativas a los disolventes orgánicos, muchos de los cuales son volátiles, inflamables y peligrosos para la salud humana y medioambiental, se ha investigado el uso del agua, los líquidos iónicos y disolventes fluorados, y sistemas bifásicos líquido-líquido basados en estos medios no convencionales, que han permitido la recuperación y reciclado selectivo de los catalizadores quirales, siempre que estén convenientemente marcados con sustituyentes iónicos o fluorados para aumentar su afinidad por la fase adecuada.

En una estrategia complementaria del reciclaje, muchos catalizadores activos se han inmovilizado en soportes macromoleculares, y recuperado por extracción sólido-líquido.

La productividad de algunas reacciones asimétricas se ha mejorado notablemente a través de la aplicación de la radiación por microondas y fuentes de calentamiento no convencionales, o el desarrollo de reactores de flujo continuo, que proporcionan un ma-

FIGURA 11

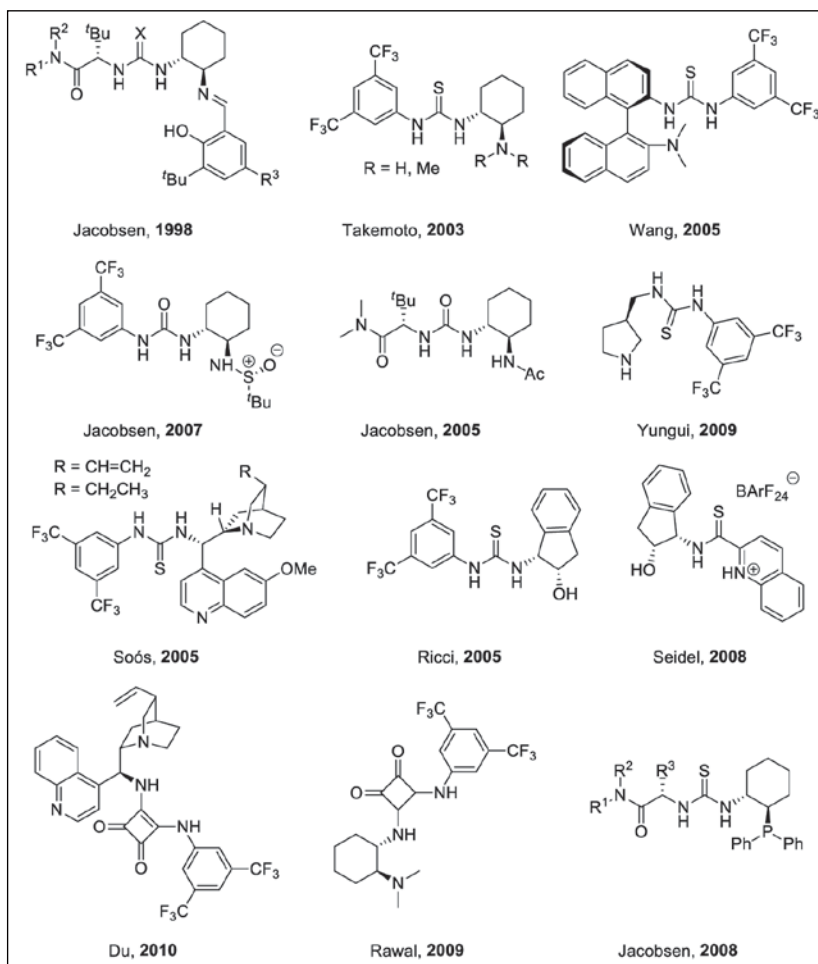
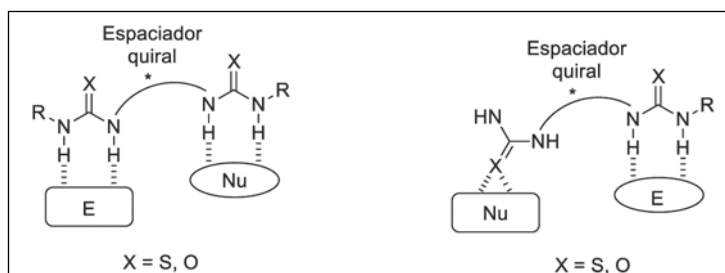


FIGURA 12



yor tiempo de vida al catalizador, reduciendo el gasto de disolventes y simplificando los procedimientos de procesamiento de las reacciones.

En lo que concierne al diseño de nuevas estrategias, las reacciones enantioselectivas en cascada representan una nueva línea de trabajo de un gran interés y atractivo, por su potencial para la construcción de moléculas complejas a partir de precursores simples en un solo proceso, evitando de esta manera los costosos pasos de protección/desprotección y la purificación de los intermedios.

APORTACIONES DEL GRUPO DE “SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA”

A lo largo de los últimos años nuestro grupo ha llevado a cabo su investigación en el campo de la síntesis asimétrica. Todos nuestros proyectos han tenido como objetivo el desarrollo de nuevas metodologías para la formación estereoselectiva de nuevos enlaces C-C encaminados a la construcción eficiente de esqueletos carbonados de alta complejidad con potencial interés biológico o tecnológico. La investigación comenzó dentro del campo de la síntesis asimétrica empleando auxiliares quirales y evolucionó posteriormente hacia la catálisis asimétrica.

A continuación comentaré brevemente algunos ejemplos representativos de los resultados obtenidos.

1. SÍNTESIS ASIMÉTRICA CON AUXILIARES QUIRALES

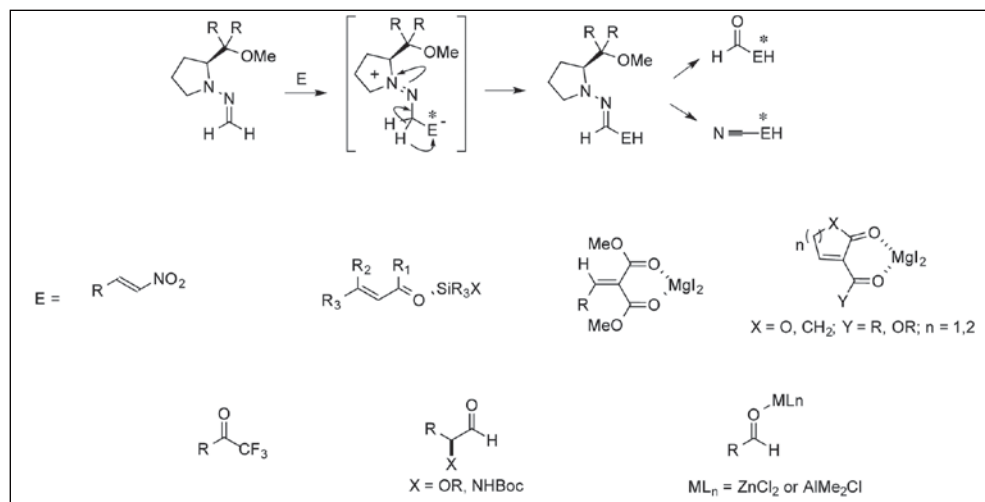
1.1. Síntesis asimétrica empleando *N,N*-dialquilhidrazonas quirales como reactivos

En el campo de la síntesis asimétrica empleando auxiliares quirales estudiamos la formación estereoselectiva de nuevos enlaces C-C empleando *N,N*-dialquilhidrazonas quirales como reactivos. Destacan dos líneas fundamentales que explotan el carácter ambifílico de las *N,N*-dialquilhidrazonas.

En el año 1991, en los comienzos de nuestro grupo de investigación, nos planteamos el estudio de las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHf) en procesos de adición nucleofílica que supusieran una alternativa a los procedimientos de formilación de sustratos electrofílicos previamente descritos. Las *N,N*-dialquilhidrazonas presentan propiedades híbridas entre las exhibidas por iminas y por enaminas, y constituyen un caso singular de reactividad ambifílica. Como nucleófilos (azaenaminas) se encuentra descrita desde antiguo la adición al carbono azometínico de electrófilos fuertes como tosíl isocianatos, tosíl amidas y el reactivo de Vielsmeier-Haack [65]. Sin embargo en nuestro grupo conseguimos demostrar la eficacia como nucleófilos de las DAHfs frente a electrófilos menos fuertes pero de mayor utilidad sintética, y sus posibilidades como equivalentes neutros del anión formilo tras desprotección de la función *N,N*-dialquilhidrazona. La estrategia desarrollada hace uso del alto carácter de aza-enamina de las *hidrazonas derivadas del formaldehído*, en las que

el bajo impedimento estérico en torno al carbono azometínico, unido a la inhibición de la vía correspondiente a la reactividad nucleofílica asociada al nitrógeno amínico mediante la utilización de hidrazonas *N,N*-disustituidas, permite que este centro se comporte como un nucleófilo π efectivo. Sobre esta base se desarrolló una eficiente versión estereoselectiva de formilación de distintos tipos de electrófilos empleando hidrazonas derivadas de hidrazinas enantiopuras, *auxiliares quirales* de una gran eficiencia [66]. Adicionalmente, el procedimiento de transformación de las *N,N*-dialquilhidrazonas en nitrilos mediante la desprotección oxidativa con monoperoxiftalato de magnesio desarrollado en nuestro grupo [67], hizo posible considerar a las DAHF como equivalentes de cianuro. La novedad del enfoque estratégico reside fundamentalmente en el carácter neutro de las DAHF como equivalentes del anión formilo y cianuro, lo que les confiere características particulares y resuelve algunas de las dificultades que presentan otras metodologías. Los sustratos electrofílicos ensayados con éxito incluyen diversos aceptores Michael [68] y compuestos carbonílicos de diferente naturaleza [69]. Las distintas transformaciones del grupo hidrazono presente en los productos de adición permitieron la síntesis estereoselectiva de compuestos polifuncionales de gran interés (Figura 13).

FIGURA 13

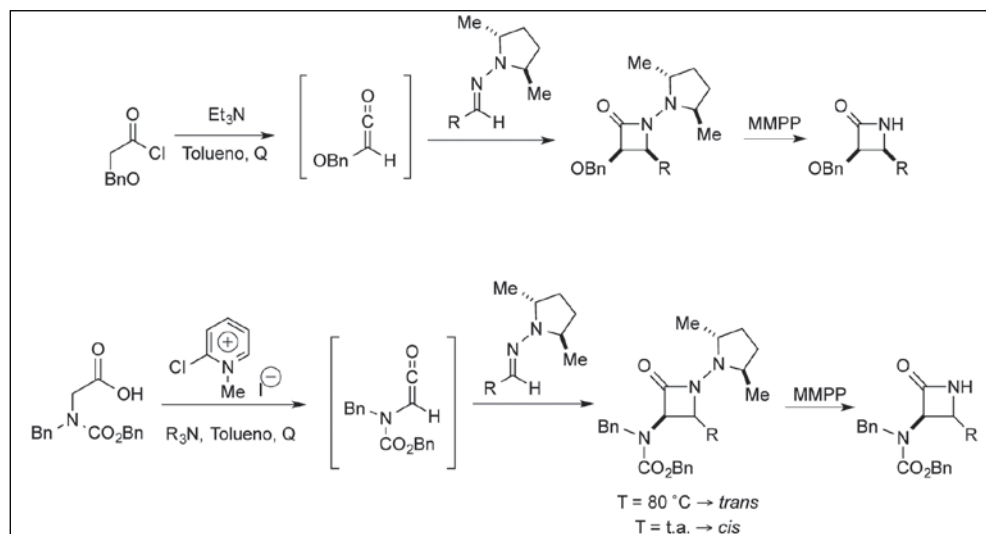


Por otra parte, tras explotar la reactividad nucleofílica de las DAHF, en el año 2000 nos interesamos en estudiar de una manera complementaria la reactividad electrofílica de las hidrazonas. Las *N,N*-dialquilhidrazonas, visualizadas como *N*-dialquilamino iminas, presentan una mayor estabilidad térmica que los *N*-alquil(aril) derivados como resultado de la conjugación $n \rightarrow \pi$.

Empleando hidrazonas quirales derivadas de hidracinas con simetría C_2 como *N*-dialquilamino iminas, estudiamos la reactividad tipo imina de hidrazonas del formal-

dehído y de aldehídos enolizables en reacciones de cicloadición [2+2] con α -alcoxi- y α -aminocetenas, lo que nos permitió el desarrollo de un nuevo procedimiento para la síntesis enantioselectiva de β -lactamas.⁷⁰ Este procedimiento presenta la ventaja respecto a la reacción clásica de Staudinger de cicloadición entre cetenas e iminas de que permite realizar las reacciones entre α -alcoxi y α -aminocetenas e hidrazonas derivadas tanto de formaldehído como de sustratos enolizables, para la síntesis de 3-alcoxi- y 3-amino- β -lactamas y otros derivados de interés farmacológico. Por otra parte, una de las claves de la eficiencia del método reside en el nuevo procedimiento de rotura del enlace N-N de hidracidas mediado por perácidos, desarrollado asimismo a lo largo de esta investigación (Esquema 5) [71].

ESQUEMA 5

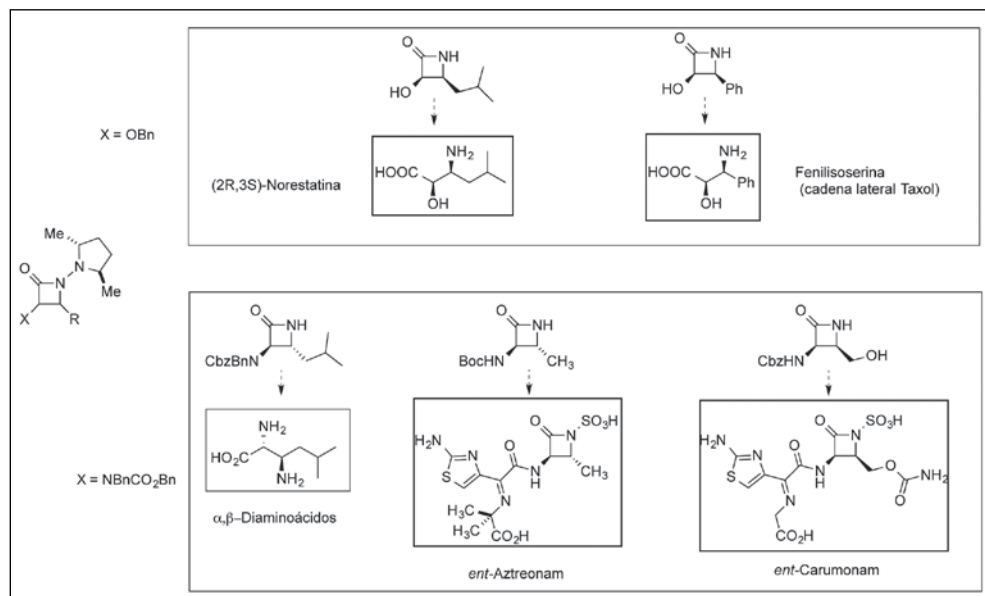


Obviamente, una de las aplicaciones más directas del método de síntesis de β -lactamas es la síntesis de β -amino- α -hidroxiácidos o isoserinas a partir de alcoxicetenas. Concretamente, abordamos la síntesis de la fenilisoserina, componente de la cadena lateral del taxol y de la norestatina, componente del inhibidor de la renina KRI 1230 y del antitumoral ABT 271. Es importante resaltar que ambos enantiómeros del auxiliar quiral se encuentran disponibles, por lo que la misma metodología podría aplicarse a la síntesis de la norestatina isómera, componente clave de otros compuestos de importancia biológica (Esquema 6).

Adicionalmente partiendo de aminocetenas sintetizamos las 3-aminoazetidin-2-onas libres, que son enantiómeros de las subestructuras de los antibióticos β -lactámicos aztreonam y carumonam.

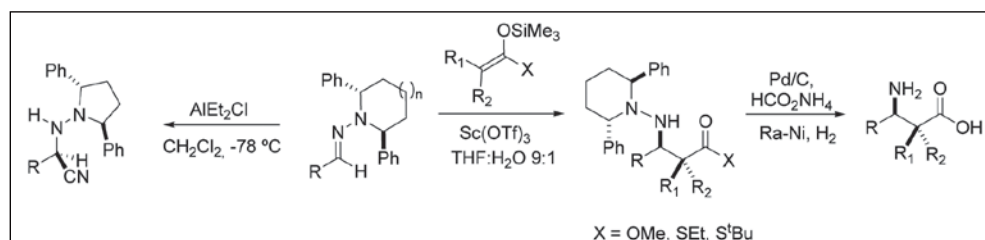
Es de destacar que la reactividad electrofílica (*N*-aminoimina) de las hidrazonas derivadas de aldehídos enolizables nos permitió desarrollar una nueva aproximación a

ESQUEMA 6



la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos mediante la adición de sililacetales y tioacetales de cetena [72] y fue adicionalmente explotada para la síntesis diastereoselectiva de α -hidrazinonitrilos en procesos de tipo Strecker [73] (Esquema 7).

ESQUEMA 7

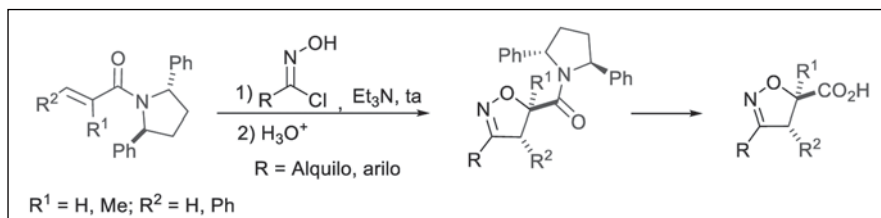


1.2. Síntesis estereoselectiva de ácidos dihidroisoxazolcarboxílicos mediante cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y amidas α,β -insaturadas quirales

En el año 2003, en colaboración con la empresa Bayer CropScience, empleamos nuevamente la (2S,5S)-2,5-difenilpirrolidina como auxiliar quiral en la cicloadición 1,3-dipolar regio- y estereoselectiva entre óxidos de nitrilo generados in situ y amidas α,β -insaturadas, para la síntesis de ácidos 4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílicos. Nuevamente, la posibilidad de disponer de este auxiliar quiral en ambas formas enantioméricas

ricas permitió la obtención de los productos con la configuración absoluta deseada. El rango de aplicación de la metodología es amplio, como consecuencia de la reactividad mostrada por diversas combinaciones de amida y óxidos de nitrilo. La estrategia diseñada proporciona excelentes regioselectividades en todos los casos, y la hidrólisis ácida en condiciones enérgicas permitió la eliminación del auxiliar quiral y la liberación de los ácidos dihidroisoxazol carboxílicos deseados (Esquema 8) [74].

