



Universidad de Almería

Departamento de Química y Física. Área de Química Orgánica

**ESTUDIO METODOLÓGICO Y ESTRUCTURAL DE MOLÉCULAS
DE DIFENILFOSFINAMIDA ORTOSUSTITUIDAS Y SUS
COMPLEJOS CON DIFERENTES METALES. APLICACIÓN EN
CATÁLISIS Y MATERIALES MAGNÉTICOS**

Miguel Ángel del Águila Sánchez

JUNIO 2020



Universidad de Almería

Departamento de Química y Física. Área de Química Orgánica

**ESTUDIO METODOLÓGICO Y ESTRUCTURAL DE
MOLÉCULAS DE DIFENILFOSFINAMIDA
ORTOSUSTITUIDAS Y SUS COMPLEJOS CON
DIFERENTES METALES. APLICACIÓN EN CATÁLISIS Y
MATERIALES MAGNÉTICOS**

**METHODOLOGICAL AND STRUCTURAL STUDY OF
ORTHOSUBSTITUTED DIPHENYLPHOSPHINAMIDE
MOLECULES AND THEIR COMPLEXES WITH
DIFFERENT METALS. APPLICATION IN CATALYSIS
AND MAGNETIC MATERIALS**

Memoria para optar al grado de Doctor en Química presentada por:
Miguel Ángel del Águila Sánchez


Director: Prof. Fernando López Ortiz
Codirectora: Dra. María José Iglesias Valdés-Solís
Doctorado en Química Avanzada

Fernando López Ortiz, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Almería, y, **María José Iglesias Valdés-Solís**, Profesora Titular de la Universidad de Almería,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada *Estudio metodológico y estructural de moléculas de difenilfosfinamida ortosustituidas y sus complejos con diferentes metales. Aplicación en catálisis y materiales magnéticos*, ha sido realizada en el departamento de Química y Física de la Universidad de Almería, bajo su dirección por el Licenciado en Ciencias Químicas Miguel Ángel del Águila Sánchez, y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Almería, Abril de 2020


Fdo. Fernando López
Ortiz


Fdo. María José Iglesias Valdés-Solís

Agradecimientos:

En el ámbito profesional, me gustaría agradecer su aportación a toda persona u organización que ha hecho posible esta tesis. En concreto, a mis directores de tesis por su supervisión, al Ministerio de Ciencia e Innovación por la financiación de los diferentes proyectos en los que he participado, a los técnicos del departamento y los de Servicios Centrales de Investigación de la Universidad de Almería, y a los investigadores Prof. María Vaz, Prof. Guilherme Guedes, Prof. Marius Andruh, Dra. Samira Reis y Dr. Jesús García por su colaboración en diferentes aspectos de este trabajo.

A título más personal, este trabajo me da la oportunidad de mostrar mi agradecimiento a las personas que me han ayudado a conseguir este objetivo.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis padres todo el esfuerzo y la paciencia que han demostrado al apoyarme de forma permanente en las decisiones que he ido tomando. A mi hermano le agradezco todos los consejos que me ha ofrecido y a mi hermana, ser la primera de la familia en obtener el título de doctora.

Me gustaría agradecer también a Dra. María José Valdés-Solís su opinión y consejos, sobretodo, en los momentos más difíciles y poner de manifiesto que la supervisión del Prof. Fernando López Ortiz ha sido cuidada y rigurosa, haciendo gala de una gran formación pluridisciplinar que, junto a su motivación y trato personal, me ha confirmado que he tenido la suerte de llegar a este momento de la mano de un gran mentor, muchas gracias Fernando.

El camino ha sido largo y me gustaría agradecer a Mercedes, Benjuchan, Juan Antonio, Isra y Eva que, por mucho que haya pasado el tiempo, siempre he encontrado una voz amiga al otro lado del teléfono.

Por último, me gustaría agradecer a mis hijos su alegría, que me transmiten día a día, y a Amanda, todo lo que hemos creado juntos, su vitalidad y su energía que me han servido de inspiración para que, por fin, pueda cerrar este capítulo de mi vida.

Resumen:

La presente tesis doctoral se basa en la síntesis y el estudio de moléculas orgánicas que contienen un grupo fosfinamida o derivado de ácido fosfínico en su estructura. Debido a la utilidad demostrada de los compuestos organofosforados en distintas ramas de la ciencia como catálisis o magnetismo se ha querido probar la capacidad de los compuestos mencionados en la formación de complejos con diferentes metales así como su participación en reacciones de derivatización y catálisis. Además, se han caracterizado exhaustivamente las moléculas orgánicas y los complejos metálicos obtenidos y se han evaluado las propiedades magnéticas en algunos de ellos.

En el capítulo I se pone en contexto el estudio del potencial de compuestos organofosforados mediante el análisis bibliográfico enfocado a la síntesis de fosfinamidas funcionalizadas y su capacidad de coordinación a una gran variedad de metales.

En el capítulo II se describe la síntesis y el análisis estructural tanto en estado líquido, mediante espectroscopía de RMN, como en estado sólido, mediante difracción de rayos X, de *orto*-difenílfosforil, *orto*-difenílfosforotioil y *orto*-difenílselenoil fosfinamidas y sus complejos con cloruro de zinc(II). La diferencia en las propiedades electrónicas de los átomos donadores de carga de los grupos funcionales de estas moléculas les confiere un especial interés como ligandos hemilábiles en reacciones de catálisis. El potencial catalítico de los nuevos ligandos sintetizados se ha evaluado en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos produciéndose un aumento de 18 a 25 veces la velocidad de la reacción y se ha comprobado la coordinación del ligando al Et_2Zn por las similitudes del espectro de RMN al del complejo con ZnCl_2 .

En el capítulo III se sintetizan la difenílfosfinamida de TEMPO y sus análogos con azufre y selenio. En el caso de la *dppn*TEMPO se ha usado como ligando frente a metales de transición (Cu^{II} , Co^{II} y Mn^{II}) y lantánidos (Gd^{III} , Tb^{III} y Dy^{III}) encontrándose diferentes arquitecturas moleculares constituidas por moléculas discretas y cadenas debido a la capacidad de actuar como ligando monodentado y bidentado a través de los dos centros de coordinación oxigenados. A todos los compuestos mencionados se les ha realizado un análisis estructural por difracción de rayos X de forma detallada, donde cabe destacar la formación de un complejo dinuclear de Co^{II} en el que los iones metálicos muestran dos modos de coordinación muy diferentes. Los ligandos, además, se han estudiado mediante espectroscopía de RMN por reducción del grupo nitroxilo con una cantidad equimolecular de fenilhidracina. También, se han evaluado las propiedades magnéticas tanto de los ligandos aislados como de los compuestos de coordinación

destacando la interacción ferromagnética que presentan los complejos de Tb^{III} y Dy^{III} debido a la presencia de dos iones metálicos con diferente entorno químico.

En el capítulo IV se desarrolla una metodología nueva para sintetizar de forma eficaz diarilfosfinamidas P-estereogénicas mediante el uso del auxiliar quiral (*S*)-(+)-3,3-dimetil-2-butilamina para obtener la (*S*)-*N*-(3,3-dimetilbutan-2-il)-*P,P*-difenilfosfinamida y posteriormente derivatizarla por procesos de *orto*-metalación dirigida altamente diastereoselectiva con un amplio número de electrófilos. La configuración absoluta de los productos de reacción, con una relación diastereomérica de hasta un 98:2, se ha determinado mediante el estudio de rayos X de monocristal de los dos diastereómeros obtenidos en la reacción con cloruro de trimetilestano y confirmada por la estructuras del isómero mayoritario con iodo como sustituyente. La reacción de inserción de bencino y la metanolisis de este tipo de compuestos constituye un acceso bien conocido a óxidos de fosfina y fosfinas P-estereogénicas por aplicación de procedimientos ya establecidos. Además, la capacidad de estos nuevos compuestos para actuar como ligandos se pone de manifiesto con la síntesis y caracterización del complejo formado en la reacción del derivado fosfinamida-óxido de fosfina con cloruro de zinc.

Por último, en el capítulo V se describen las técnicas utilizadas y la caracterización estructural de los compuestos nuevos obtenidos en el presente trabajo.

Summary:

The present Ph.D. thesis is based on the synthesis and study of organic molecules that contain a phosphinamide or phosphinic acid derivative moiety in their structure. Due to the proven utility of organophosphorus compounds in different branches of science such as catalysis or magnetism, we have investigated the ability of the mentioned compounds in the preparation of a variety of complexes with different metals, as well as their participation in derivatization and catalysis reactions. Furthermore, the organic molecules and metal complexes obtained have been exhaustively characterized and the magnetic properties of some of them have been evaluated.

Chapter I sets the study of the potential of organophosphorus compounds in context through a bibliographic analysis focused on the synthesis of functionalized phosphinamides and their capability to coordinate with a wide variety of metals.

Chapter II describes the synthesis and structural analysis both in solution, by NMR spectroscopy, and in the solid-state, through single crystal X-ray diffraction, of *ortho*-diphenylphosphoryl, *ortho*-diphenylphosphorothioyl and *ortho*-diphenylselenoyl phosphinamides and their complexes with zinc(II) chloride. The difference in the electronic properties of the donor centers of the functional groups of these molecules makes them interesting hemilabile ligands for applications in coordination chemistry and catalysis. The catalytic potential of the new synthesized ligands has been evaluated in the reaction of addition of diethylzinc to aldehydes accelerating by factors ranging from 18 to 25 the rate of the reaction. In addition, the coordination of the ligand to Et₂Zn has been demonstrated based on the similarity of the ¹H NMR spectra of the complexes with Et₂Zn and ZnCl₂.

In Chapter III, the diphenylphosphine amide of TEMPO and its analogues with sulfur and selenium are synthesized. In the case of dppnTEMPO it has been used as a ligand towards transition metals (Cu^{II}, Co^{II} and Mn^{II}) and lanthanides (Gd^{III}, Tb^{III} and Dy^{III}), leading to different molecular architectures consisting of discrete molecules and chains due to the ability to act as a ligand monodentate and bidentate through the two oxygenated coordination centers. A detailed X-ray diffraction structural study has been carried out for all new compounds. Of particular interest is the identification of a dinuclear Co^{II} complex showing two very different coordination modes for the metal ions. The characterization of the ligands in solution has been achieved through NMR spectroscopy by *in situ* reduction of the nitroxyl radical with an equimolar amount of phenylhydrazine. The magnetic properties of both the ligands and the

coordination compounds have also been evaluated, highlighting the ferromagnetic interaction evidenced for the Tb^{III} and Dy^{III} complexes due to the presence of two metal ions with different chemical environments.

In Chapter IV, a new methodology is developed to synthesize efficiently P-stereogenic diarylphosphinamides through diastereoselective functionalization of the Ph₂P moiety of (*S*)-*N*-(3,3-dimethylbutan-2-yl)-*P,P*-diphenylphosphinamide via directed *ortho*-lithiation followed by trapping reactions with a large number of electrophiles. The absolute configuration of the reaction products, with a diastereomeric ratio of up to 98:2, has been determined by means of the single crystal X-ray study of the two diastereomers obtained in the reaction with trimethyltin chloride and confirmed by the structures of the major isomer with iodine as a substituent. The wide scope of applications of the new compounds has been evidenced through two key stereospecific transformations, the insertion of benzene into the P-N bond of the phosphinamide group leading to an enantiopure *ortho*-aminophosphine oxide and the methanolysis of the P-N linkage to give a methyl phosphinate. The latter compound is a valuable starting material for accessing to P-stereogenic phosphine oxides and phosphines by applying well-established procedures. Furthermore, the ability of these new compounds to act as ligands is evidenced by the synthesis and characterization of the complex formed in the reaction of the phosphinamide-phosphine oxide derivative with zinc dichloride.