ESQUEMA 8



2. CATÁLISIS ASIMÉTRICA. DISEÑO Y APLICACIONES DE NUEVOS CATALIZADORES Y DESARROLLO DE NUEVOS PROCESOS CATALÍTICOS ENANTIOSELECTIVOS

A partir del año 2000 nos planteamos el reto de desplazar nuestra investigación hacia la catálisis enantioselectiva, abordando distintos aspectos de la misma.

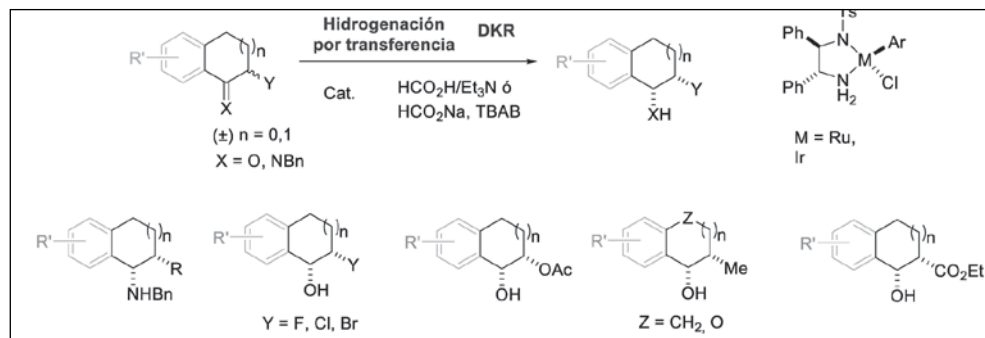
2.1. Síntesis catalítica enantioselectiva de cicloalcanoles y cicloalquilaminas α -sustituídos mediante resolución cinética dinámica.

Una de nuestras primeras incursiones en el campo de la catálisis enantioselectiva comenzó en 2003, igualmente en colaboración con Bayer CropScience. Como una extensión de la aplicabilidad de la catálisis enantioselectiva vía resolución cinética dinámica (DKR), se estudió la hidrogenación por transferencia de diversas α -halocetonas cíclicas usando los catalizadores de Noyori/Ikariya (*R,R*) o (*S,S*) y $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ o $\text{HCO}_2\text{Na}/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ como fuentes de hidrógeno. Se obtuvieron de esta manera bromo-, cloro-, y fluorohidrinas con excelentes excesos diastereoisoméricos y enantioméricos tras optimización de las condiciones de reacción [75] (Esquema 9). Esta metodología representa la única ruta de síntesis general y enantioselectiva conocida para la síntesis de halohidrinas vecinales cíclicas. Debido al interés particular por compuestos fluorados enantiopuros, la aplicabilidad del método a la síntesis enantioselectiva de fluorohidrinas merece asimismo una mención especial.

De una manera similar se llevó a cabo la hidrogenación por transferencia de cetiminas 2-sustituídas monocíclicas y bicíclicas usando como fuente de hidrógeno $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ y catalizadores de Ru(II), Ir(III) y Rh(III) con ligandos TsDPEN [76]. La reacción transcurre igualmente con resolución cinética dinámica, para dar lugar a las correspondientes *cis*-cicloalquilaminas con buenos niveles de diastereo- y enantioselectividad.

Esta reacción constituye el primer ejemplo conocido de resolución cinética dinámica que involucra reducción de enlaces C=N. Adicionalmente, se desarrolló un procedimiento one-pot a partir de cetonas como materias de partida, con formación in situ de las correspondientes iminas. Se generalizó la nueva metodología desarrollada a la síntesis estereoselectiva de 1,2-dioles y β -hidroxiésteres [77].

ESQUEMA 9



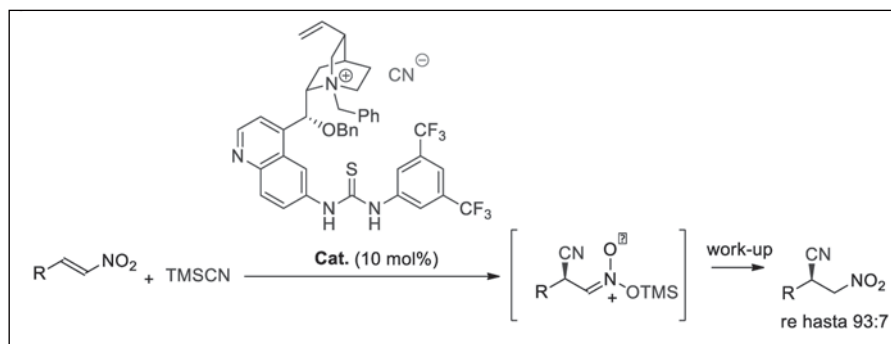
2.2. Diseño y aplicaciones de nuevos organocatalizadores bifuncionales quirales.

Síntesis enantioselectiva de β -nitronitrilos

También sobre el año 2005 comenzamos un proyecto, que dentro de la catálisis asimétrica abordaba un aspecto diferente. Nos propusimos el estudio de la cianación directa de nitroalquenos para la síntesis enantioselectiva de β -nitronitrilos, sustancias de gran interés como intermedios para la síntesis de una gran variedad de compuestos polifuncionales, incluyendo β -aminoácidos. Aunque el análisis retrosintético intuitivo para estos compuestos sugiere la adición conjugada directa de cianuro a nitroalquenos, el desarrollo de esta reacción está en la práctica restringido por la alta tendencia de los nitroalquenos a polimerizarse bajo condiciones básicas. Teniendo en cuenta la relativa estabilidad de los nitronatos de sililo, decidimos emplear como reactivos cianuros de trialquilsililo para evitar la mencionada polimerización, para la obtención de β -cianonitronatos de sililo, compuestos que no habían sido sintetizados con anterioridad. Para la activación del sistema consideramos en principio el uso de catalizadores bifuncionales. Como ya se ha comentado, la activación simultánea de dos reactivos (o sustrato y reactivo) es una poderosa herramienta que ha permitido alcanzar niveles extraordinarios de actividad y control estereoquímico en numerosos contextos. En particular, el diseño de catalizadores bifuncionales en los que uno de los centros activos del catalizador es un donador de enlaces de hidrógeno (para la activación de electrófilos) ha cosechado un éxito importante en el campo de la organocatálisis asimétrica. Por otra parte, la inclusión de un nucleófilo aniónico en un par iónico con cationes quirales es una estrategia ampliamente utilizada en catálisis asimétrica, siendo la activación mediante catalizadores de transferencia de fase un caso particular de la misma. Sin

embargo, la combinación de ambas estrategias, es decir, la activación dual mediante catalizadores bifuncionales que posean un grupo amonio cuaternario y una función donadora de enlaces de hidrógeno, sorprendentemente no había sido explorada. En nuestro grupo conseguimos llevar a cabo la cianosililación catalítica enantioselectiva de nitroalquenos empleando para ello como catalizadores derivados bifuncionales de la quinina que contienen fragmentos de cianuro de tetraalquilamonio y tiourea [78] (Esquema 10). La activación del nitroalqueno mediante enlace de hidrógeno con la tiourea, unida a la presencia de un cianuro “activo” proporcionó un nuevo método de activación con una alta eficiencia.

ESQUEMA 10



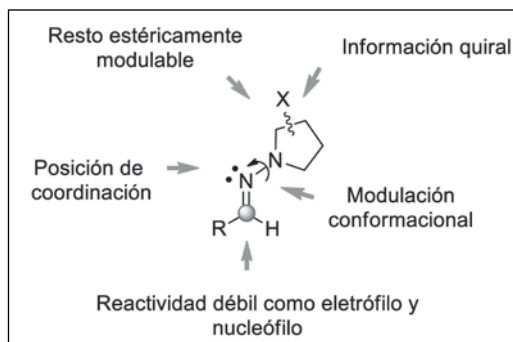
2.3. Hidrazonas y bis-hidrazonas quirales como ligandos nitrogenados en síntesis asimétrica

Con base a nuestros conocimientos de la reactividad de las hidrazonas, en el año 2000 comenzamos una línea de investigación, todavía activa, encaminada al estudio de las posibilidades de las hidrazonas como ligandos quirales. Desde hace tiempo existe un interés creciente en los ligandos nitrogenados, que ofrecen una superior variabilidad estructural y son más fáciles de manejar y reciclar que los universalmente extendidos ligandos fosforados. Una de las agrupaciones frecuentemente utilizadas en este contexto es el doble enlace $C=N$, siendo representantes de este grupo ligandos que contienen iminas aromáticas y las oxazolinas.

Las hidrazonas aparecen como una familia interesante de ligandos potenciales en catálisis asimétrica debido a su variabilidad estructural y a las posibilidades que permiten su modulación estérica y electrónica (Figura 14).

En primer lugar, disponen de una posición de coordinación en el N de tipo imina. El nitrógeno imínico de las hidrazonas posee un par de electrones no compartido en un orbital de hibridación sp^2 de energía similar al que poseen iminas y oxazolinas, y por tanto sus propiedades donadoras deben ser similares. Por otra parte, existe la posibilidad de introducir posiciones adicionales de coordinación en el esqueleto de la molécula, lo cual modificaría la capacidad de quelación de especies metálicas. Adicionalmente, es

FIGURA 14



importante destacar la enorme variedad de hidracinas quirales enantiopuras y estéricamente modulables que se pueden preparar a partir de productos de partida baratos y asequibles, como aminas secundarias (en particular prolina), carbohidratos, dicetonas y otros. Otras pueden ser fácilmente preparadas a partir de aminas secundarias quirales mediante un procedimiento de nitrosación-reducción. Además, la posibilidad de condensar estas hidracinas con diferentes aldehídos o cetonas funcionalizados o no, supone la multiplicación de la variabilidad estructural de las hidrazonas resultantes. Este aspecto es fundamental en catálisis asimétrica, en la que la necesidad de optimizar para cada tipo de reacción la estructura del ligando quiral es una prioridad.

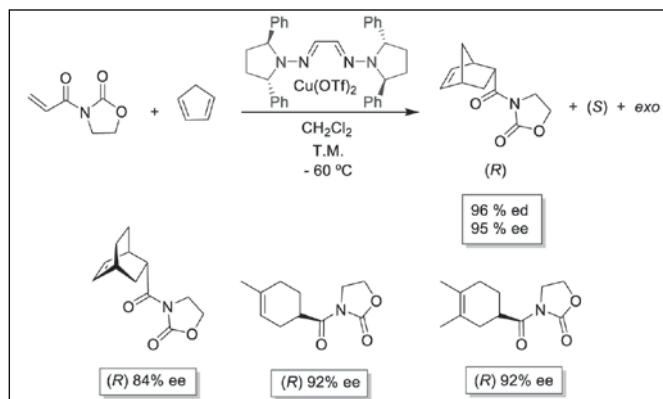
Finalmente, un aspecto adicional de importancia es la relativa baja reactividad química del carbono azometínico de las *N,N*-dialquilhidrazonas. Esta característica puede permitir que los ligandos sean compatibles con multitud de reactivos y condiciones.

Sin embargo, mientras que el uso de iminas, oxazolinas y bis-oxazolinas como ligandos en catálisis asimétrica estaba ampliamente extendido, resultaba sorprendente la escasez de ejemplos en la bibliografía del uso de hidrazonas para este propósito. Por todo ello, nos propusimos el desarrollo de nuevos ligandos nitrogenados basados en hidrazonas y bishidrazonas quirales.

2.3.1. *N,N*-Dialquilhidrazonas como ligandos en reacciones de Diels Alder

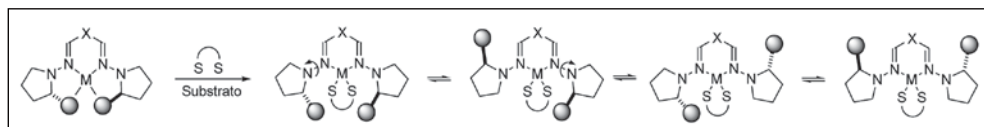
La primera reacción en la que fijamos nuestra atención fue la reacción de Diels Alder, de un gran interés para la formación de compuestos cíclicos con estructura de ciclohexeno. Los resultados empleando como ligando la bis-hidrazona del glicoxal derivada de la (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina, en catalizadores formados in situ con $Cu(OTf)_2$, permitieron llevar a cabo de manera eficiente reacciones de Diels-Alder enantioselectivas entre la *N*-acrililoxazolidin-2-ona y una variada gama de dienos (Esquema 11). Los 29 excesos enantioméricos obtenidos (*ee* > 90%) empleando dienos flexibles e incluso acíclicos se encuentran entre los mejores descritos hasta la fecha [79].

ESQUEMA 11



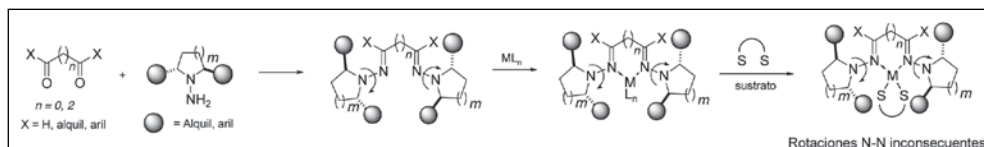
Es de destacar que en el diseño de los ligandos resultó crítico tener en cuenta las posibles pérdidas de un entorno quiral adecuado en las proximidades del centro reactivo, que se podría producir como resultado de una isomería rotacional de baja energía por giro en torno al enlace N-N en los complejos catalizador-sustrato (Figura 15).

FIGURA 15



Para evitar este fenómeno no deseado se empleó como estrategia la incorporación de *subestructuras* de simetría C_2 en los restos dialquilamino, de manera que la rotación en torno al enlace N-N estuviese permitida, pero no tuviera consecuencias de pérdida de entorno quiral en la región situada en la proximidad al centro reactivo (Figura 16).

FIGURA 16

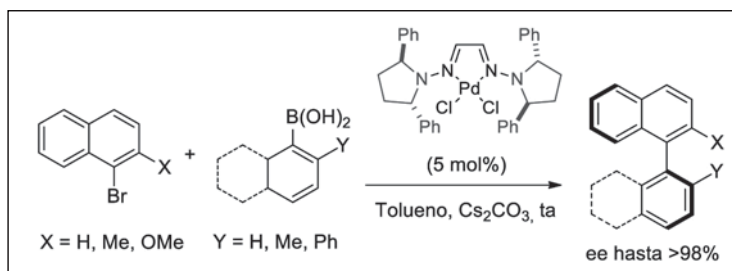


2.3.2. *N,N*-Dialquilhidrazonas como ligandos en reacciones de Suzuki-Miyaura

Por otra parte, complejos de estas mismas bis-hidrazonas con PdCl_2 resultan ser precatalizadores altamente activos y selectivos en reacciones de tipo Suzuki-Miyaura

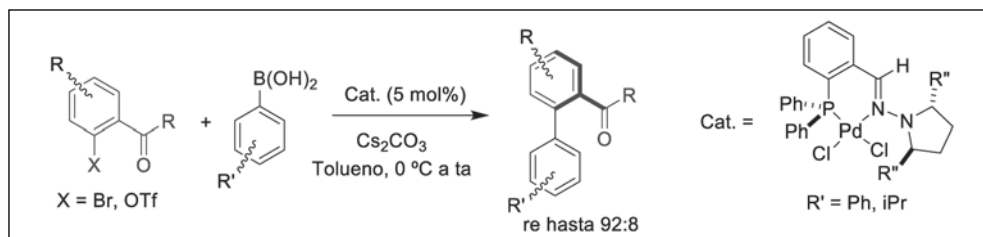
para la síntesis enantioselectiva de biarilos [80], siendo hasta la fecha el único sistema catalítico capaz de alcanzar altas enantioselectividades (ee 90->98%) en una variada gama de sustratos (Esquema 12). Es de destacar la importancia del desarrollo de este tipo de acoplamientos asimétricos para la síntesis de derivados configuracionalmente estables con subestructuras de tipo biarilo, presentes en numerosos compuestos bioactivos y también en muchos ligandos y organocatalizadores quirales de amplio uso. El gran interés de estas reacciones, así como otras 30 de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, ha sido puesto de manifiesto en la reciente concesión del Premio Nobel en Química en el año 2010 a los Prof. Heck, Negishi y Suzuki.

ESQUEMA 12



Para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura de bromuros o triflatos de arilo monocíclicos con un sustituyente carbonílico en la posición 2, fue necesario diseñar nuevos ligandos. En este contexto, ligandos mixtos como las fosfino hidrazonas quirales con subestructuras de simetría C_2 que combinan por una parte el fragmento quiral que en las bis-hidrazonas había proporcionado buenos resultados, con un ligando de tipo fosfina σ -donador más fuerte, resultaron ser precatalizadores altamente activos y selectivos en este tipo de reacciones empleando una gran variedad de sustratos [81].

ESQUEMA 13



2.4. Nuevos carbenos N-heterocíclicos quirales como ligandos carbonados en catálisis asimétrica

Una segunda familia de ligandos que venimos estudiando en el grupo desde el año 2001 son los carbenos N-heterocíclicos (CNHs) [82]. La inmensa mayoría de las investigaciones realizadas en la última década sobre los carbenos N-heterocíclicos han estado motivadas por las excepcionales características que este tipo de compuestos presentan como ligandos de la práctica totalidad de los metales de la tabla periódica, siendo naturalmente los complejos de metales de transición los más estudiados por las aplicaciones potenciales que poseen. Sus propiedades más relevantes son:

- Son excelentes donadores σ , siendo incluso más estabilizantes que los mejores ligandos de tipo fosfina, pero, a diferencia de otros tipos de carbeno (Fischer o Schrock), son pobres aceptores π . Esto confiere excepcional robustez a los complejos, que en general son altamente resistentes a hidrólisis y oxidación, presentando al mismo tiempo una excelente actividad catalítica.
- Los ligandos de tipo CNH disocian difícilmente, hecho que resulta de gran importancia práctica en catálisis homogénea, porque evita la necesidad de excesos de ligando y evita la pérdida de actividad del catalizador como consecuencia de fenómenos de disociación. Frente a los populares ligandos de tipo fosfina, presentan además la ventaja de no sufrir procesos de oxidación, que suponen una dificultad experimental adicional. En este mismo sentido, la estabilidad química y resistencia a la disociación de los complejos metal-CNH son características fundamentales para la posible incorporación de especies catalíticas derivadas de ellos a soportes poliméricos reciclables, aspecto de enorme interés para posibles aplicaciones industriales.