Finally, Chapter V describes the techniques used and the structural characterization of the new compounds obtained in this work.

Índice:

Abreviaturas.....	3
Capítulo I. Introducción general y objetivos.....	5
I.1. Introducción general	7
I.2. Objetivos.....	17
Capítulo II. Síntesis de calcogenuros de fosforilo- diisopropildifenilfosfinamidas, formación de complejos con ZnCl₂ y aplicación en catálisis.....	19
II.1. Introducción.....	21
II.2. Resultados y discusión.....	27
II.2.1. Síntesis de los ligandos bidentados P(X)-P(O)N y formación de complejos con ZnCl ₂ . Estudio mediante espectroscopía de RMN	27
II.2.2. Estudio estructural mediante difracción de Rayos X.....	35
II.2.3. Aplicación en catálisis	40
II.3. Conclusiones	48
Capítulo III. Síntesis de ligandos radicalarios derivados del ácido fosfínico-TEMPO: Formación de complejos y estudio de sus propiedades magnéticas.....	49
III.1. Introducción	51
III.2. Resultados y discusión	58
III.2.1. Síntesis y estructura cristalina de los ligandos radicalarios derivados del ácido fosfínico-TEMPO	58
III.2.2. Formación y estudio estructural de complejos del radical dppnTEMPO con diferentes iones metálicos.....	64
III.2.3. Estudio de las propiedades magnéticas de los ligandos y compuestos de coordinación	73
III.3. Conclusiones	88
Capítulo IV. Síntesis y aplicaciones de difenilfosfinamidas P-estereogénicas	91
IV.1. Introducción	93
IV.2. Resultados y discusión	102

IV.2.1. Síntesis de difenilfosfinamidas P-estereogénicas mediante metodología DoLi.	102
IV.2.2. Reacciones de derivatización de difenilfosfinamidas P-estereogénicas (metanolisis, inserción de bencino y complejación).....	107
IV.2.3. Estructura molecular de los compuestos 112 , 112' , 113 y 126	114
IV.3. Conclusiones	120
Capítulo V. Descripción experimental y caracterización de compuestos nuevos	121
V.1. Materiales y métodos.....	123
V.2. Cristalografía de Rayos X.....	124
V.3. Métodos computacionales.....	134
V.4. Medidas magnéticas	134
V.5. Medidas de luminiscencia.....	135
V.6. Procedimiento experimental y caracterización estructural	136
Anexo 1: Colección de espectros de RMN	157
Anexo 2: Publicaciones que avalan esta Tesis Doctoral.....	207

Abreviaturas

- **1-Np**: 1-Naftilo
- **A³**: Acoplamiento de acetileno, aldehído y amina
- **ATR**: Reflexión total atenuada
- **BINOL**: 1,1'-Binaftalen-2,2'-diol
- **bm**: Multiplete ancho
- **Boc**: *tert*-Butoxicarbonil
- **bs**: Singlete ancho
- **CAN**: Nitrato amónico cérico
- **cat**: Catalizador
- **COD**: Ciclooctadieno
- **Cp***: Pentametilciclopentadienilo
- **DoLi**: Litiación dirigida en posición orto
- **DoM**: Metalación dirigida en posición orto
- **dppnTEMPO**: Difenilfosfinamida de TEMPO
- **dr**: Relación diastereomérica
- **ee**: Exceso enantiomérico
- **er**: Relación enantiomérica
- **ESI**: Ionización por electrospray
- **hfac**: Hexafluoroacetilacetona
- **HRMS**: Espectro de masas de alta resolución
- **iPr**: Isopropilo
- **IR**: Infrarrojo
- **IRC**: Coordenada de Reacción Intrínseca
- **KHMDS**: Hexametildisilazano de potasio
- **kOe**: Kilo Oersted
- **Ln**: Lantánido
- **LDA**: Diisopropilamiduro de litio
- **NBO**: Enlace Natural Orbital
- **nBuLi**: *n*-Butil litio
- **NIS**: *N*-yodosuccinimida

- **NOE:** Efecto Overhauser nuclear
- **PF:** Punto de fusión
- **Ph:** Fenilo
- **Pop:** Óxido de difenilfosfinilo, -P(O)Ph₂
- **Rad:** Radical
- **RL:** Reactivo de Lawesson
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **SNR:** Radicales nitróxido estables
- **SOMO:** Orbitales moleculares ocupados por un solo electrón
- **ta:** Temperatura ambiente
- **TBP:** Bpirámide trigonal
- ***t*BuLi:** *tert*-Butil litio
- **TEMPO:** Radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
- **Tf:** Trifluorometanosulfonilo
- **THF:** Tetrahidrofurano
- **TMEDA:** *N,N,N',N'*-Tetrametiletilenediamina
- **TMS:** Trimetilsilil
- **TOF:** Tiempo de vuelo
- **UV:** Ultravioleta
- **(w):** Débil
- χ_{MT} : Susceptibilidad magnética por unidad de Tiempo