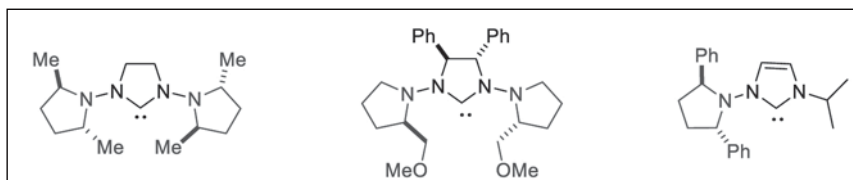
En cuanto al posible uso alternativo de los carbenos N-heterocíclicos en procesos organocatalíticos, se conocen desde hace tiempo reacciones en las que a partir de una sal de azolio se genera en el medio de reacción un carbeno N-heterocíclico que, mediante una adición nucleofílica a un compuesto carbonílico, produce una inversión de polaridad (umpolung) como primer paso del proceso catalítico [83].

A pesar de las extraordinarias características de los CNHs, que hacen que sean considerados actualmente como “ligandos ideales” en catálisis asimétrica, el éxito alcanzado por éstos en procesos altamente enantioselectivos (ee > 90%) permanece bastante limitado en términos comparativos [84]. Un análisis detallado de los resultados descritos revela varias limitaciones que reducen el alcance de la aplicación de estos ligandos. Así, aunque la demanda estérica es convenientemente modificada utilizando distintos tipos de sustituciones, la capacidad donadora de los CNHs sólo puede modificarse ligeramente mediante, principalmente, la elección del heterociclo precursor, mientras que el efecto de los sustituyentes en el N-heterocíclico parecía ser despreciable.

Sorprendentemente, cuando comenzó el interés dentro de nuestro grupo en este tema, no encontramos precedentes del efecto de sustituyentes de tipo N-alcoxi o N-

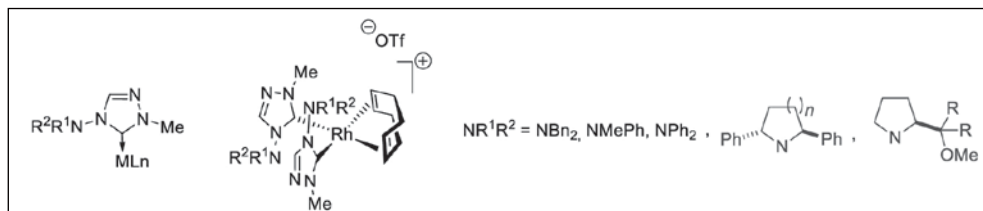
amino en sistemas de diaminocarbeno. Por ello, nos propusimos como objetivo en una primera etapa el desarrollo de una estrategia novedosa para la introducción de quiralidad en carbenos N-heterocíclicos, basada en la presencia de grupos exocíclicos N-dialquilamino quirales como sustituyentes de uno o ambos átomos de nitrógeno de distintos diaminocarbenos de estructura básica bien establecida. La idea de partir de hidracinas enantioméricamente puras de simetría C_2 como fuente de quiralidad resultó ser nuevamente adecuada, no sólo por la diversidad estructural de estas sustancias de partida, sino porque se mantienen las propiedades del fragmento de imidazol-2-ilideno [85] o imidazolin-2-ilideno [86], e incluso se mejora ligeramente la capacidad donadora σ , lo que sugiere una leve interacción conjugativa $n \rightarrow \pi$ de los grupos dialquilamino exocíclicos (Figura 17).

FIGURA 17



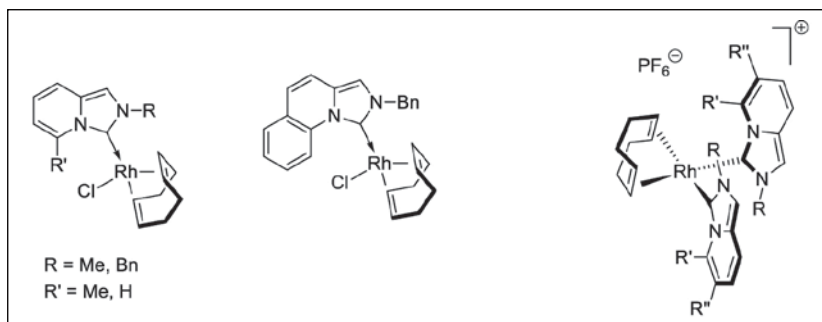
En esta misma línea, se sintetizaron *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos aquirales⁸⁷ y quirales,⁸⁸ así como sus correspondientes complejos de Rh(I), que permitieron una evaluación inicial del efecto del sustituyente *N*-dialquilamino en la capacidad donadora σ (Figura 18). Los resultados obtenidos en este aspecto sugirieron la existencia de efectos mesómero e inductivo opuestos, que conducen a una capacidad donadora similar a la observada para derivados *N*-aril sustituidos.

FIGURA 18



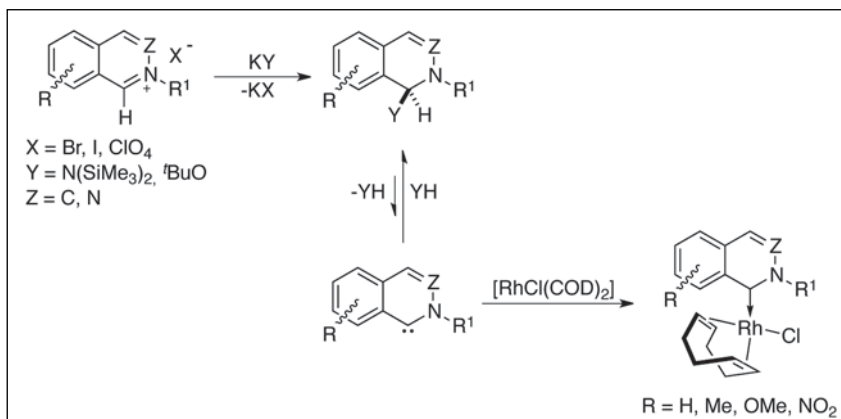
En lo que se refiere al *diseño de nuevas arquitecturas carbénicas de interés*, caben destacar los nuevos diaminocarbenos con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos [89] con cuya síntesis se perseguía el estudio de la influencia que el anillo de piridina condensado con el de imidazol ejercía en las propiedades electrónicas de los carbenos resultantes con respecto a los imidazol-2-ilidenos clásicos (Figura 19).

ESQUEMA 19



Adicionalmente, abordamos la síntesis de isoquinolin- [90] y ftalacin-1-ilidenos [91] (Esquema 14), que constituyen los primeros ejemplos de aminoaril carbenos cíclicos. Estos carbenos presentan excelentes propiedades como ligandos de metales de transición. Por otra parte, la conjugación del anillo bencénico con el carbono carbénico, altamente eficiente como consecuencia de la planaridad forzada del sistema bicíclico, debe hacer posible la modulación de las propiedades electrónicas del ligando mediante la introducción de los sustituyentes adecuados. Sin embargo, se considera que la presencia de un nitrógeno adicional en la posición 3 en estas estructuras debe reducir la basicidad del ligando carbeno, haciendo por tanto más ácidas las correspondientes sales de ftalacinio, y por tanto más fáciles de desprotonar.

ESQUEMA 14

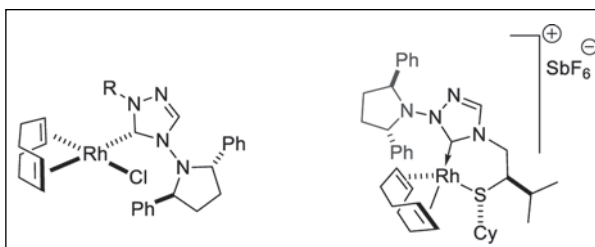


A partir de las estructuras básicas carbeno *N*-heterocíclico se desarrolló además una estrategia de introducción de quiralidad en ligandos mixtos heterobidentados CNH/SR, por introducción de una cadena lateral en el heterociclo que contiene una función tioéter adyacente a un centro estereogénico [92]. Este tipo de ligandos C/S son de especial

interés en catálisis, como representantes de ligandos mixtos con niveles bien diferenciados de capacidad donadora. Su importancia en el campo de la catálisis reside en que los catalizadores metálicos que los contienen pueden llegar a inducir niveles muy altos de control estereoquímico como consecuencia de la ‘influencia trans’. La introducción de carbenos N-heterocíclicos en ligandos mixtos es particularmente atractiva, si se consideran sus extraordinarias propiedades donadoras y estabilizadoras. De acuerdo con esta idea, se estudió el comportamiento de ligandos mixtos bidentados C/S basados en carbenos N-heterocíclicos de estructuras novedosas y tioéteres. Los tioéteres son particularmente atractivos, ya que en la formación del complejo se genera un centro estereogénico en el átomo de azufre que, coordinado al metal, se dispone en una posición óptima para generar un entorno asimétrico.

La evaluación preliminar de los complejos de Rh neutros y los heterobidentados CNH/S catiónicos en la serie de los 1,2,4-triazol-5-ilidenos reveló que la combinación de estrategias [introducción de grupos N-dialquilamino + generación de ligandos mixtos C/S] en estos últimos proporcionaba los mejores resultados en la reacción de hidro-sililación asimétrica de la acetofenona, alcanzándose una buena actividad catalítica y enantioselectividades moderadas (Figura 20).

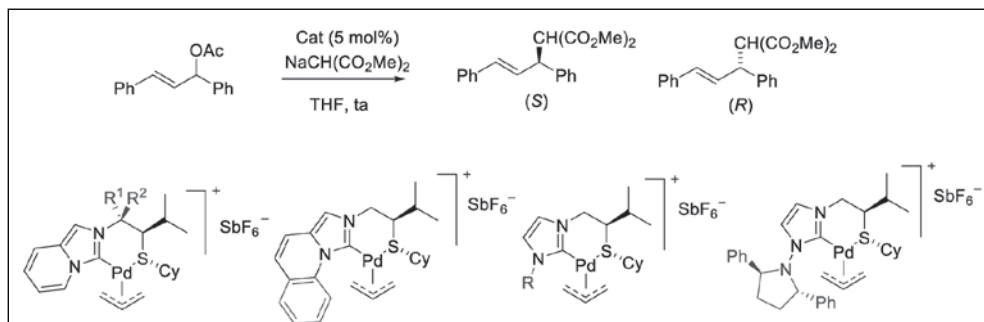
FIGURA 20



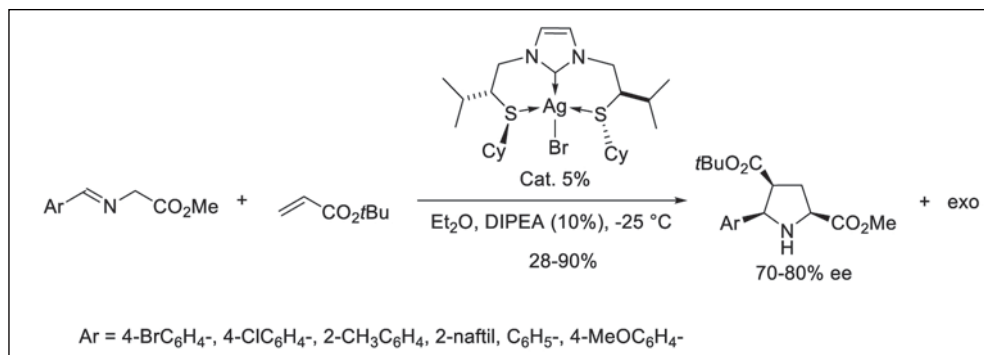
Por otra parte, se estudió la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd(0). Tomando como modelo la reacción de acetato de difenilpropenilo y malonato sódico como nucleófilo, se estudió el comportamiento de catalizadores basados en distintos ligandos mixtos CNH/S desarrollados a partir de dos tipos de carbenos: a) *ligandos mixtos imidazopiridin-2-ilidenos/tioéter*, con los que fue posible alcanzar ee de hasta el 91%,93 y b) *ligandos mixtos dialquilaminoimidazol-2-ilidenos/tioéter* con los que se consiguieron enantioselectividades de hasta el 84% de ee [85] (Esquema 15).

En esta misma línea, se diseñaron y sintetizaron catalizadores quirales tridentados de simetría C₂ S/CNH/S y sus correspondientes complejos [94]. Estas estructuras se caracterizan por la presencia de dos enlaces metal-azufre, en la que los átomos de azufre presentan configuraciones absolutas y relativas controladas por los centros estereogénicos adyacentes. Esta nueva familia de ligandos se mostró efectiva en la cicloadición 1,3-dipolar iluros de azometino con acrilato de terc-butilo, lo que constituye la primera aplicación de carbenos N-heterocíclicos de plata en catálisis asimétrica (Esquema 16).

ESQUEMA 15

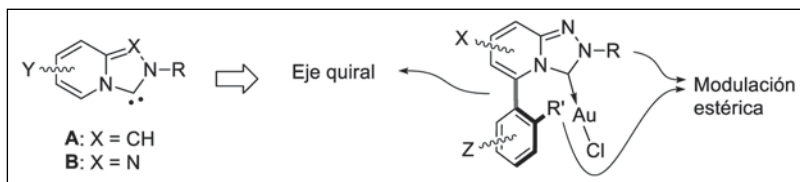


ESQUEMA 16



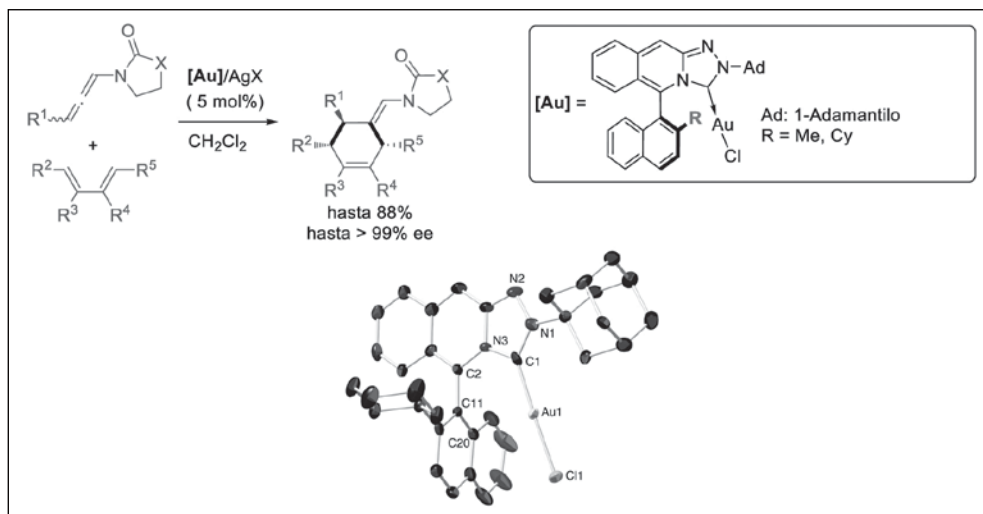
Muy recientemente hemos sintetizado CNHs análogos de los ligandos XMOP [95], tanto monodentados (X= H, alquilo) como hemilábiles (X= OMe), con la estructura básica derivada de [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolin-3-ilidenos [96] y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos (Figura 21). El diseño de este nuevo tipo de ligandos presenta una importante novedad estructural. Incorporan, por primera vez, una combinación de un biarilo con un eje axial quiral y configuracionalmente estable con un ligando 34 excepcionalmente donador, como un carbeno *N*-heterocíclico *incluido en el sistema aromático de uno de los arilos*. Aunque existen ejemplos de carbenos *N*-heterocíclicos enlazados a sistemas con quiralidad axial, esta nueva familia de ligandos incluye el carbeno *N*-heterocíclico en el sistema policíclico, lo que orientará necesariamente el par de electrones del ligando (y el enlace C-metal en el correspondiente complejo) en la proximidad del eje quiral. Se introduce de esta manera una restricción, que debe proporcionar una rigidez superior a los complejos catalizador-sustrato, con presumibles consecuencias estereoquímicas. Adicionalmente, sería posible incorporar a estas estructuras un grupo metoxilo, que puede jugar un papel importante como ligando hemilábil (Figura 21).

FIGURA 21



En este campo, ha resultado clave el empleo de estos nuevos catalizadores con quiralidad axial como ligandos en la cicloadición [4+2] de alenamidas y dienos catalizada por Au(I), que origina ciclohexenos diferentemente sustituidos con hasta tres centros estereogénicos [97] (Figura 22).

FIGURA 22



2.5. Desarrollo de nuevos procesos catalíticos enantioselectivos

En lo que se refiere al desarrollo de nuevos procesos catalíticos enantioselectivos existen nuevamente dos vertientes fundamentales en la investigación.