Capítulo I. Introducción general y objetivos

I.1. Introducción general

El fósforo se considera un elemento esencial ya que sus compuestos intervienen en funciones vitales. Además, las singulares propiedades y la actividad biológica de los compuestos organofosforados hacen que su empleo en aplicaciones agrícolas, industriales o médicas se encuentre muy extendido.¹ Asimismo, los compuestos organofosforados forman una parte integral de la síntesis orgánica donde desempeñan un importante papel como materiales de partida, reactivos, catalizadores y disolventes.² La preservación del medio ambiente preocupa cada vez más a la sociedad, haciendo necesario conjugar el nivel de bienestar alcanzado con la sostenibilidad. Esto ha propiciado un cambio drástico de los métodos tradicionales de síntesis orgánica, en modo alguno sostenibles, hacia otros que logren llevar a cabo de forma cada vez más eficaz síntesis a gran escala.³ Así, por ejemplo, la lógica convencional de la síntesis orgánica donde la creación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo se basa en la adecuada manipulación de grupos funcionales ha dado paso a una nueva estrategia donde la clave reside en la funcionalización de enlaces C-H específicos incluso en presencia de grupos funcionales supuestamente más reactivos.⁴ La catálisis y, particularmente la catálisis asimétrica constituye una valiosa herramienta en estas nuevas metodologías sintéticas.⁵

La adecuada disposición de ligandos auxiliares en la esfera de

¹ (a) S. Demkowicz, J. Rachon, M. Dasko and W. Kozak, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 7101–7112; (b) C. Fernández-García, A. J. Coggins and M. W. Powner, *Life*, 2017, **7**, 31/1–31/23; (c) D. J. Jones, E. M. O’Leary and T. P. O’Sullivan, *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59**, 4279–4292.

² (a) J. M. Brunel and G. Buono, *Top. Curr. Chem.*, 2002, **220**, 79–105; (b) I. L. Odinets and E. V. Matveeva, *Russ. Chem. Rev.*, 2012, **81**, 221–238; (c) L. Chen and Y.-X. Zou, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 7544–7556.

³ (a) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, 2008, 3352–3365; (b) G. Keglevich and I. Greiner, *Curr. Green Chem.*, 2014, **1**, 2–16.

⁴ (a) W. R. Gutekunst and P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1976–1991; (b) S. Rej and N. Chatani, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 8304–8329; (c) K. M. Korch and D. A. Watson, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 8192–8228.

⁵ (a) J.-K. Liu, J.-F. Gong and M.-P. Song, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 6069–6098; (b) M. Tavakolian, S. Vahdati-Khajeh and S. Asgari, *ChemCatChem*, 2019, **11**, 2943–2977; (c) S. Shaw, and J. D. White, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 9381–9426.

coordinación de un metal puede gobernar las propiedades estéricas, electrónicas y físicas de una especie coordinada y, de este modo, afectar a la actividad catalítica del sistema. Los compuestos organofosforados son ligandos muy importantes, cuya variación estructural permite modular su actividad catalítica y selectividad.⁶ La presencia de quiralidad en el fósforo los hace, además, especialmente atractivos en catálisis asimétrica debido a que en sistemas catalíticos que posean ligandos P-estereogénicos existe una mayor proximidad entre el elemento de quiralidad y el centro catalítico.⁷ Las fosfinas, en las que el átomo de fósforo actúa con valencia +3, forman complejos con muchos tipos de metales a través de la coordinación del par de electrones libre que tiene el átomo de fósforo y son capaces de promover algunas de las transformaciones más relevantes en síntesis orgánica, tanto a nivel académico como industrial.⁸ Los compuestos de fósforo pentavalente también han sido muy usados en química de coordinación.⁹ Uno de estos compuestos que contienen un átomo de fósforo P(V) en su estructura, las fosfinamidas constituyen el eje central de esta Tesis

⁶ (a) M. Krannenburg, P. C. J. Kamer and P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1998, 155–157; (b) P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen and J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 895–904; (c) O. M. Demchuk and R. Jasinski, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2016, **191**, 245–253; (d) P. Sutra and A. Igau, *Coord. Chem. Rev.*, 2016, **308**, 97–116.

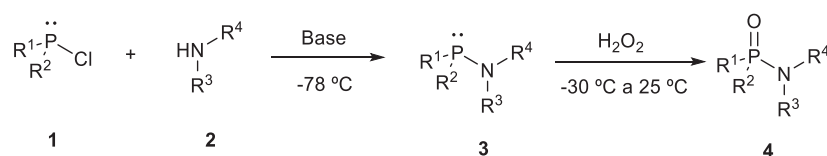
⁷ (a) T. Kégl and L. Kollár Chiral Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications*, Elsevier Ltd.: Amsterdam, The Netherlands, 2013; (b) M. Dutartre, J. Bayardon and S. Juge, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 5771–5779.

⁸ (a) N.C. Norman, Pickett, N.L., *Coord. Chem. Rev.* 1995, **145**, 27–54; (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek and P. Dieckers, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2741–2769; (c) M. Peruzzini, L. Gonsalvi *Phosphorus Compounds: Advanced Tools in Catalysis and Material Sciences*, Springer, Berlin, 2011; (d) Li, W., Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* 2016, **45**, 1657–1677; (e) G. Xu, C. H. Senanayake and W. Tang, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 1101–1112.

⁹ (a) C. Silvestru and J. E. Drake, *Coord. Chem. Rev.* 2001, **223**, 117–216; (b) Nebra, J. Monot, R. Shaw, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *ACS Catal.* 2013, **3**, 2930–2934; (c) N. Y. Rad'kova, A. O. Tolpygin, V. Y. Rad'kov, N. M. Khamaletdinova, A.V. Cherkasov, G.K. Fukin, and A. A. Trifonov, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 18572–18584; (d) Y. Yang, K. Li, Y. Cheng, M. Li, J. You, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 2872–2884; (e) E. Veerashankar Goud, A. Sivaramakrishna and K. Vijayakrishna, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 10/1–10/51; (f) S. K. Langley, K. R. Vignesh, K. Holton, S. Benjamin, G. B. Hix, W. Phonsri, B. Moubaraki, K. S. Murray, and G. Rajaraman, *Inorganics* 2018, **6**, 61/1–61/17.

Doctoral.

Las fosfinamidas se pueden sintetizar de forma sencilla por reacción de clorofosfinas **1** con aminas **2** en medio básico a baja temperatura dando la correspondiente aminofosfina **3** que se oxida con peróxido de hidrógeno para obtener las fosfinamidas **4** (Esquema I.1).¹⁰



Esquema I.1. Síntesis general de fosfinamidas.

Las fosfinamidas pueden considerarse como ligandos potenciales que poseen comúnmente un sistema de electrones π conjugados y múltiples modos de coordinación formando complejos con la mayoría de metales de la tabla periódica. Algunos ejemplos representativos de los tipos de complejos de coordinación que pueden originar las fosfinamidas se muestran en la Figura I.1. A diferencia de sus análogos tio- y selenofosfinamidas que se unen a iones metálicos alcalinos, alcalinotérreos y tierras raras en forma de quelato a través de los átomos de nitrógeno y calcógeno,¹¹ las fosfinamidas se coordinan preferentemente sólo por el átomo de oxígeno.¹² Así, la coordinación del ligando **5** a un ion metálico de sodio origina el complejo $[\text{Na}(\mathbf{5})\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{N}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)\}]_2$, que cristaliza en forma de dímero donde cuatro moléculas de ligando se unen a dos átomos de sodio a través del átomo de oxígeno, dos de ellos en modo μ^2 , y dos moléculas de THF completan la esfera de coordinación. En él, dos

¹⁰ I. Fernández, F. López-Ortiz, A. Menéndez-Velázquez and S. García-Granda, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3852–3860.

¹¹ (a) Y. Kim, T. Livinghouse, and Y. Horino, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 9560–9561; (b) R. K. Kottalanka, K. Naktode, S. Anga, H. P. Nayek and T. K. Panda, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 4947–4956.

¹² Para ejemplos de coordinación O,N véase: (a) T. Frömmel, W. Peters, H. Wunderlich and W. Kuchen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1992, **31**, 612–613; (b) R. H. Platel, L. M. Hodgson, A. J. P. White and C. K. Williams, *Organometallics*, 2007, **26**, 4955–4963; (c) R. H. Platel, A. J. P. White and C. K. Williams, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 7718–7728; (d) M. J. Sgro, F. Dahcheh and D. W. Stephan, *Organometallics*, 2014, **33**, 578–586.

de las moléculas del ligando se encuentran en forma aniónica para mantener la electroneutralidad de la molécula.

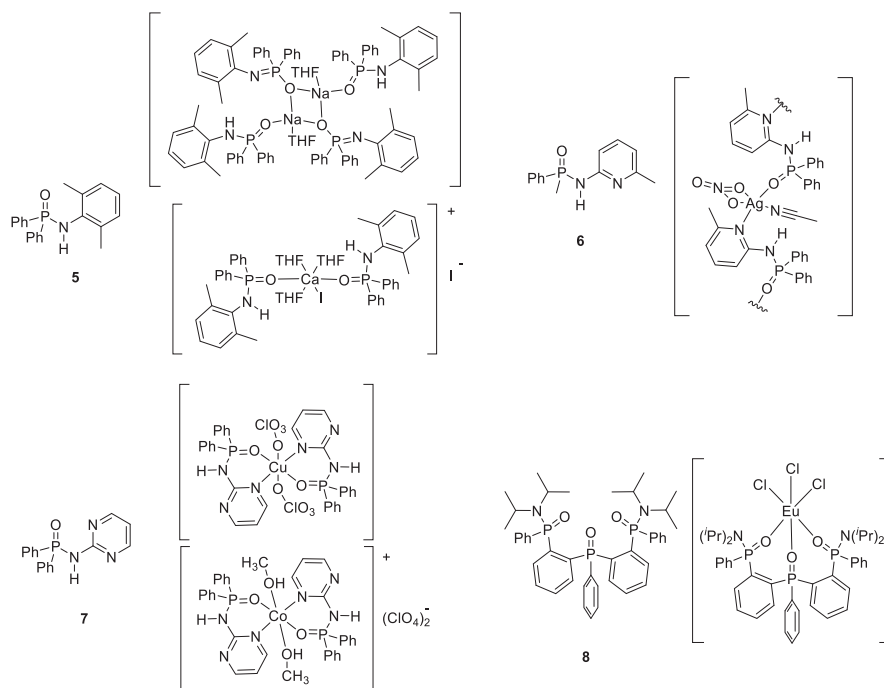


Figura I.1. Ejemplos de ligandos de tipo fosfinamida descritos en bibliografía y la estructura de sus respectivos complejos.

La fosfinamida **5** también se coordina a metales alcalinotérreos como el Ca^{II} proporcionando el complejo $[\text{Ca}(\mathbf{5})_2(\text{THF})_3]\text{I}$. El ion metálico, en este caso, presenta una geometría octaédrica distorsionada en la que dos moléculas de **5** se coordinan al Ca^{II} a través del átomo de oxígeno del grupo fosfinamida además de a tres moléculas de THF y a un ión yoduro.¹³ La complejación de **6** a Ag^{I} produce una estructura del tipo $[\text{Ag}(\mathbf{6})(\text{NO}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]_n$ con geometría piramidal cuadrada desordenada determinada por las uniones del átomo metálico al oxígeno de la fosfinamida, al nitrógeno del grupo pirimidilo de otra molécula de ligando, a dos oxígenos en forma de quelato de un grupo nitrato y al nitrógeno de una molécula de acetonitrilo. Este complejo es otro ejemplo de coordinación de una molécula de fosfinamida a un ion metálico

¹³ K. Naktode, R. K. Kottalanka, S. K. Jana, and T. K. Panda, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2013, **639**, 999–1003.

monovalente y presenta una estructura polimérica supramolecular en la que los monómeros están unidos entre sí a través de enlaces de hidrógeno.¹⁴