2.5.1. Formilación y/o cianación catalítica enantioselectiva de sustratos electrofílicos empleando *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído

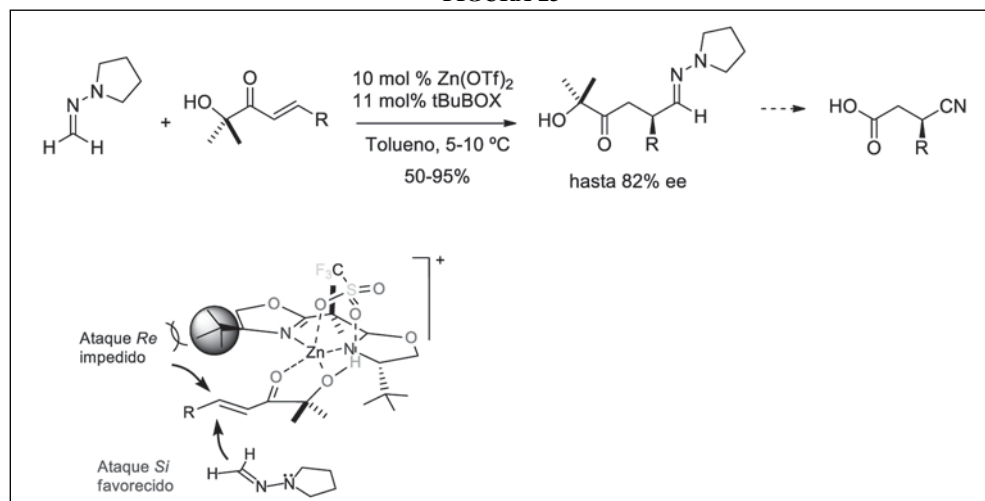
Como continuación lógica de los estudios previos de los procesos diastereoselectivos de formilación y cianación nucleofílica de sustratos electrofílicos empleando DAHF

quirales derivadas de hidracinas enantiopuras, en el año 2000 abordamos el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas de estos procesos utilizando hidrazonas del formaldehído aquirales.

En una primera fase nos propusimos llevar a cabo la formilación o cianación nucleofílica de equivalentes de enoatos, proceso que no había sido posible llevar a cabo en su versión diastereoselectiva. La activación de electrófilos mediante cantidades catalíticas de ácidos de Lewis presenta la dificultad que supone emplear un reactivo nitrogenado que se coordina con facilidad a ellos formando complejos estables que originan la descomposición o reacciones secundarias indeseadas como la dimerización.

A pesar de ello, fue posible desarrollar la adición conjugada enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina, como síntón neutro d¹, a α -hidroxienonas gracias al empleo de ligandos bidentados tBuBOX (terc-butilbisoxazolina), capaces de quelatar al centro metálico y suministrar rigidez al entorno quiral en la especie activa, evitando, a su vez, la coordinación con los centros nitrogenados. Evidencias experimentales apoyaron un modelo estereoquímico que se basa en el control que ejerce el contranión triflato sobre la geometría del complejo catalizador-sustrato mediante un enlace de hidrógeno entre el OH de la hidroxienona y el OTf. La síntesis de β -cianoácidos ilustra el potencial de la metodología [98] (Figura 23).

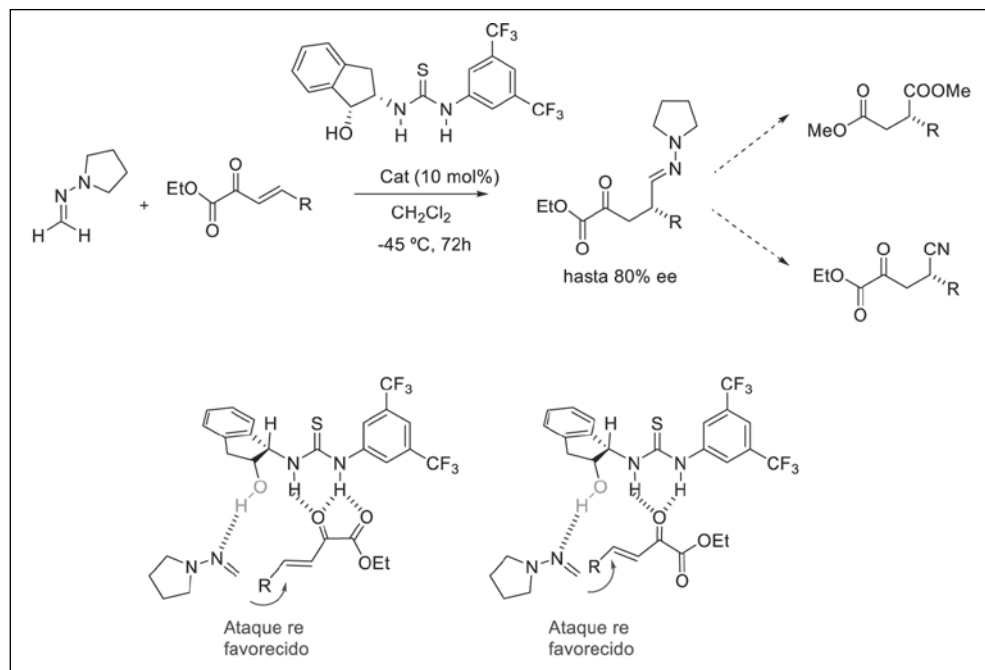
FIGURA 23



La segunda aproximación, basada en el empleo de especies más suaves como organocatalizadores donadores de enlaces de hidrógeno, parece ser *a priori* particularmente apropiada para la activación de las hidrazonas. En este caso, el proceso de optimización llevó a la utilización de α -cetoésteres β,γ -insaturados como equivalentes de enoato, que en presencia de tioureas derivadas del (1*S*,2*R*)-aminoindan-2-ol originaron los productos de adición conjugada de la 1-metilenamino pirrolidina con rendimientos y enantio-

selectividades satisfactorias teniendo en cuenta la ausencia de alternativas [99] (Figura 24). El carácter bifuncional del catalizador empleado se apoya en el hecho de que el grupo hidroxilo resulta esencial para obtener buenos resultados, tanto de reactividad como de selectividad. De este modo, el transcurso estereoquímico de la reacción podría tentativamente racionalizarse mediante un modelo en el que los grupos carbonilos interaccionan con la tiourea, que fija la posición del sustrato, y por otro lado la aproximación del nucleófilo es asistida por un nuevo enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el N imínico de la hidrazona [100].

FIGURA 24



2.5.2. Formilación y/o cianación catalítica enantioselectiva de sustratos electrofílicos empleando la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído.

Los intentos de extender las reacciones de adición catalítica enantioselectiva de las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído a otros sustratos electrofílicos no tuvieron el éxito deseado, fundamentalmente debido la obtención de productos con bajos excesos enantioméricos. Esto nos llevó a reconsiderar la estrategia central en lo que se refiere al diseño del reactivo, y explorar la reactividad de nuevas hidrazonas *N*-monosustituidas.

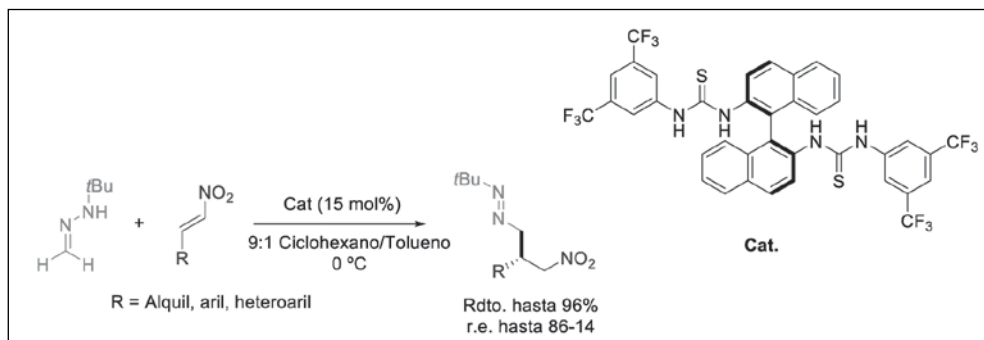
Era conocido que los aniones de las *N*-fenilhidrazonas de aldehídos pueden atacar a sustratos electrofílicos, teniendo lugar la reacción en las condiciones adecuadas en el carbono azometínico. Adicionalmente, el cambio del grupo fenilo por un sustituo-

yente voluminoso, como terc-butilo, tritilo y difenil-4- piridilmetilo, permite también bloquear de manera efectiva la reactividad de los átomos de nitrógeno amínicos, y los correspondientes aniones reaccionan con electrófilos débiles (haluros de alquilo, aldehídos, cetonas) por el carbono azometínico. Aunque eran escasos, se encontraban descritos algunos ejemplos en la bibliografía que demostraban que estas mismas hidrazonas de aldehídos *N*-monosustituidas eran en algunos casos suficientemente nucleófilas para reaccionar en condiciones neutras en procesos énicos térmicos [101], entre otros [102].

Por todo ello, muy recientemente decidimos estudiar el comportamiento de hidrazonas de formaldehído *N*-monosustituidas, en las que esperábamos que la presencia de un único grupo voluminoso como el terc-butilo sobre el nitrógeno amínico, permitiera anular la reactividad del centro nitrogenado, manteniendo la reactividad nucleofílica del carbono azometínico. De estos reactivos se esperaba adicionalmente que la presencia de un hidrógeno amínico permitiera la posibilidad de interaccionar con complejos metálicos y/o catalizadores que podrían llevar a cabo una activación dual del sistema.

Demostrando la validez de la hipótesis, fue posible llevar a cabo la adición de Michael catalítica enantioselectiva de la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído a nitroalquenos de una manera eficiente catalizada por una bis-tiourea de quiralidad axial, obteniéndose los correspondientes diazenos con rendimientos de buenos a excelentes y enantioselectividades moderadas. Las posteriores transformaciones de los diazenos en las correspondientes hidrazonas tautómeras pudo llevarse a cabo de una manera operacionalmente simple y eficiente, proporcionando compuestos bifuncionales que representan intermediarios útiles para la síntesis de β -nitro-nitrilos enriquecidos enantioméricamente y otros productos derivados de ellos [103] (Figura 25).

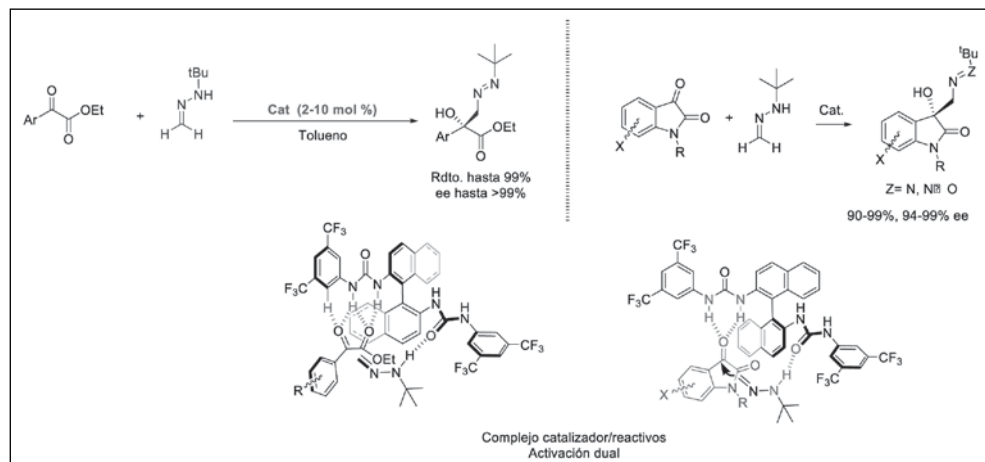
FIGURA 25



Por otra parte, en la reacción de adición 1,2 a α -cetoésteres, que había sido desarrollada de manera eficiente en su versión aquiral y medioambientalmente benigna empleando agua como disolvente en ausencia de catalizador [104], la activación dual de ambos reactivos mediante ureas derivadas del BINAM resultó también ser clave para la obtención de altas reactividades y excelentes enantioselectividades en la adición nucleofílica (reacción formalmente carbonil-énica) que permite la obtención de carbinoles

terciarios funcionalizados [105] (Figura 26). De igual manera, la activación dual de isatinas y la terc-butilhidrazona del formaldehído es clave para la obtención de altas reactividades y excesos enantioméricos en la síntesis de azo- y azoxi-3-hidroxi-2-oxoindoles [106].

FIGURA 26



2.5.3. Síntesis enantioselectiva de heterobiarilos

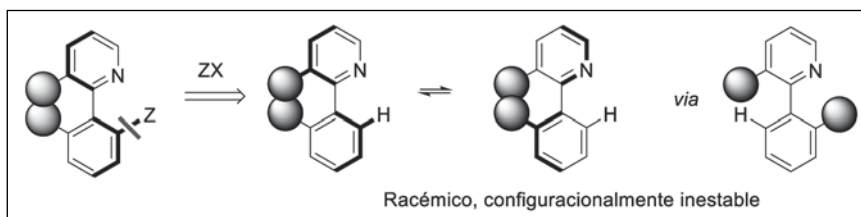
Muy recientemente hemos abordado un nuevo proyecto encaminado a la síntesis enantioselectiva de heterobiarilos de quiralidad axial, cuya síntesis asimétrica es una asignatura pendiente de la química orgánica moderna. De hecho, sustancias como el QUINAP, un ligando con propiedades únicas en diversos contextos, aún requiere procedimientos estequiométricos para su síntesis.

A pesar de que en los últimos años se ha producido un avance significativo en la reacción de Suzuki-Miyaura asimétrica, el acoplamiento enantioselectivo de sustratos heterocíclicos permanece como un problema aún por resolver. Esto puede deberse a dos problemas: 1) la capacidad de coordinación del 3º heteroátomo del sustrato, que puede dar lugar a un intermedio muy estable y poco reactivo, o bien puede interferir o alterar el ambiente quiral creado por el ligando quiral, y 2) el menor volumen estérico de un heteroátomo como el N, en comparación con el C-H, lo que puede disminuir la estabilidad configuracional del producto.

2.5.3.1. Reacciones de activación C-H. Piridino hidrazonas como ligandos en reacciones de orto borilación

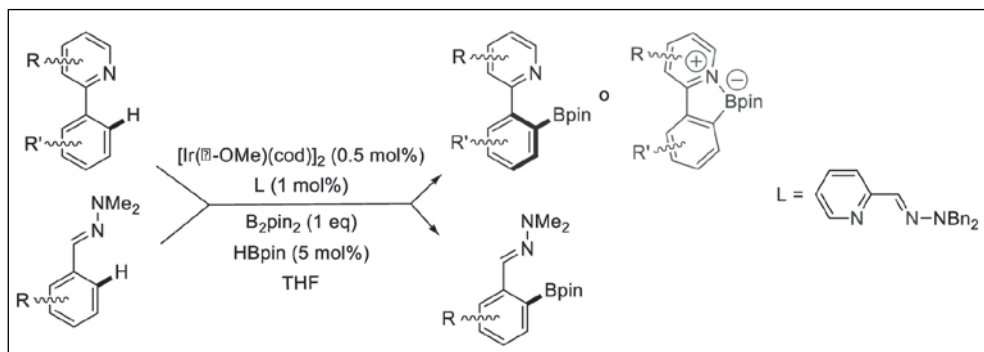
En una primera fase, decidimos investigar una vía alternativa al acoplamiento directo, que contemplaba una desconexión diferente, que explotaría el hecho de que el sustrato de partida no sustituido es configuracionalmente inestable. Una funcionalización C-H catalítica usando un catalizador quiral podría proporcionar los productos deseados con una resolución cinética dinámica del eje quiral (Figura 27).

FIGURA 27



Para la activación C-H se consideró inicialmente la reacción de *orto*-borilación. En este contexto, se desarrolló un nuevo procedimiento de borilación directa dirigida por nitrógeno, usando 2-arilpiridinas (isoquinolinas) como sustratos, y el método se extendió posteriormente a *N,N*-dimetilhidrazonas. Los catalizadores se desarrollaron de una manera racional y hacen uso de ligandos N,N muy simples con estructura de piridino-hidrazona, cuya característica fundamental es su hemilabilidad. En contraste con otros métodos descritos para la *orto* funcionalización de arenos, esta reacción de borilación permite la síntesis de heterobiarilos que presentan un alto impedimento estérico para alcanzar la coplanaridad [107] (Esquema 17).

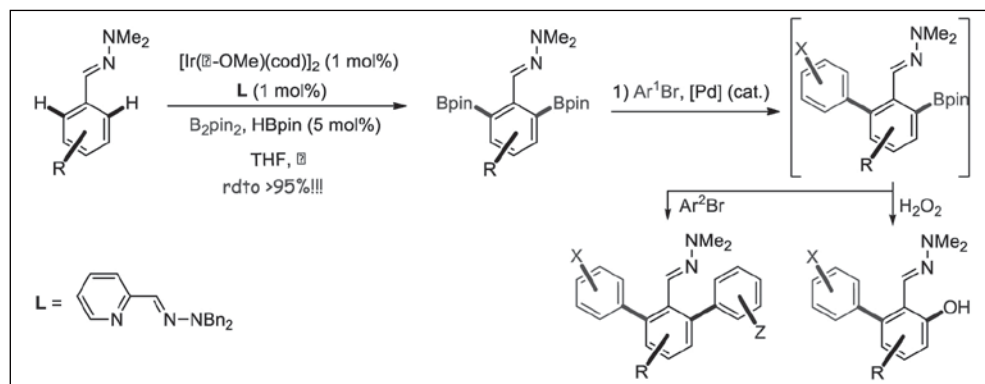
ESQUEMA 17



Tangencialmente, se demostró que los derivados borilados de las naftilisoquinolinas sintetizados presentan propiedades como fluoróforos dependientes del patrón de sustitución, y pueden emplearse como interruptores moleculares sensibles a protones [108] y anión fluoruro [109], y como termómetros fluorescentes orgánicos [110].

El uso de ligandos hemilábiles de tipo N,N basados en piridinohidrazonas ha permitido adicionalmente la orto,orto diborilación directa dirigida por nitrógeno de *N,N*-dimetilhidrazonas con rendimientos casi cuantitativos. El subsiguiente acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura llevado a cabo con distintos bromuros de arilo en un proceso *one pot*, ha proporcionado una ruta de acceso corta para derivados de benzaldehído 2,6-disustituídos de forma asimétrica [111] (Esquema 18).