Existen, igualmente, complejos de Cu^{II} y Co^{II} descritos en bibliografía para ligandos de tipo fosfinamida **7** (Figura I.1). El complejo Cu(**7**)₂(ClO₄)₂, presenta una geometría de bipirámide tetragonal desordenada donde el ligando se coordina en forma de quelato por el oxígeno del grupo fosfinamida y el nitrógeno del resto pirimidilo. La esfera de coordinación la completan los dos aniones ClO₄. El complejo con cobalto, *trans*-Co(**7**)₂(CH₃OH)₂](ClO₄)₂, por el contrario, existe en una geometría octaédrica ligeramente desordenada resultante de la coordinación de dos moléculas de ligando al metal, de la misma manera que en el complejo de cobre, y completándose la coordinación con dos moléculas de metanol. La estructura en estado sólido de este complejo también muestra interacciones estabilizantes intermoleculares que permiten observar una estructura supramolecular en forma de cinta unidimensional.¹⁴

Las propiedades ópticas y magnéticas de los elementos del grupo de las tierras raras los hace idóneos para su aplicación en diferentes campos. En este sentido, desde hace varias décadas, se han estudiado los aductos formados entre sales de lantánidos y actínidos y difenilfosfinamidas.¹⁵ La interacción del ligando **8** con europio constituye un ejemplo. Dependiendo de la relación molar entre el ligando y el metal es posible la formación de diferentes complejos. Cuando se utiliza una cantidad equimolecular de ligando con respecto al metal, se obtiene el complejo Eu(**8**)Cl₃, que se ha podido estudiar mediante difracción de rayos X. Éste, se caracteriza por una geometría octaédrica distorsionada en la que los dos oxígenos de los grupos fosfinamida y el oxígeno del grupo óxido de fosfina se unen al metal de forma tridentada y tres moléculas de cloruro completan la esfera de coordinación.¹⁶

¹⁴ C. Yeh, K. Chang, C. Hu, W. Hsu and J. Chen, *Polyhedron*, 2012, **31**, 657–664.

¹⁵ C. Popovici, I. Fernández, P Oña-Burgos, L. Rocas, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 6691–6703 y referencias allí citadas.

¹⁶ F. J. Sainz-Gonzalo, M. Casimiro, C. Popovici, A. Rodríguez-Diéguez, J. F. Fernández-Sánchez, I. Fernández, F. López-Ortiz and A. Fernández-Gutiérrez, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 6735–6748.

La capacidad de coordinación de las fosfinamidas hace que sean buenos grupos directores en procesos de activación de enlaces C-H catalizados por metales de transición (Met_{Cat}C_H Act, Figura I.2).¹⁷ Esta metodología ha sido empleada también con éxito a la síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas.¹⁸ La síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas ha despertado gran interés en los últimos años como consecuencia tanto de sus transformaciones posteriores¹⁹ como para su aplicación como catalizadores tipo base de Lewis^{19a} y ácido de Brønsted.²⁰

El grupo P(O)Ph₂ (Pop) de difenilfosfinamidas es también un excelente promotor de procesos de *orto*-metalación dirigida (DoM, Figura I.2).²¹ La metodología DoM constituye una de las aproximaciones más robustas para proporcionar una indiscutible regioselectividad hacia la posición orto. Estas reacciones transcurren en condiciones suaves y, sobre todo, tienen un enorme potencial sintético en combinación con otros procesos,²² por lo que son muy empleadas incluso en reacciones a escala de multi-kilogramo para la preparación, por ejemplo, de posibles candidatos a fármacos comerciales.²³ Generalmente, las reacciones DoM dan lugar a una

¹⁷ (a) T. T. Nguyen, L. Grigorjeva and O. Daugulis, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 551–554; (b) L.-Y. Jiao, A. V. Ferreira and M. Oestreich, *Chem. Asian J.*, 2016, **11**, 367–370; (c) R. Nallagonda, N. Thrimurtulu and C. M. R. Volla, *Adv. Synth. Cat.*, 2018, **360**, 255–260.

¹⁸ (a) D. Gwon, D. Lee, J. Kim, S. Park and S. Chang, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 12421–12425; (b) Z.-J. Du, J. Guan, G.-J. Wu, P. Xu, L.-X. Gao and F.-S. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 632–635, (d) Y. Sun and N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 364–367; (e) Y.-M. Cui, Y. Lin and L.-W. Xu, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **330**, 37–52; (f) Y. Sun and N. Cramer, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 2981–2985.

¹⁹ (a) Y.-H. Chen, X.-L. Quin and F.-S. Han, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 5826–5829; (b) Y.-N. Ma, M.-X. Cheng and S.-D. Yang, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 600–603; (c) Y.-N. Ma, X. Zhang and S.-D. Yang, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 3007–3011.

²⁰ Z. S. Han, H. W., B. Qu, Y. Wang, L. Wu, L. Zhang, Y. Xu, L. Wu, Y. Zhang, H. Lee, F. Roschinger, J. J. Song and C. H. Senanayake *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 1834–1837.

²¹ F. López-Ortiz Phosphorus-Bearing Lithium Compounds in Modern Synthesis. In *Lithium Compounds in Organic Synthesis: From fundamentals to Applications*, R. Luisi; V. Capriati (Eds), Wiley-VCH, Weinheim, 2014, pp 271–295.

²² (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, 1990, **90**, 879–933; (b) O. O. Ajani, M. O. Shomade, A. Edobor-Osoh, C. O. Ajanaku and A. O. Ajani, *Open Org. Chem. J.*, 2015, **9**, 1–8.

²³ (a) M. R. Hickey, S. P. Allwein, T. D. Nelson, M. H. Kress, O. S. Sudah, A. J. Moment, S. D. Rodgers, M. Kaba, and P. Fernández, *Org. Process Res. Dev.*, 2005, **9**, 764–767; (b) F. Gosselin, S. Lau, C. Nadeau, T. Trinh, P. D. O’Shea, and I. W.

única metalación. Sin embargo, la doble litiación en orto del fragmento difenilfosforilo también ha sido posible.²⁴ Por otra parte, Williams et al.²⁵ describen la preparación de fosfinas estéricamente impedidas mediante *orto*-litiación de fosfinamidas seguida por reacción del anión con R₂PCl. Este tipo de fosfinas son estables al aire y a la humedad y actúan como ligandos para originar catalizadores de paladio de alta eficacia en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

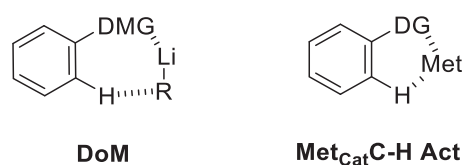


Figura I.2. Métodos de activación de enlaces C-H.

El grupo de investigación del Prof. López Ortiz en el que se ha realizado esta Tesis Doctoral lleva aproximadamente una década realizando un sistemático y profundo estudio sobre la capacidad de grupos funcionales fosforados como directores en procesos DoM y las aplicaciones en diferentes campos de los derivados *orto*-funcionalizados obtenidos mediante esta metodología. Esta investigación se inició al observar la formación de la correspondiente *orto*-metilfosfinamida como subproducto en la reacción de desaromatización de *N*-bencil-*N*-metildifenilfosfinamida a través de su litiación y posterior reacción con yoduro de metilo como electrófilo.²⁶ El estudio del mecanismo del proceso de desaromatización²⁷ y la optimización de las condiciones de reacción permitió dirigir la reacción hacia la formación regioselectiva de una amplia gama de derivados *orto*-

Davies, *J. Org. Chem.* 2009, **74**, 7790–7797; (c) F. Faigl, A. Thurner, B. Molnár, G. Simig, and B. Volk, *Org. Process Res. Dev.*, 2010, **14**, 617–622.

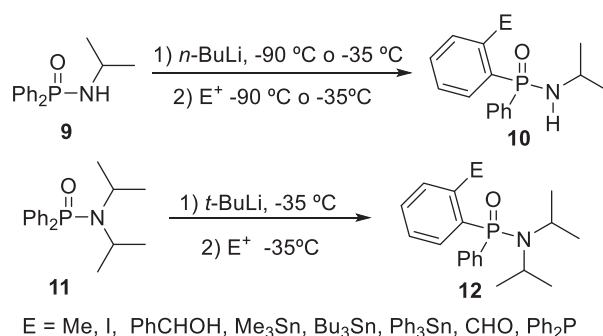
²⁴ H. Tsuji, S. Komatsu, Y. Kanda, T. Umehara, T. Saeki and K. Tamao, *Chem Lett.*, 2006, **35**, 758–759.

²⁵ D. B. G. Williams, S. J. Evans, H. de Bod, M. S. Mokhadinyana and T. Hughes, *Synthesis*, 2009, **18**, 3106–3112.

²⁶ I. Fernández, F. López-Ortiz, B. Tejerina and S. García-Granda, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1339–1342.

²⁷ (a) I. Fernández, J. González and F. López-Ortiz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 12551–12564; (b) A. Morán-Ramallal, I. Fernández, F. López-Ortiz and J. González, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 3022–3031.

funcionalizados (Esquema I.2).²⁸ El ligando tridentado **8** (Figura I.1) se obtuvo igualmente mediante la desprotonación de la fosfinamida **11** con el complejo [*n*-BuLi·TMEDA] en tolueno a -90 °C seguida de la adición de 0.5 equivalentes de PhP(O)Cl₂.¹⁵ Este ligando se coordina con cationes oxofílicos como itrio y europio. El complejo con nitrato de europio mostró propiedades luminiscentes interesantes.¹⁶



Esquema I.2. Reacción de *orto*-litiación-captura electrófila de las fosfinamidas **9** y **11**.

Esta misma metodología se extendió con éxito a tiofosfinamidas²⁹ y aminofosfacenos.³⁰ Sin embargo, los resultados obtenidos en los intentos de síntesis de fosfinamidas y tiofosfinamidas P-estereogénicas mediante este procedimiento no fueron buenos.^{28,31} Afortunadamente, la litiación *orto*-dirigida de aminofosfacenos con quiralidad en el carbono tiene lugar con una elevada diastereoselectividad.^{30a,32} La posterior transformación, tanto en la función fosforada como en el nuevo grupo introducido en la posición *orto* proporcionó una ruta de acceso a una amplia gama de

²⁸ (a) I. Fernández, P. Oña Burgos, G. Ruiz Gómez, C. Bled, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Synlett* 2007, 611–614; (b) C. Popovici, P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Rocés, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 428–431.

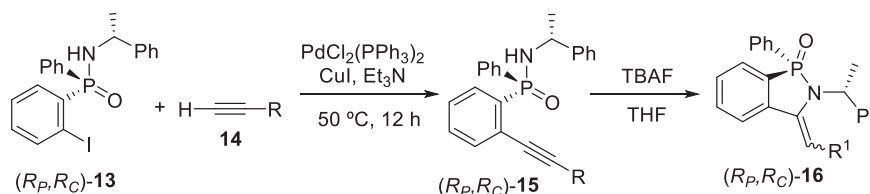
²⁹ H. El Hajjouji, E. Belmonte, J. García-López, I. Fernández, M. J. Iglesias, L. Rocés, S. García-Granda, A. El Laghdach and F. López-Ortiz, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 5647–5658.

³⁰ (a) M. Casimiro, L. Rocés, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.* 2013, **15**, 2378–2381; (b) N. Fernández-Sáez, J. García-López, M. J. Iglesias, F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 11504–11513.