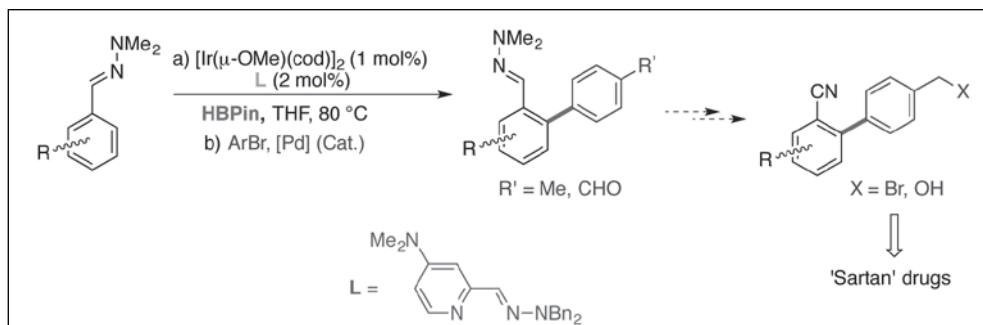
ESQUEMA 18



En una etapa posterior, se mejoró el proceso de orto borilación dirigida por nitrógeno de *N,N*-dialquilhidrazonas aromáticas usando pinacolborano como fuente de boro. La metodología se basa en el empleo de un ligando N,N hemilábil modificado sintetizado basado en una unidad de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, que proporciona una mayor reactividad, mientras que mantiene la exclusiva selectividad *orto*. Esta reacción, combinada con el acoplamiento one-pot de tipo Suzuki-Miyaura, proporciona derivados biarílicos funcionalizados, que mediante posteriores transformaciones one pot de alto rendimiento constituyen una nueva y eficiente ruta para la preparación de derivados de benzonitrilo, intermedios en la síntesis de fármacos de la familia Sartan (Esquema 19) [112].

Sin embargo, es necesario mencionar que empleando piridinohidrazonas quirales como ligandos no fue posible llevar a cabo la síntesis perseguida de los heterobiarilos de manera enantioselectiva, probablemente debido a que los productos borilados pueden racemizan a través de un complejo N-B intramolecular.

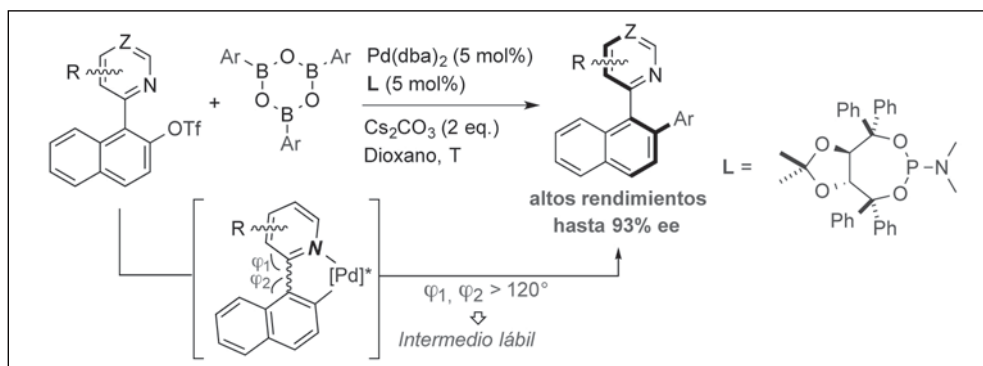
ESQUEMA 19



2.5.3.2. Síntesis enantioselectiva de heterobiarilos mediante resolución asimétrica cinética dinámica

Finalmente, ha sido posible desarrollar la síntesis enantioselectiva de 2-arilpiridinas(isoquinolinas) y heterobiarilos relacionados mediante una transformación asimétrica cinética dinámica (DYKAT). Así, el acoplamiento catalizado por Pd(0) de 2-triflatos racémicos con aril boroxinas usando como ligando un fosforamidito derivado del TADDOL, proporcionó los productos de acoplamiento deseados con excelentes enantioselectividades [113]. Los estudios estructurales llevados a cabo apoyan la formación de un paladaciclo configuracionalmente lábil como elemento clave para el éxito de la metodología (Figura 28).

FIGURA 28



Como resumen de todo lo anteriormente expuesto, es posible afirmar que en la actualidad en el campo de la catálisis asimétrica, la evolución conceptual del concepto del *diseño de nuevos catalizadores quirales y nuevos procesos enantioselectivos* ha conducido a sistemas efectivos para una gran variedad de reacciones asimétricas. La organi-

zación de los sustratos en el entorno quirál de los catalizadores es un requisito esencial para la inducción asimétrica, y se ha conseguido por coordinación con metales de transición, la formación de intermedios unidos covalentemente a los reactivos, o a través de redes de enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas. La activación simultánea de los dos componentes de una reacción usando la catálisis bifuncional ha conseguido a menudo alcanzar mejores rendimientos químicos y ópticos de los productos. Muchas transformaciones asimétricas se han aplicado ya a la síntesis de compuestos quirales con actividad biológica, y se prevé su extensión a un mayor número de preparaciones en gran escala.

Llego casi al final esta intervención reiterando el agradecimiento a todos los que han contribuido a los resultados aquí presentados, y especialmente a los miembros actuales de nuestro grupo. También quiero agradecer a los compañeros y amigos que hoy nos acompañan, y los que nos han mostrado su apoyo a lo largo del tiempo. De una manera especial quiero agradecer a mi familia. A mis padres, que tengo la suerte de tener hoy a mi lado, como han estado siempre, y muy especialmente a mi marido y a mi hijo, que tanto suponen en mi vida, y que han sido y siguen siendo un apoyo fundamental, en particular en los momentos difíciles.

No querría terminar sin hacer una reflexión sobre la situación actual de la Investigación en España. En medio de una escasez presupuestaria extrema y continuada, que ha colocado al sistema español de I+D al borde del colapso, los investigadores afrontamos el futuro con gran preocupación. Muchos de nosotros tenemos el convencimiento de que sólo haciendo de la investigación, el Desarrollo y la Innovación unos de los motores de nuestra economía, podremos salir con perspectivas de futuro y fortalecidos de la presente crisis económica. Si, como se ha venido haciendo en los últimos tiempos, se penaliza la I+D+i en los Presupuestos Generales del Estado, muchas de la investigaciones científicas actuales, tanto en centros de investigación como en las Universidades, serán inviables, lo que supondrá una pérdida irreparable de la competitividad del país. Es necesario impulsar un cambio a través de la apuesta por la investigación y la innovación como medios para conseguir una economía basada en el conocimiento, que permita garantizar un crecimiento más equilibrado, diversificado y sostenible. Es necesario que la política científica se aleje de medidas que dañan gravemente y a largo plazo el ya muy debilitado sistema de investigación en España, tanto en su infraestructura como especialmente en su capital humano. Sin duda, nada mejorará si se sigue considerando que la parte del presupuesto dedicada a I+D+i es un gasto, y no una inversión de futuro.

Y quisiera finalizar, como lo hace la Carta por la Ciencia en España, respaldada recientemente de manera masiva por la comunidad científica española, con una frase de Derek Bok: “Si el conocimiento te parece caro, prueba con la ignorancia”.

Muchas gracias a todos por su presencia y por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Según las reglas propuestas por Chan, Ingold y Prelog (CIP): Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 385.
2. MEIERHENRICH, U. (2008) *Amino Acids and the Asymmetry of Life*, Advances in Astrobiology and Biogeophysics, Springer-Verlag Berlín Heidelberg; R.M. Flügel (2011) *Chirality and Life*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Wagnière, G. H. (2007) *On Chirality and the Universal Asymmetry*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich; Guijarro, A; Yus, M. (2009) *The Origin of Chirality in the Molecules of Life*, Royal Society of Chemistry.
3. FERINGA, B.L.; VAN DELDEN, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 3418; Soai, K.; Sato, I.; Shibata, T. *The Chemical Record* 1 2001, 321.
4. AGRANAT, I.; CANER, H.; CALDWELL, J. *Nature Reviews Drug Discovery* 1, 2002, 753.
5. Food and Drug Administration (1992), FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs, 57 Fed. Reg., 22249.
6. MARX, S.; AVNIR, D. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 768; Amabilino, D.B. (ed) (2009) *Chirality at nanoscale: nanoparticles, surfaces, materials and more*. Wiley-VCH, Weinheim.
7. ANASTAS, P.T.; WILLIAMSON, T.C. (eds) (1998) *Green Chemistry: frontiers in benign chemical syntheses and processes*. Oxford University Press, New York; Anastas, P.T.; Kirchhoff, M.M. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 686.
8. Artículo de revisión: Pellissier, H. *Tetrahedron* 2008, 64, 1563.
9. a) NICOLAU, K. C.; SORENSEN, E. S. *Classics in Total Synthesis*, 1996, Wiley-VCH. b) HANESIAN, S. *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 1189. c) NICOLAU, K. C.; SNYDER, S. A. *Classics in Total Synthesis II*, 2003, Wiley-VCH.
10. a) AITKEN, R. A.; KILÉNYI, S. N. *Asymmetric Synthesis*, 1992, Chapman & Hall, Cambridge. b) NOGRADI, M. *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, 1995, Weinheim, New York; VCH.
11. EVANS, D.A.; HELMCHEN, G.; RUEPING, M. *Asymmetric Synthesis-The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*, 2007, Wiley-VCH.
12. a) OJIMA, I. ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 1993, VCH, Weinheim. b) NOYORI, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, 1994, Wiley, New York. c) MIKAMI, K.; LAUTENS, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, 2007, Wiley.
13. PATTI, A. (2011) *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*, Springer Dordrecht Heidelberg London New York.
14. NOZAKI, H.; MORIUTI, S.; TAKAYA, H.; NOYORI, R. *Tetrahedron Lett.* 1966, 7, 5239.
15. KNOWLES, W.S.; SABACKY, M.J.; VINEYARD, B.D. (1977) US Patent 4005127, 25 January 1977.
16. KNOWLES, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1998.
17. NOYORI, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2008.
18. SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2024.
19. a) DRAUZ, K.; WALDMANN, H. (eds), *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2002, Wiley-VCH, Weinheim. b) BLAZER, H. U.; SCHMIDT, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2004, Wiley.
20. a) Special Issue: "Catalytic Asymmetric Synthesis" *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 323. b) JACOBSEN, E. N.; PFALTZ, A.; YAMAMOTO, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis (Vol I-III)*, 1999, Springer, Berlin.
21. YOON, P.Y.; JACOBSEN, E.N. *Science* 2003, 299, 1691.
22. HARGADEN, G.C.; GUIRY, P.J. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2505.
23. YOON, S.; HAN, S.S.; RANA, S.V.S. *J. Environm. Biol.* 2008, 29, 1.
24. GUILLANEUX, D.; ZHAO, S.H.; SAMUEL, O.; RAINFORD, D.; KAGAN, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9430.

25. KITAMURA, M.; OKADA, S.; SUGA, S.; NOYORI, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4028.
26. SATYANARAYANA, T.; ABRAHAM, S.; KAGAN, H.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 456.
27. FALLER, J.W.; LAVOIE, A.R.; Parr, J. *Chem. Rev.* 2003, 103, 3345.
28. MIKAMI, K.; TERADA, M.; KORENAGA, T.; MATSUMOTO, Y.; MATSUKAWA, S. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 391.
29. a) BERKESSEL, A.; GRÖGER, H. *Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005. b) DALKO, P. *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007. c) SONG, C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2009. d) MACMILLAN, D. W. C. *Nature* 2008, 455, 304. e) BARBAS, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 42.
30. Artículo de revisión: de FIGUEIREDO, R. M.; CHRISTMANN, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2575.
31. Para consultar el desarrollo histórico de la organocatálisis, véase: LELAIS, G.; MACMILLAN, D. W. C. *History and Perspective of Chiral Organic Catalyst (Capítulo 11)*, 2007, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley.
32. a) HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Ger. Pat. 29 de julio, 1971, DE 2102623. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1615.
33. a) EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. Ger. Pat. 7 de octubre, 1971, DE 2014757. b) EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, 10, 496.
34. LIST, B.; LERNER, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2395.
35. AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILLAN, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4243.
36. MUKHERJEE, S.; YANG, J.W.; HOFFMANN, S.; LIST, B. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5471.
37. ERKKILA, A.; MAJANDER, I.; PIHKO, P.M. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5416.
38. SEAYAD, J.; LIST, B. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 719.
39. MACMILLAN, D.W.C. *Nature* 2008, 455, 304.
40. a) BERTELSEN, S.; MARIGO, M.; BRANDES, S.; DINÉS, P.; JØRGENSEN, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12973. b) BERTELSEN, S.; NIELSEN, M.; JØRGENSEN, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7356. c) BERGONZINI, G.; VERA, S.; MELCHIORRE, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 96858. d) RAMACHERY, D. B.; REDDY, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 865.
41. BEESON, T. D.; MASTRACCHIO, A.; HONG, J-B.; ASHTON, K.; MACMILLAN, D. W. C. *Science* 2007, 316, 582.
42. FRANCE, S.; GUERIN, D. J.; MILLER, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2985.
43. HASHIMOTO, T.; MARUOKA, K. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5656.
44. ENDERS, D.; NIEMERIER, O.; HENSELER, A. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5606.
45. WURZ, R. P. *Chem. Rev.* 2007, 5570.
46. Artículos de revisión a) MARUOKA, K. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, 2008, Wiley-VCH. b) Jew, S. S.; Park, H. G. *Chem. Commun.* 2009, 7090. b) GIACALONE, F.; GRUTTADURIA, M.; AGRIGENTO, P.; NOTO, R. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 2406.
47. HASHIMOTO, T.; MARUOKA, K. (2008) in: Maruoka K (ed) *Asymmetric phase transfer catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, p 1.
48. Artículo de revisión: PALOMO, C.; OIARBIDE, M.; LÓPEZ, R. *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 632.
49. a) CONNOR, S. *J. Chem. Eur. J.* 2006, 12, 5418. b) MARQUÉS-LÓPEZ, E.; HERRERA, R. P. *An. Quim.* 2009, 105, 5. c) TAKEMOTO, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 2010, 58, 593.
50. SCHENKER, S.; ZAMFIR, A.; FREUND, M.; TSOGOEVA, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2209.
51. CHAUHAN, P.; CHIMNI, S. S. *RSC Adv.* 2012, 2, 737.
52. a) TERADA, M. *Synthesis* 2010, 12, 1929. b) ZAMFIR, A.; SCHENKER, S.; FREUND, M.; TSOGOEVA, S. B. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 5262.
53. a) PIHKO, P. (Edts). *M. Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. 2009, 141-351. Publisher: Wiley-VCH Verlag GMBH&Co. KGaA, Weinheim, Germany. b) CONNOR, S. J. *Synlett*, 2009, 3, 354, y referencias allí citadas. c) BENJAMIN, L.; MARUOKA, K. (Edts). *Science of Synthesis*,

- Asymmetric Organocatalysis. 2012. Capítulo 2. Publisher: Georg Thime Verlag, Stuttgart, Germany.
54. Artículo de revisión: ALEMÁN, J.; PARRA, A.; JIANG, H.; JØRGENSEN, K. A. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 6890.
55. LEOW, D.; TAN, C. H. *Chem. Asian J.* 2009, 4, 488.
56. JACQUES, J.; FOUQUEY, C. *Org. Synth.* 1989, 67, 1.
57. a) AKIYAMA, T.; ITOH, J.; YOKOTA, K.; FUCHIBE, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1566.
b) URAGUCHI, D.; TERADA, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5356.
58. TERADA, M. *Synthesis* 2010, 12, 1929.
59. Para una revisión sobre la selectividad en complejos supramoleculares tipo “host-guest”, véase: SCHNEIDER, H.-J.; YATSIMIRSKY, A. K. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 263.
60. Artículos de revisión: a) SHIBASAKI, M.; MATSUNAGA, S.; KUMAGAI, N. *Synlett.* 2008, 1583. b) CONNOR, S. *J. Chem. Commun.* 2008, 2499. c) ZHANG, Z. G.; SCHREINER, P. R. *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 1187. d) BRIERE, J.-F.; OUDEYER, S.; DALLA, V.; LEVACHER, V. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 1696.
61. SHIBASAKI, M.; MATSUNAGA, S. *Chem. Soc. Rev.* 2006, 35, 269.
62. HANDA, S.; GNANADESIKAN, V.; MATSUNAGA, S.; SHIBASAKI, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4925.
63. SOHTOME, Y.; NAGASAWA, K. *Synlett* 2010, 1.
64. Para modelos de activación análogos pero hetero-funcionales, ver por ejemplo, guanidinio-tiourea: a) SOHTOME, Y.; HASHIMOTO, Y.; NAGASAWA, K. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1643.
b) SOHTOME, Y.; TAKEMURA, N.; IGUCHI, T.; HASHIMOTO, Y.; NAGASAWA, K. *Synlett* 2006, 144. c) SOHTOME, Y.; HASHIMOTO, Y.; NAGASAWA, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2894.
d) SOHTOME, Y.; TAKEMURA, N.; TAKADA, K.; TAKAGI, R.; IGUCHI, T. NAGASAWA, K. *Chem. Asian J.* 2007, 2, 1150. e) TAKADA, K.; TAKEMURA, N.; CHO, K.; SOHTOME, Y.; NAGASAWA, K. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1623.
65. BREHME, R.; NIKOLAJEWSKI, H.E. *Tetrahedron* 1969, 1159; BREHME, R.; NIKOLAJEWSKI, H. E. *Tetrahedron Lett.* 1982, 1131; BREHME, R.; RECK, G.; SCHULZ, B.; REDEGLIA, R. *Synthesis* 2003, 1620.
66. Artículos de revisión: LASSALETTE, J.M.; FERNÁNDEZ, R. *SYNLETT* 2000, 1228; BREHME, R.; ENDERS, D.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTE, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5629.
67. FERNÁNDEZ, R.; GASCH, C.; LASSALETTE, J.M.; LLERA, J.M.; VÁZQUEZ, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 141.
68. a) Nitroalquenos: LASSALETTE, J.M.; FERNÁNDEZ, R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3691; FERNÁNDEZ, R.; GASCH, C.; LASSALETTE, J.M.; LLERA, J.M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 471; ENDERS, D.; SYRIG, R.; RAABE, G.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTE, J.M.; LLERA, J.M. *Synthesis* 1996, 48; FERNÁNDEZ, R.; GASCH, C.; LASSALETTE, J.M.; LLERA, J.M. *Synthesis* 1996, 627; LASSALETTE, J.M.; FERNÁNDEZ, R.; GASCH, C.; VÁZQUEZ, J. *Tetrahedron* 1996, 52, 9143. b) Enonas conjugadas: LASSALETTE, J.M.; FERNÁNDEZ, R.; MARTÍN-ZAMORA, E.; DÍEZ, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 7002; DÍEZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; GASCH, C.; LASSALETTE, J.M.; LLERA, J.M.; MARTÍN-ZAMORA, E.; VÁZQUEZ, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5144. c) LACTONAS: ENDERS, D.; VÁZQUEZ, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1999, 701; ENDERS, D.; VÁZQUEZ, J. *Synlett* 1999, 629; ENDERS, D.; VÁZQUEZ, J.; RAABE, G. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 893. d) Alquilidén malonatos: VÁZQUEZ, J.; PRIETO, A.; FERNÁNDEZ, R.; ENDERS, D.; LASSALETTE, J. M. *Chem. Commun.* 2002, 498; LASSALETTE, J. M.; VÁZQUEZ, J.; PRIETO, A.; FERNÁNDEZ, R.; RAABE, G.; ENDERS, D. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2698. e) Compuestos carbonílicos α,β -insaturados doblemente activados: VÁZQUEZ, J.; CRISTEA, E.; DÍEZ, E.; LASSALETTE, J.M.; PRIETO, A.; FERNÁNDEZ, R. *Tetrahedron* 2005, 61, 4115.

69. a) α -Alcoxi y α -amino aldehidos: LASSALETTA, J.M.; FERNÁNDEZ, R.; MARTÍN, E.; PAREJA, M. C. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5787. b) Trifluorometilcetonas: FERNÁNDEZ, R.; MARTÍN-ZAMORA, E.; PAREJA, C.; VÁZQUEZ, J.; DÍEZ, E.; MONGE, A.; LASSALETTA, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 3428; PAREJA, C.; MARTÍN-ZAMORA, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J.M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8846; FERNÁNDEZ, R.; MARTÍN-ZAMORA, E.; PAREJA, C.; LASSALETTA, J. M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5201. c) Aldehídos: FERNÁNDEZ, R.; MARTÍN-ZAMORA, E.; PAREJA, C.; MARTÍN, J.; LASSALETTA, J. M. *Synlett* 2001, 1158.
70. FERNÁNDEZ, R.; FERRETE, A.; LASSALETTA, J.M.; LLERA, J.M.; MONGE, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2893; FERNÁNDEZ, R.; FERRETE, A.; LASSALETTA, J. M.; LLERA, J. M.; MARTÍN-ZAMORA, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 831; DÍEZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; MARTÍN-ZAMORA, E.; LASSALETTA, J. M. *Org. Lett.* 2004, 6, 2749; FERRETE, A.; LLERA, J. M.; MUÑOZ, J. M.; PAPPALARDO, R. R.; MARTÍN-ZAMORA, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 6111; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; MARTÍN-ZAMORA, E.; DÍEZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2960.
71. FERNÁNDEZ, R.; FERRETE, A.; LLERA, J. M.; MAGRIZ, A.; MARTÍN, E.; DÍEZ, E.; LASSALETTA, J. M. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 737.
72. DÍEZ, E.; PRIETO, A.; SIMON, M.; VÁZQUEZ, J.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Synthesis* 2006, 540.
73. ROS, A.; DÍEZ, E.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; MARTÍN-ZAMORA, E.; VÁZQUEZ, J.; IGLESIAS-SIGÜENZA, J.; PAPPALARDO, R. R.; ÁLVAREZ, E.; LASSALETTA, J. M.; FERNÁNDEZ, R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 998.
74. ROS, A.; ÁLVAREZ, E.; DIETRICH, H.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Synlett* 2005, 2899.
75. ROS, A.; MAGRIZ, A.; DIETRICH, H.; FERNÁNDEZ, R.; ÁLVAREZ, E.; LASSALETTA, J. M. *Org. Lett.* 2006, 127.
76. ROS, A.; MAGRIZ, A.; DIETRICH, H.; FORD, M.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1917.
77. FERNÁNDEZ, R.; ROS, A.; MAGRIZ, A.; DIETRICH, H.; LASSALETTA, J. M. *Tetrahedron* 2007, 63, 6755; ROS, A.; MAGRIZ, A.; DIETRICH, H.; LASSALETTA, J. M.; FERNÁNDEZ, R. *Tetrahedron* 2007, 63, 7532.
78. BERNAL, P.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Chem. Eur. J.* 2010, 7714.
79. ALCARAZO, M.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J.M. *Chem. Commun.* 2004, 298.
80. BERMEJO, A.; ROS, A.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15798.
81. ROS, A.; ESTEPA, B.; BERMEJO, A.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 4740.
82. Artículos de revisión recientes: Cazin, C. S. *J. Dalton Trans.* 2013, 42, 7254; BUGAUT, X.; GLORIUS, F. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 3511; BOURISSOU, D.; GUERRET, O.; GABLAÏ, F. P.; BERTRAND, G. *Chem. Rev.* 2000, 100, 39; HERRMANN, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2002, 41, 1290.
83. Artículo de revisión: ENDERS, D.; NIEMEIER, O.; HENSELER, A. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5606. BUGAUT, X.; GLORIUS, F. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 3511.
84. Artículos de revisión: DOUGLAS, J.; CHURCHILL, G.; SMITH, A. D. *Synthesis* 2012, 44, 2295; KUMAR, A.; GHOSH, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012, 3955; GADE, L.H.; BELLEMIN-LAPONNAZ, S. *Top. Organomet. Chem.* 2007, 21, 117; b) PERRY, M. C.; BURGESS, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 951.
85. ROS, A.; MONGE, D.; ALCARAZO, M.; ÁLVAREZ, E.; LASSALETTA, J. M.; FERNÁNDEZ, R. *Organometallics* 2006, 25, 6039.

86. ALCARAZO, M.; ROSEBLADE, S. J.; ALONSO, E.; FERNÁNDEZ, R.; ÁLVAREZ, E.; LAHOZ, F. J.; LASSALETTA, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13242.
87. ALCARAZO, M.; FERNÁNDEZ, R.; ÁLVAREZ, E.; LASSALETTA, J. M. *J. Organomet. Chem.* 2005, 690, 5979.
88. ROS, A.; ALCARAZO, M.; IGLESIAS-SIGÜENZA J.; DÍEZ, E.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Organometallics* 2008, 27, 4555.
89. ALCARAZO, M.; ROSEBLADE, S. J.; COWLEY, A. R.; FERNÁNDEZ, R.; BROWN, J. M.; LASSALETTA, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3290.
90. MAGRIZ, A.; GÓMEZ-BUJEDO, S.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Organometallics* 2010, 29, 5941.
91. GÓMEZ-BUJEDO, S.; ALCARAZO, M.; PICHON, C.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Chem. Commun.* 2007, 1180.
92. ROS, A.; ALCARAZO, M.; MONGE, D.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, 21, 1557.
93. ROSEBLADE, D. J.; ROS, A.; MONGE, D.; ALCARAZO, M.; ÁLVAREZ, E.; LASSALETTA, J. M.; FERNÁNDEZ, R. *Organometallics* 2007, 26, 2570.
94. IGLESIAS-SIGÜENZA, J.; ROS, A.; DÍEZ, E.; MAGRIZ, A.; VÁZQUEZ, A.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Dalton Trans.* 2009, 8485.
95. Ligandos derivados de del 1,1'-binaftaleno con un grupo fosfina en la posición 2 y otro grupo X en la posición 2'.
96. IGLESIAS-SIGÜENZA, J.; ROS, A.; DÍEZ, E.; ÁLVAREZ, E.; ALCARAZO, M.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Dalton Trans.* 2009, 7113.
97. FRANCOS, J.; GRANDE-CARMONA, F.; FAUSTINO, H.; IGLESIAS-SIGÜENZA, J.; DIEZ, E.; ALONSO, I.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J.M.; LOPEZ, F.; MASCAREÑAS, J.L.E. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 14322.
98. MONGE, D.; MARTÍN-ZAMORA, E.; VÁZQUEZ, J.; ALCARAZO, M.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Org. Lett.* 2007, 9, 2867.
99. HERRERA, R. P.; MONGE, D.; MARTÍN-ZAMORA, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J.M. *Org. Lett.* 2007, 9, 3303.
100. PETTERSEN, D.; HERRERA, R. P.; BERNARDI, L.; FINI, F.; SGARZANI, V.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M.; Ricci, A. *Synlett* 2006, 239.
101. BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; BOTTARO, J. C.; JAIN, A. U.; KOLHE, J. N.; PERRY, M. W. D.; NEWINGTON, I. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1095; BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; JAIN, A. U.; KOLHE, J. N.; PERRY, M. W. D. *Tetrahedron* 1986, 42, 4247; SNIDER, B. B.; CONN, R. S. E.; Sealfon, S. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 218.
102. LYUBCHANSKAYA, V. M.; ALEKSEEVA, L. M.; GRANIK, V. G. *Tetrahedron* 1997, 53, 15005; TAKEMIYA, A.; HARTWIG, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14800.
103. MONGE, D.; DAZA, S.; BERNAL, P.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 326.
104. CRESPO-PEÑA, A.; MARTÍN-ZAMORA, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Chem. Asian. J.* 2011, 2287.
105. CRESPO-PEÑA, A.; MONGE DAVID, D.; MARTÍN-ZAMORA, E.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 12912.
106. MONGE, D.; CRESPO-PEÑA, A. M.; MARTÍN-ZAMORA, E.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 8421.
107. ROS, A.; ESTEPA, B.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, R.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 11724.
108. PAIS, V. F.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M.; ROS, A.; PISCHEL, U.; EL SHESHTAWY, H. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 6650.

109. PAIS, V. F.; LINEROS, M.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, R.; EL SHESHTAWY, H.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M.; ROS, A.; PISCHEL, U. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 7949.
110. V. F. PAIS, J. M. LASSALETTA, R. FERNÁNDEZ, H. S. El-Sheshtawy, A. Ros, U. Pischel *Chem. Eur. J.* 2014, 7638.
111. ROS, A.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, R.; ESTEPA, B.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 4573.
112. LÓPEZ-RODRÍGUEZ, R.; ROS, A.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 9915.
113. A. ROS, B. ESTEPA, P. RAMÍREZ-LÓPEZ, E. ÁLVAREZ, R. FERNÁNDEZ, J. M. LASSALETTA, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 43,3229.

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL EXCMO. SR. D. ERNESTO CARMONA GUZMÁN

*Académico Numerario,
en contestación al leído por la
Ilma. Sra. Dña. Rosario Fernández Fernández,
en el Acto de su recepción como Académica Numeraria,
celebrado el día 28 de abril de 2014.*

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia. Excelentísimos señores académicos y autoridades universitarias. Queridos compañeros y amigos. Señoras y Señores:

Se da la curiosa circunstancia de que transcurridos casi siete años de mi propia toma de posesión como Académico de número, tanto de esta Real Academia de Ciencias de Sevilla como de la nacional Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, tuve hace tan sólo unos días, y tengo hoy, el honor de dar la bienvenida en nombre de mis compañeros de estas Academias a muy distinguidas colegas y estimadas amigas. En este acto que hoy celebramos, la Dra. Rosario Fernández Fernández se convertirá en la primera mujer académica de la Real Academia de Ciencias de Sevilla, y en el acontecido el pasado 29 de enero en Madrid la Dra. Carmen Nájera Domingo tomó posesión de la medalla número cincuenta y tres, para ser la primera representante femenina de la Sección de Física y Química de la Academia nacional. Las dos son personas leales, admirables científicas de prestigio internacional y trabajadoras incansables, con un firme e irrenunciable compromiso por el desempeño de una sobresaliente vida académica y, con ella, por el desarrollo de una investigación de calidad, en las fronteras del conocimiento actual. Las coincidencias no terminan aquí puesto que tanto Rosario como Carmen, amigas de muchos años, se han especializado en el área de la Química Orgánica, y dentro de ella en Catálisis Asimétrica.

Quiero comenzar mi loa académica a la profesora Rosario Fernández agradeciendo a esta Academia y a su presidente, el Profesor José Luis de Justo, que hayan delegado en mi persona la labor de resumir su historial y méritos científicos. Llega la Dra. Fernández con un excelente bagaje investigador y una muy destacada carrera docente para completar la contribución a la Academia de su sección de Química, huérfana del área de Química Orgánica desde el fallecimiento de nuestro muy querido y respetado compañero, el Profesor Antonio Gómez Sánchez. Tanto por razones científicas, como personales a él le hubiera correspondido de pleno derecho este discurso de contestación, en calidad de Académico fundador, de químico orgánico de renombre internacional y, por si todo ello no fuera suficiente, de mentor de nuestra nueva académica. Como ya hizo la Profesora Fernández, rindo a D. Antonio sincero homenaje y dejo constancia del respeto y el afecto que siempre le profesé.

Breve historial académico

La Dra. Fernández es sevillana de nacimiento y se licenció y doctoró en nuestra Universidad, en Ciencias Químicas, en su área de Química Orgánica, en 1980 y 1985, respectivamente. Sus primeros trabajos de investigación, que sirvieron de base a sus Tesis de Licenciatura y de Doctorado, se enmarcaron en la química de los carbohidratos, o azúcares, como parte de los proyectos de investigación que en aquellos años dirigía el profesor Gómez Sánchez, y tenían como objetivo la síntesis a partir de diferentes compuestos nitrados de diversas moléculas heterocíclicas de interés fundamental o aplicado. Ya desde estos comienzos se puso de manifiesto el interés de la joven investigadora por los aspectos estereoquímicos y mecanicistas de las reacciones orgánicas, que han sido, de hecho, una constante preocupación a lo largo de su carrera, acrecentándose con el paso de los años hasta constituirse en parte distintiva, esencial, de su brillante quehacer investigador. Los primeros se refieren a la distribución en el espacio de los átomos que constituyen la estructura molecular, conocimiento siempre de importancia capital en química, que adquiere especial relevancia en las moléculas quirales, como ha señalado en repetidas ocasiones la nueva académica. Y en cuanto a los segundos, el conocimiento del mecanismo de las reacciones químicas, es decir, de la secuencia precisa de etapas que permiten la transformación de los reaccionantes en los productos, resulta indispensable para la propia comprensión del proceso y para su mejora y optimización, bien con fines fundamentales, o prácticos. Al finalizar su tesis Doctoral, Rosario Fernández decidió completar su formación académica con una estancia posdoctoral que realizó entre 1986 y 1987 en la Universidad de Paris-Sud, bajo la supervisión de los profesores S. David y C. Augé, investigadores de prestigio internacional en el campo de la química de carbohidratos.

Tras este período en el extranjero regresó a España en 1987, se reincorporó al departamento de Química Orgánica de nuestra Facultad, y en él ha desarrollado su carrera científica, junto a sus más estrechos colaboradores, de entre quienes quisiera destacar al Dr. José M. Lassaleta Simón, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, estimado amigo y compañero en el Instituto de Investigaciones Químicas, brillante investigador, y además de todo ello esposo de la profesora Fernández, como ella les hizo saber en la primera parte de este acto. En este departamento, que dirige desde noviembre de 2011, obtuvo en 1987 plaza de Profesora Titular, y en 2008 de Catedrática de Química Orgánica.

Aunque durante los primeros años de su carrera mantuvo la colaboración científica con su mentor D. Antonio Gómez Sánchez hasta que éste alcanzó la edad de jubilación, la Dra. Fernández imprimió desde el inicio a su quehacer investigador una marcada orientación hacia el desarrollo de inéditas metodologías que permitieran la síntesis estereoselectiva de nuevas moléculas orgánicas, muchas de ellas de interés biológico, como discutiré con mayor detalle en los próximos minutos, mediante la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Debo señalar que la generación de estos enlaces es, y ha sido siempre, un objetivo fundamental de la síntesis orgánica, y que el desarrollo de nuevas metodologías resulta crucial para satisfacer las necesidades de nuestra sociedad

moderna. El ensamblaje de átomos de carbono para producir estructuras complejas fué un requisito indispensable para la síntesis de las moléculas prebióticas y por tanto para el desarrollo de la vida. En nuestros tiempo, la sociedad demanda nuevos medicamentos que sean eficaces para la cura de terribles enfermedades como el cáncer, o para paliar los efectos devastadores que los más temibles virus pueden ejercer en nuestro organismo. Por su parte, la industria electrónica busca con insistencia sustancias que puedan emitir luz con muy bajo consumo de energía, y en fin la agroquímica requiere de insecticidas, fungicidas y otras moléculas capaces de proteger las cosechas y de favorecer su desarrollo sin daño del medio ambiente. En todas estas áreas se necesitan procedimientos innovadores que se traduzcan en la formación de enlaces entre átomos de carbono, a ser posible mediante procesos catalíticos sostenibles, que sean, en consecuencia, de bajo costo económico, usen como materiales de partida sustancias químicas naturales, produzcan escasos residuos, resulten inocuos tanto para el ser humano como para la naturaleza, y originen las sustancias deseadas con elevados rendimientos. En este importantísimo campo de trabajo, distinguido en cinco ocasiones (dos de ellas en el pasado decenio) por la *Royal Swedish Academy of Sciences* con el Premio Nobel de Química (la reacción de Grignard en 1912; la de Diels-Alder en 1950; la reacción de Wittig en 1979; la metátesis de olefinas desarrollada por Chauvin, Grubbs y Schrock, en 2005; y las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en 2010, en las personas de Heck, Negishi y Suzuki), desarrolla su investigación científica el grupo de la nueva académica, investigación, que requiere además como metodología habitual la aplicación de la catálisis asimétrica, es decir la generación catalítica de moléculas quirales en forma de sólo uno de los dos enantiómeros, metodología asimismo de gran trascendencia en síntesis química como se reconoció con la concesión del premio Nobel de Química de 2001 a tres de los más destacados investigadores en este campo, los profesores Knowles, Noyori y Sharpless.

De forma ininterrumpida desde 1991 hasta el presente, Rosario Fernández ha sido la investigadora responsable de numerosos proyectos de investigación, para cuya obtención ha competido con éxito tanto en convocatorias regionales, como nacionales y de la Unión Europea. En 1997 creó como investigadora responsable el Grupo de Investigación FQM-263 del Plan Andaluz de Investigación. Durante esta extensa carrera investigadora ha dirigido diecinueve Tesis Doctorales, ha impartido de modo regular conferencias en congresos nacionales e internacionales de su especialidad, ha licenciado cuatro patentes y ha publicado alrededor de ochenta y cinco artículos científicos, la mayoría de ellos en revistas internacionales de gran prestigio y difusión. En el plano académico, y en lo que se refiere a labores de gestión docente e investigadora, quisiera destacar que además de su actuación como Directora del Departamento de Química Orgánica, a la que ya he hecho referencia, la profesora Fernández es miembro de la Comisión de Investigación de la Universidad de Sevilla, fue durante tres años (2008-2011) adjunta de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) en el área de Química, y es desde 2011 Coordinadora del área de Química de la Agencia andaluza de evaluación de la calidad y acreditación universitaria (AGAE).

EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO DE LA PROFESORA ROSARIO FERNÁNDEZ

El primer proyecto de investigación del que fué responsable la Dra. Rosario Fernández proponía el uso de diversas *dialquilhidrazonas del formaldehído como equivalentes sintéticos del anión formilo para la síntesis estereoselectiva de carbohidratos y productos naturales*, y fue financiado por la CAICYT con cinco millones de pesetas para el período 1992 a 1995. A él siguieron otros dos para los trienios siguientes, basados en metodologías similares, aunque cada vez más avanzadas. En estos primeros trabajos, el grupo de R. Fernández hizo uso de la quiralidad de algunos azúcares para preparar inductores quirales capaces de transmitir la información quiral durante el proceso de formación estereoselectiva de enlaces carbono-carbono, y extendió estos resultados al empleo de novedosos auxiliares quirales presentes en el fragmento amínico de las dialquilhidrazonas del formaldehído. De forma racional, empleando hidrazonas derivadas de hidrazinas enantiopuras, se consiguieron auxiliares quirales muy eficaces para la formación de distintos electrófilos, como aceptores de Michael y compuestos carbonílicos de diferentes características. Pero además de la reactividad nucleófila, se aprovechó también la electrofilia de estas dialquilhidrazonas, y se desarrolló un nuevo procedimiento de síntesis enantioselectiva de β -lactamas, mediante reacciones de cicloadición [2+2] entre las dialquilhidrazonas y las α -alcoxi- y α -amino-cetenas. Fueron resultados de gran importancia, que representaron una evidente mejora de los métodos de síntesis entonces existentes y se publicaron en revistas como *Angewandte Chemie*, *Organic Letters* o *Chemistry: A European Journal*, de gran prestigio y difusión en el mundo de la Química. A partir de las β -lactamas, constituyentes esenciales de antibióticos de gran eficacia, se generaron las correspondientes *isoserinas*, es decir, β -aminoácidos que presentan un grupo oxhidrilo, -OH, en la posición adyacente (α) al grupo ácido carboxílico, y entre ellas la *fenilisoserina*, componente de la cadena lateral del *taxol*, y la *norestatina*, presente en algunos agentes inhibidores biológicos y antitumorales.

Aunque estas investigaciones continuaron durante los primeros años 2000, algunas de ellas en colaboración con la empresa Bayer CropScience encaminadas a la producción de ácidos del tipo dihidroisoxazol carboxílicos, el cambio de siglo fue aprovechado por el grupo de la profesora Fernández para introducir importantes innovaciones en sus líneas de investigación, y entrar de lleno en el campo de la catálisis asimétrica (cuya importancia había sido reconocida, como ya se ha dicho, con el premio Nobel de Química de 2001). De forma gradual, a lo largo de la última década el grupo se ha centrado tanto en el diseño y la evaluación de nuevos ligandos quirales y de los complejos metálicos catalizadores derivados de ellos, como en el desarrollo de nuevos procesos enantioselectivos. La amplia experiencia del grupo sobre la estructura y reactividad de las hidrazonas llevó de manera natural al uso de estas moléculas como ligandos nitrogenados bidentados en complejos de metales de transición como el cobre o el paladio. En el primer caso se estudiaron reacciones de Diels-Alder enantioselectivas, que mostraron excelentes excesos enantioméricos gracias a un inteligente diseño de los ligandos a los que incorporó grupos dialquilamino con simetría binaria, a fin de evitar la pérdida del en-

torno quiral por el simple giro alrededor de los enlaces N-N. En cambio, los complejos de Pd(II) se utilizaron como precursores catalíticos para efectuar la síntesis de diversos biarilos quirales mediante reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura, asimismo con elevada enantioselectividad. En una modificación muy reciente, el grupo ha empleado ligandos de tipo fosfino-hidrazona quirales, cambiando así el entorno de coordinación nitrógeno-nitrógeno del metal por otro fósforo-nitrógeno de mayor capacidad donadora de densidad electrónica, lo que se ha traducido en enantioselectividades muy elevadas, incluso con moléculas reaccionantes de baja densidad electrónica.

En el capítulo de nuevos ligandos quirales merecen una mención especial las excelentes contribuciones que el grupo de la profesora Fernández ha realizado a la síntesis de los denominados carbenos N-heterocíclicos, que en adelante designaré con el acrónimo NHC por sus iniciales en la lengua inglesa. Se trata de una importantísima familia de ligandos, de innumerables aplicaciones en catálisis, que durante los últimos diez o quince años ha acaparado la atención de numerosos equipos de investigadores de gran prestigio internacional. El grupo de la nueva académica ha creado innovadoras e inteligentes estrategias para introducir quiralidad en estos ligandos, y a través de ellos en sus complejos con metales de las series de transición, y ha elaborado además inusuales estructuras, entre las que destacan: (i) las que contienen un anillo de piridina (u otro heterociclo aromático) condensado con el de imidazol; (ii) ligandos heterobidentados, carbono-azufre, mediante la introducción en la molécula NHC de una cadena lateral portadora de un tioéter adyacente a un centro estereogénico; (iii) ligandos tridentados, azufre-carbono-azufre, con simetría binaria; (iv) ligandos carbeno (NHC) heterobicíclicos, que combinan un átomo de carbono carbénico, excelente donador de densidad electrónica, con un sustituyente biarilo (condensado al de imidazol) con quiralidad axial y configuración estable.

Los complejos de estos ligandos con diversos metales de transición que se han estudiado (rodio, iridio, paladio, plata y oro, principalmente) tienen características estructurales y electrónicas de gran interés, y en muchos casos notables propiedades catalíticas. Por ejemplo, los complejos de rodio con ligandos de tipo (ii) (es decir, los heterobidentados carbono-azufre), presentan buena actividad catalítica y enantioselectividad moderada en la hidrosililación de la acetofenona, mientras que los de plata con los ligandos de la clase (iii), es decir, los tridentados azufre-carbono-azufre, son muy efectivos en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de los iluros de azometino al acrilato de *t*-butilo, observación que representó la primera aplicación de complejos de plata con ligandos NHC en catálisis asimétrica.

Los ligandos heterobicíclicos que a la agrupación NHC añaden un sustituyente biarilo con quiralidad axial merecen una mención especial. En colaboración con el grupo del profesor Mascareñas de la Universidad de Santiago de Compostela, la Dra. Fernández y sus colaboradores han demostrado en tiempos recientes la catálisis mediante complejos de oro de la cicloadición enantioselectiva [4+2] de alenamidas y dienos para producir ciclohexenos que pueden contener hasta tres átomos de carbono quirales. Se trata de una aproximación simple desde el punto de vista práctico, y muy versátil, puesto que proporciona un acceso sencillo a una gran variedad de estructuras quirales derivadas del

ciclohexeno, que no resultan fáciles de preparar mediante otros procedimientos de síntesis. El éxito del nuevo método en lo que a la inducción de la quiralidad se refiere, radica en la singular estructura del ligando quiral, que contiene un anillo de triazol fusionado con una estructura aromática cíclica con quiralidad axial.

Para concluir este breve análisis de la actividad investigadora de la profesora Fernández, querría hacer referencia al desarrollo reciente en sus laboratorios de un nuevo proceso catalítico, la síntesis enantioselectiva de heterobiarilos de quiralidad axial, en especial de 2-arilpiridinas. Supone, una vez más, una importante innovación sintética que supera los inconvenientes del procedimiento en principio aplicable, a saber, el acoplamiento cruzado asimétrico mediante reacciones de tipo Heck, Negishi, Suzuki, o alguna de sus variantes. En una primera aproximación, que hace uso de complejos de iridio con ligandos bidentados nitrogenados de naturaleza piridinohidrazona, se ha conseguido la síntesis catalítica de diversos biarilos heteroquirales que encontrarían un elevado impedimento estérico para alcanzar una geometría plana, mediante una reacción de borilación promovida por un átomo de nitrógeno. En trabajos posteriores se han conseguido con buenos rendimientos productos de diborilación, asimismo mediante catálisis con iridio, y por acoplamientos posteriores de Suzuki-Miyaura catalizados por paladio, se han obtenido diferentes derivados de benzaldehído sustituidos de forma no simétrica en las posiciones 2 y 6 del anillo aromático. Una sencilla modificación del ligando bidentado, consistente en la introducción de un grupo dimetilamino en la posición 4 del anillo de piridina, que incrementa de forma significativa la basicidad de su átomo de nitrógeno, se tradujo en una notable mejora de la reactividad, manteniendo la selectividad en la posición *orto* del arilo. En una etapa subsiguiente, mediante una metodología similar a la antes descrita, se obtuvieron diversas moléculas derivadas del benzonitrilo, que son intermedios de síntesis de medicamentos de la familia del *Sartan*. En esta misma línea de trabajo, destaco antes de concluir esta glosa una, de nuevo inteligente y novedosa, contribución del grupo de Rosario Fernández a la síntesis catalítica asimétrica de heterobiarilos de quiralidad axial. El procedimiento consiste en la resolución de 2-arilpiridinas (e isoquinolinas) de configuración absoluta estable mediante una transformación asimétrica bajo control cinético-dinámico de una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizada por paladio, que fue publicado por los autores el pasado mes de octubre en la revista *Journal of the American Chemical Society*, una de las revistas químicas de mayor prestigio internacional, que ha acogido en la última década importantes contribuciones del grupo de Rosario Fernández.

El sumario del trabajo de investigación de la profesora Rosario Fernández que acabo de presentar pone de manifiesto la importancia que la síntesis química orgánica, de forma general, y en particular la síntesis asimétrica, han tenido en el desarrollo de las Ciencias Químicas a lo largo de su historia. El concepto de quiralidad, cuya trascendencia en química se ve solo superada por su carácter condicionante y determinante de la vida, constituye uno de los pilares sobre los que se asienta la química moderna. Quisiera por ello concluir mi discurso de bienvenida a la profesora Rosario Fernández a esta Real Academia de Ciencias de Sevilla con unas breves reflexiones que complementen el detallado análisis que nuestra nueva académica ha efectuado en su espléndido discurso de

recepción, y destaquen la extraordinaria importancia que los complejos de los metales de transición han tenido en el desarrollo de la Catálisis Asimétrica, muy probablemente una de las áreas más importantes de la Química Orgánica en nuestros días.

SÍNTESIS ASIMÉTRICA. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

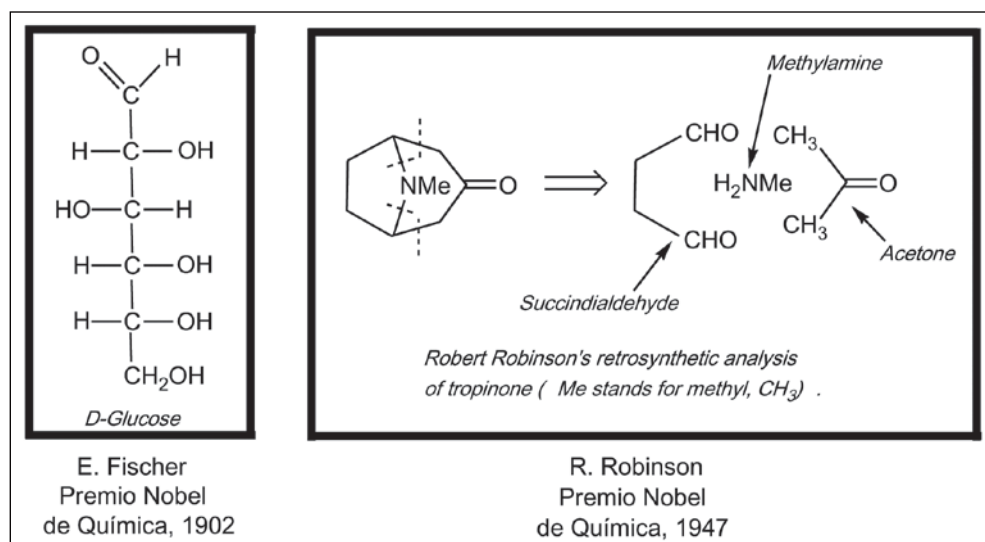
Dice Roald Hoffmann, Premio Nobel de Química en 1981:

*“Chemistry is the science of molecules..... Chemists make molecules..... they study the properties of these molecules; they analyse, they form theories as to why molecules are stable,
But at the heart of their science is the molecule that is made”.*

Nos dice Hoffmann, en definitiva, que la Química es la ciencia que estudia las moléculas y sus combinaciones, y que su corazón, su núcleo central y motor de su desarrollo, es la *síntesis química* [1].

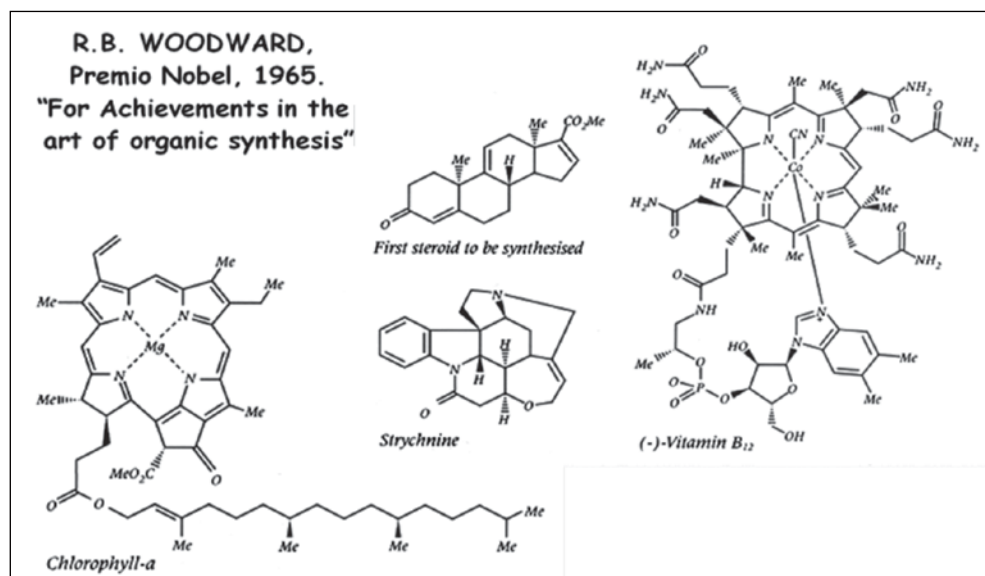
La síntesis química experimentó un importante progreso a comienzos del siglo XX gracias a las contribuciones de los grandes químicos orgánicos de la época [2], entre quienes destacan H. Emil Fischer en Alemania y Robert Robinson en Inglaterra. De las numerosas aportaciones del primero, Premio Nobel de Química en 1902, sobresale (Figura 1) la síntesis de la *D*-glucosa y la determinación de su estructura, mientras que entre las del segundo, Premio Nobel en 1947, se cuentan la preparación de diversos productos naturales, entre ellos la del alcaloide tropinona, mediante una aproximación metodológica que constituyó la base de lo que muchos años después E.J. Corey (Pre-

FIGURA 1



mio Nobel de Química en 1990) llamó *análisis retrosintético*. Robinson realizó además contribuciones muy importantes en la producción de las penicilinas sintéticas y también en el desarrollo de la denominada Química Física Orgánica. El conocimiento del mecanismo de las reacciones orgánicas que derivó de estos trabajos, y el de los principios físico-químicos que condicionan la reactividad de las moléculas, permitieron el desarrollo de la denominada síntesis total de sustancias naturales de gran complejidad estructural, área en la que destacó sobremanera R.B. Woodward, Premio Nobel de Química en 1965 por “*Achievements in the art of organic synthesis*”. De los extraordinarios logros de Woodward, uno de los grandes químicos de todos los tiempos, merecen destacarse, entre otros, la síntesis del esteroide estricnina, la del importantísimo pigmento clorofila y la de la vitamina B₁₂, esta última en colaboración con A. Eschenmoser (Figura 2).

FIGURA 2

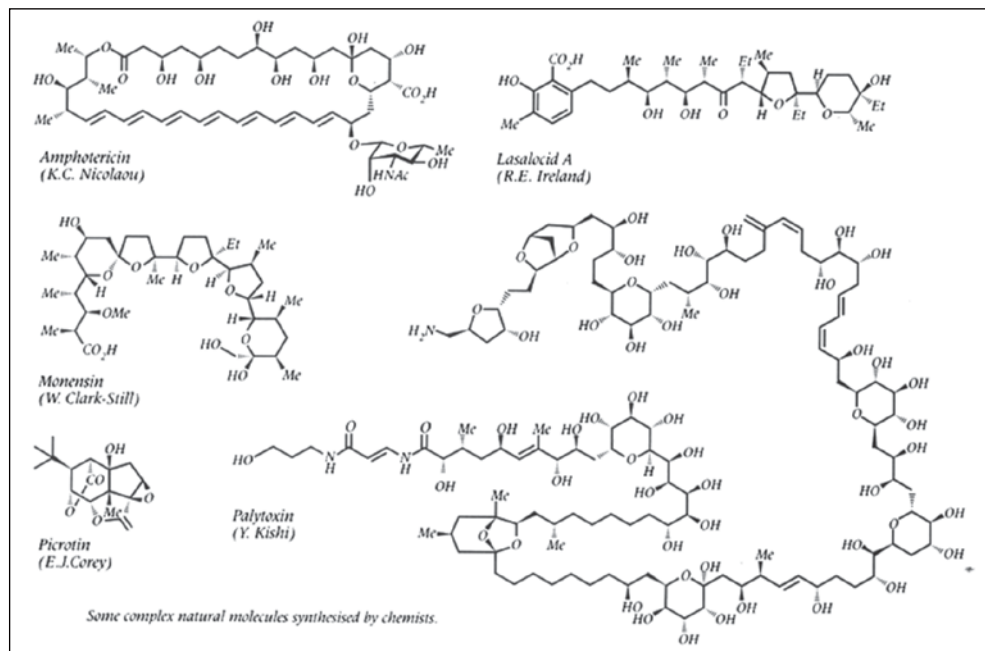


Al analizar la síntesis química orgánica resulta ineludible hacer referencia a la estereoquímica de las moléculas, es decir, a la distribución espacial de sus átomos, propiedad que, aunque siempre importante, resulta de especial y obligada consideración si las moléculas son quirales. Como la Dra. Fernández ha señalado, la quiralidad es un concepto que afecta a moléculas idénticas desde el punto de vista constitucional, pero en las que la distribución espacial de sus átomos determina la existencia de dos estructuras, imagen especular una de la otra que no pueden, sin embargo, superponerse. Las dos formas, denominadas enantiómeros, tienen idénticas propiedades físicas y químicas, y se diferencian solo en su interacción con otras moléculas quirales, o medios asimismo quirales. Así sucede por ejemplo con la luz polarizada en un plano. Uno de los enantió-

meros desvía el plano de polarización hacia la derecha y el otro hacia la izquierda en idéntica magnitud, en el también ya citado fenómeno de la actividad óptica.

Como la síntesis convencional de una molécula quiral a partir de reaccionantes no quirales produce sus dos enantiómeros en la misma proporción, es decir, la mezcla racémica, en los inicios de la síntesis orgánica se procedía a su separación (resolución) por métodos químicos (con posterioridad también físico-químicos) que no procede discutir aquí. No se trataba sólo de una curiosidad científica, en sí misma de importancia suficiente, sino de una actuación impuesta por el hecho de que la vida es quiral y la mayoría de las moléculas simples, que al ensamblarse producen los polímeros biológicos esenciales para la vida, son quirales y se encuentran sólo como uno de los enantiómeros: por ejemplo *L*-aminoácidos y *D*-carbohidratos. Al ser la resolución un proceso laborioso e interesante, en general, sólo uno de los dos enantiómeros, en etapas posteriores se abordó la *síntesis asimétrica*, en la que una agrupación no quiral de una molécula se convierte en otra quiral, con predominio de uno de los dos estereoisómeros. El caso ideal es la producción de sólo uno de los enantiómeros en la síntesis enantioselectiva. Durante los años 1970-1990, algunos eminentes químicos orgánicos como E.J. Corey, Y. Kishi, R.E. Ireland, W. Clark-Still y K.C. Nicolau, entre otros, desarrollaron la síntesis enantioespecífica de productos naturales de gran complejidad (Figura 3) utilizando materiales de partida o intermedios auxiliares del llamado *fondo o depósito quiral* ("chiral pool"), es decir, sustancias comunes y abundantes que existen en la naturaleza en forma enantiopura (un solo enantiómero) [3-5].

FIGURA 3



CATÁLISIS ASIMÉTRICA

Aunque los métodos anteriores y otros similares, resultan todavía de gran utilidad, en las últimas décadas la Química ha desarrollado una nueva y conceptualmente muy atractiva metodología que imita la acción catalítica natural de las enzimas, la *catálisis asimétrica*, en la que en condiciones ideales, una molécula de uno de los dos enantiómeros de un catalizador quiral es capaz de generar cientos de miles o incluso millones, de moléculas de la sustancia quiral deseada en forma de sólo uno de sus enantiómeros, utilizando como reactivos moléculas que no son quirales (proquirales). Como la nueva académica señaló en su discurso, y de otro lado resulta evidente para todos nosotros, la vida ha elegido la asimetría, la quiralidad y ha seleccionado además a 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, en polímeros como las proteínas de intrincables estructuras plegadas, han evolucionado hasta alcanzar la perfección en su actuación como catalizadores [6], 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 stereospecifity 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 sólo se alcanza con la homquiralidad.

La propia relevancia de estas consideraciones, junto con el deseo de los químicos de adentrarse en la naturaleza, desvelar sus secretos mejor guardados, y utilizar la información así conseguida en beneficio de la humanidad, han convertido a la Catálisis Asimétrica, como se indicó con anterioridad, en una de las áreas más atractivas de la Química Orgánica moderna, en sí misma un desafío intelectual de primera magnitud, que encuentra además importantísimas aplicaciones prácticas, en campos de tanta trascendencia social y económica como la producción de medicamentos, la de productos agrobiológicos para la protección de cosechas, la síntesis de nuevos materiales, o la de aromas, fragantes y otros productos de perfumería o cosmética, que en todos los casos poseen un muy alto valor añadido. El catalizador quiral es por lo general un complejo

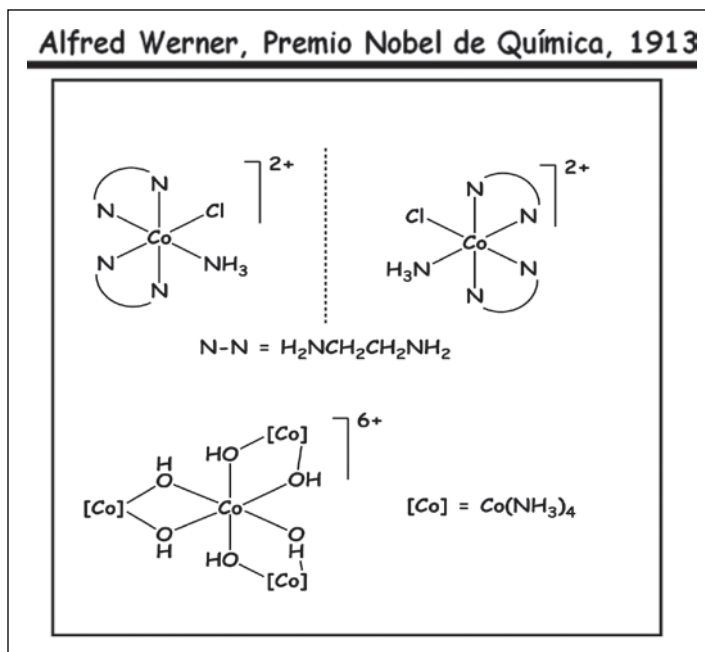
metálico, casi siempre de un metal de las series de transición, o series *d*, aunque en tiempos más recientes se han utilizado también moléculas orgánicas quirales en la llamada Organocatálisis Asimétrica. Dada la extraordinaria importancia de los primeros, permítaseme que, con la brevedad obligada, refiera su desarrollo histórico, puesto que constituye un excelente ejemplo ilustrativo tanto de la unidad de doctrina sobre la que se sustentan las Ciencias Químicas, como de lo artificial de su división en las áreas clásicas, *analítica, física, inorgánica y orgánica*.

Con excepción de algunos hallazgos aislados, la catálisis asimétrica mediante complejos de metales de transición comenzó a convertirse en una poderosa herramienta de síntesis en los primeros años de la década de 1970. Su rápido, espectacular desarrollo, fue posible gracias al progreso muchos decenios antes (última década del siglo XIX y primeras del XX) de un área muy diferente perteneciente a la Química Inorgánica, la Química de la Coordinación, que estudia entre otros tipos de sustancias los compuestos complejos de los metales de transición. A. Werner, otro de los grandes químicos de todos los tiempos, explicó las características estructurales de estas sustancias formulando la Teoría de la Coordinación, por la que fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1913.⁷ En el contexto de estos estudios que no procede discutir hoy, Werner demostró que la quiralidad es una propiedad intrínseca de simetría que afecta, entre otros objetos, a las moléculas cuyas estructuras no son superponibles con su imagen especular, con independencia de su naturaleza y constitución química. Estas moléculas carecen de ejes de rotación impropia, o ejes de rotación-reflexión, S_n , criterio que incluye a las que no poseen planos de reflexión ($\sigma = S_1$) ni centro de inversión ($i = S_2$). Predijo de este modo que un complejo de composición *cis*-[M(en)₂(X)(Y)], conteniendo dos ligandos bidentados 1,2-etilendiamina, H₂NCH₂CH₂NH₂ (abreviado *en*) debería existir en dos formas enantiómeras, y en 1911 resolvió los complejos *cis*-[Co(en)₂(NH₃)X]X₂ (X = Cl, Br), aislando en cada caso los dos enantiómeros (Figura 4).

Para comprender el tremendo impacto que esta contribución tuvo en aquellos tiempos en la comunidad química, es preciso recordar que desde los trabajos fundamentales de le Bel y van't Hoff en 1874 sobre la geometría tetraédrica del átomo de carbono y la posible quiralidad de muchas moléculas de las que este elemento forma parte, se aceptaba como principio axiomático, probablemente como reminiscencia cultural de la teoría vitalista, que la actividad óptica existía únicamente en los compuestos orgánicos. La asimetría del átomo de cobalto en los complejos anteriores se debe a la distribución espacial pseudo octaédrica de sus ligandos, dos de ellos de naturaleza orgánica (en = H₂NCH₂CH₂NH₂). Para evitar cualquier propuesta poco racional de los detractores de su teoría de asociar la quiralidad del complejo a estos ligandos orgánicos, Werner preparó y resolvió un complejo quiral, también de cobalto, enteramente *inorgánico*, la especie [*cis*-{(NH₃)₄Co(OH)₂}₃Co]⁶⁺ en la que las tres unidades complejas {*cis*-(NH₃)₄Co(OH)₂} se comportan como ligandos bidentados frente al átomo metálico central. (Figura 4) [7-8].

El conocimiento científico proporcionado por la Teoría de la Coordinación y por los estudios posteriores en este campo permitió que a comienzos de los años 1950 la química molecular de los metales de transición se desarrollara de forma extraordinaria gracias a los trabajos de E.O. Fischer y G. Wilkinson sobre los metalocenos (Premios Nobel

FIGURA 4



de Química en 1973), que dieron origen a un excepcional renacimiento de la Química Organometálica [9-11], una de las grandes áreas de trabajo de la Química de nuestros tiempos, de la que, de forma natural, surgió y creció la Catálisis Asimétrica.

En 1974, Knowles, en Monsanto, realizó una contribución fundamental con la síntesis a escala industrial de la *L*-dihidroxifenilalanina, un α -aminoácido poco común, más conocido como *L*-DOPA, de gran utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El trabajo de Knowles se basó en dos hallazgos previos esenciales. El primero fue el descubrimiento por Osborn y Wilkinson del poder catalítico del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ para la hidrogenación de olefinas en fase homogénea, en un proceso en el que la especie activa contiene dos ligandos PPh_3 . Y el segundo, la preparación por los grupos de Horner y Mislow de los primeros ligandos fosfina quirales, que fue seguida por la de difosfinas quelatantes por Kagan y el propio Knowles, quien en su síntesis de la *L*-DOPA utilizó la denominada (*R,R*)-DIPAMP, en el complejo $[\text{Rh}\{(\text{R,R})\text{-DIPAMP}\}(\text{cod})]\text{BF}_4$. La reacción, que transcurre con rendimiento cuantitativo y con un *ee* del 95%, (*ee* = exceso enantiomérico) se utiliza todavía en nuestros tiempos, y constituyó el primer proceso comercial en gran escala de síntesis asimétrica catalítica. Como la Dra. Fernández ha señalado en su discurso, los trabajos de Knowles y otros investigadores (en especial H. Kagan) en este campo tuvieron un gran impacto y causaron una auténtica explosión investigadora en las décadas siguientes. Como también ha explicado Rosario Fernández, destacan de manera especial las contribuciones de R. Noyori sobre reacciones de hidrogenación catalizada mediante complejos de Ru(II) con la difosfina

quiral BINAP, y los de K.B. Sharpless en el campo de las reacciones de oxidación catalítica asimétrica (epoxidación y dihidroxilación), con el empleo de catalizadores de titanio y de osmio, principalmente. Reiterando un comentario anterior, en 2001, la Royal Swedish Academy of Science les otorgó el Premio Nobel de Química por “*their development of catalytic asymmetric synthesis*”. Knowles y Noyori compartieron la mitad del premio por “*their work on chirally catalyzed hydrogenation reactions*” mientras que Sharpless recibió la otra mitad por “*his work on chirally catalyzed oxidation reactions*”.

Los años que han transcurrido desde la concesión de este Premio Nobel, no han hecho sino acrecentar la importancia de la Catálisis Asimétrica, hoy de tal magnitud que ningún comentario apreciativo que yo pudiera hacer, por muy vehemente y sesgado que les pareciera, sería en verdad exagerado. En los últimos años, a los procesos de hidrogenación y oxidación asimétricas reconocidos con el premio Nobel, se han unido nuevas metodologías, en especial, como ha discutido la Dra. Fernández por ser constituyente esencial de su labor investigadora, la catálisis enantioselectiva de procesos que conducen a la formación de enlaces carbono-carbono, carbono-nitrógeno, etc., mediante reacciones de acoplamiento cruzado inducidas por paladio, es decir, las variantes enantioselectivas de las reacciones de Heck, Negishi, Suzuki, Buchwald-Hartwig, etc.

En el epílogo de mi intervención, querría señalar que este acto de hoy honra con todo merecimiento a la profesora Rosario Fernández y a su grupo de trabajo. Al mismo tiempo enaltece a la Ciencia Química y a quienes en nuestra ciudad de Sevilla le han dedicado lo mejor de su vida profesional, desde el ámbito privado, en cualquiera de sus múltiples facetas, o desde los centros e instituciones públicas, tanto en el ejercicio de misiones docentes en todos los niveles de la enseñanza, como desde los centros de investigación. Es preciso recordar, y los químicos debemos hacerlo con el mayor orgullo, que la calidad de nuestras vidas como individuos, y como sociedad, la del medio ambiente y el espacio en el que vivimos, serían muy diferentes sin la excepcional y beneficiosa contribución de la Química. La sociedad debe conocer que no es la Química la que contamina el medio ambiente, sino su mala práctica, que casi siempre obedece a razones económicas y debe por tanto atribuirse a la avaricia, al egoísmo del ser humano, y a su despreocupación por la naturaleza y por sus propios semejantes. Y también debe la sociedad saber que nuestra vida sería muy diferente sin la actuación de la Química, que no podríamos vivir sin agua potable; sin alimentos tan seguros y duraderos como los actuales; sin los fertilizantes que permiten el desarrollo de la agricultura intensiva y que en última instancia son responsables de nuestra alimentación; sin los combustibles que proporcionan energía para calefacción, locomoción o para la producción industrial de infinidad de sustancias y materiales; sin los polímeros (plásticos) omnipresentes en nuestras vidas, y sobre todo sin los medicamentos que preservan nuestra salud y alivian nuestras dolencias. Todo lo anterior no es, claro está, fruto solo de la actuación de la Química, sino del desarrollo global de la Ciencia y la Técnica, al que no obstante, la Química ha efectuado una contribución esencial. Pero no termina aquí la misión de la Química actual, sino que trasciende mucho más allá, puesto que esta rama de la Ciencia tendrá durante este siglo una contribución fundamental a la resolución de muchos de

los retos actuales, como el de la energía, el de la fijación del nitrógeno atmosférico, la conversión del metano del gas natural en sustancias que la industria química utiliza en gran escala como materiales de partida, etc. Más aún, la Química, nexo natural de la Física y la Biología, efectuará una aportación decisiva a responder a la trascendente pregunta que hace unos setenta años se formuló el Premio Nobel de Física Erwin Schrödinger, *¿qué es la vida?*, y a entender cómo se produjo el tránsito desde la materia inerte, las moléculas prebióticas, a los primeros organismos vivos. Como ha argumentado en fechas recientes el insigne profesor Lehn,¹² Premio Nobel de Química en 1987 y Académico de Honor de nuestra Real Academia desde 2007, es misión de la Química construir este puente entre la Física y la Biología, entre las leyes del universo y su expresión específica en la vida que conocemos. Y lo hará mediante el discernimiento, la comprensión y la mejora de los procesos que en última instancia determinan la evolución de la materia, desde las sencillas moléculas hasta la extraordinaria complejidad del ser racional. Tal evolución se produce de manera gradual, a través de formas superiores de la materia que alcanzan grados de complejidad y elaboración crecientes gracias a la autoorganización y a las propiedades emergentes que emanan en los sistemas que se organizan de forma espontánea.

Es tiempo de concluir, y quisiera hacerlo resaltando una vez más, la importancia de este acto, que reconoce la sobresaliente calidad del trabajo investigador desarrollado por la profesora Rosario Fernández y sus colaboradores en las dos últimas décadas, acto con el que de manera oficial se produce la incorporación a la Real Academia de Ciencias de Sevilla de Rosario Fernández. Por todo ello me honra y me satisface darle la más cálida y efusiva bienvenida, en mi nombre y en el de mis compañeros de Academia, y con la mayor humildad le solicito que comparta con esta su Academia los múltiples éxitos profesionales que sin atisbo de duda le llegarán en el futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. Hoffman. *The Same and not the Same*. Columbia University Press, New York, 1995.
- [2] *The Age of the Molecules*, N. Hall (Ed.) Royal Society of Chemistry, London 1999.
- [3] *Stimulating Concepts in Chemistry*, F. Vögtle, F.F. Stoddart, M. Shibasaki (Eds.), Wiley-VCH GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 2000.
- [4] K.C. Nicolau, T. Montagnon, *Molecules that Changed the World*, Wiley-VHC GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 2008.
- [5] *The New Chemistry*, N. Hall (Ed.), Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- [6] M.M. Green, V. Jain, *Orig. Life Evol. Biosph.* 2010, 40, 11.
- [7] (a) *Nobel Laureates in Chemistry 1901-1992*, L.K. James (Ed). American Chemical Society, 1993.
(b) G.B. Kauffman, *Inorganic Coordination Compounds*, (Nobel Prize Topics in Chemistry), Heyden&Sons Ltd., London, 1981.
- [8] E.C. Constable, *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 1637.
- [9] G. Wilkinson, M. Roseblum, M.C. Whiting, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2125.
- [10] E.O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch.* 1952, 7b, 377.
- [11] (a) G. Wilkinson, F.A. Cotton, *Progress Inorg. Chem.* 1959, 1, 3. (b) E.O. Fischer, H.P. Fritz, *Adv. Inorg. Chem.* 1959, 1, 56.
- [12] J.M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2836.