³¹ E. Belmonte Sánchez Tesis Doctoral, Universidad de Almería, 2018.

³² M. Casimiro, J. García-López, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 14291–14301.

compuestos P-estereogénicos entre los que se incluyen fosfinamidas y tiofosfinamidas.³³ Estas transformaciones constituyen un claro ejemplo del potencial sintético post-DoM comentado anteriormente. Otros ejemplos que avalan la utilidad de esta metodología como una ruta de acceso a moléculas complejas y de interés práctico mediante manipulaciones posteriores son la síntesis de iminas y su utilización como ligandos en la formación de complejos de cobre a partir de la *N,N*-diisopropil-*P,P*-difentiofosfinamida con un sustituyente formilo en posición orto en uno de los fenilos o las reacciones acoplamiento cruzado cuando el sustituyente en posición orto es un yodo.²⁹ En este sentido, la reacción de acoplamiento cruzado entre la (*R_P,R_C*)-fosfinamida **13** y alquinos terminales **14** condujo a los correspondientes derivados *orto*-alquinilo **15**, que mediante una subsiguiente hidroaminación de alquino intramolecular en condiciones libres de metal originaron 1-óxido de hidrobencozafosfoles P-estereogénicos **16** (Esquema I.3).³⁴



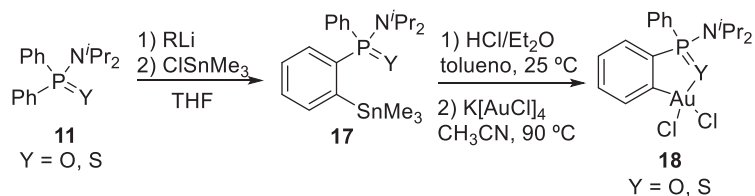
Esquema I.3. Síntesis de *o*-alquinilfosfinamidas P-estereogénicas **15** y su conversión en 1-óxido de hidrobencozafosfoles P-estereogénicos **16**.

Por último, la reacción de transmetalación Sn^{IV}-Au^{III} con formación de un metalociclo de oro(III) **18** a partir del correspondiente derivado con un sustituyente clorodimetilestannilo en posición orto de fosfinamidas y tiofosfinamidas (Esquema I.4) merece una mención especial.³⁵

³³ M. Casimiro, G. P. Guedes, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2015, **26**, 53–66.

³⁴ R. Soengas, E. Belmonte-Sánchez, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *ACS Omega*, 2018, **3**, 5116–5124.

³⁵ (a) P. Oña-Burgos, I. Fernández I., L. Rocés, L. T. Fernández, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Organometallics*, 2009, **28**, 1739–1747; (b) E. S. Belmonte, M. J. Iglesias, H. el Hajjouji, L. Rocés, S. García-Granda, P. Villuendas, E. P. Urriolabeitia and F. López-Ortiz, *Organometallics*, 2017, **36**, 1962–1973.



Esquema I.4. Síntesis de complejos (O[^]C)- y (S[^]C)-cicloaurados

Estos nuevos complejos han actuado como eficientes precatalizadores en la síntesis de propargilaminas mediante reacción de acoplamiento A³ (Acoplamiento de acetileno, aldehído y amina).^{35,36} Los complejos cicloaurados presentan unos perfiles de actividad biológica sumamente interesantes.³⁷ Por ello, actualmente se está explorando su potencial actividad antimicrobiana contra cepas de bacterias multiresistentes tanto de los propios complejos **18** como de nuevos derivados obtenidos a través de reacciones de metátesis de ligando.³⁸

³⁶ R. G. Soengas, Y. Navarro, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz F., *Molecules*, 2018, **23**, 2975/1-2975/18.

³⁷ (a) Glisic B. Đ., Djuran, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 5950–5969; (b) P. Patanjali, R. Kumar. S., A. Kumar, P. Chaudhary and R. Singh, *Main Group Chem.*, 2018, **17**, 35–52.

³⁸ S. Soto, C. Ratia, V. Cepas, Y. López-Cubillos, F. López-Ortiz, M. J. Iglesias and R. Soengas, PCT/EP2019/060879, 2109.

I.2. Objetivos

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral es la aplicación del proceso DoM-captura electrofílica en la preparación de nuevos ligandos, el estudio de su comportamiento en reacciones de complejación y su posible aplicación en catálisis y nuevos materiales magnéticos. Como objetivos concretos se plantean los siguientes:

- ✓ Aplicación de la metodología DoM-captura electrofílica a la preparación de *orto*-difenílfosforil, *orto*-difenílfosforotioil y *orto*-difenílfosforoselenoil fosfinamidas. Estudio de su complejación con zinc y caracterización en disolución y estado sólido de ligandos y complejos. Aplicación en catálisis.
- ✓ Síntesis, estudio de la estructura cristalina y caracterización espectroscópica de tres ligandos mixtos formados por un derivado del ácido fosfínico con el grupo P(=X)N (X = O, S y Se) y el radical TEMPO. Investigación del comportamiento del 1-piperidiniloxi-4-[difenílfosfinil]amino]-2,2,6,6-tetrametil radical (dppnTEMPO) en complejación con metales de los bloques d y f. Análisis de la estructura cristalina de los complejos formados y de las propiedades magnéticas de los ligandos y complejos.
- ✓ Desarrollo de una metodología de preparación de fosfinamidas P-estereogénicas mediante la desimetrización de grupos PPh₂ proquirales que presenten quiralidad en el carbono más cercano al grupo fosforado a través de procesos DoLi. Estudio de reacciones de derivatización de las fosfinamidas P-estereogénicas obtenidas.

**Capítulo II. Síntesis de calcogenuros de fosforilo-
diisopropildifenilfosfinamidas, formación de complejos
con $ZnCl_2$ y aplicación en catálisis**

II.1. Introducción

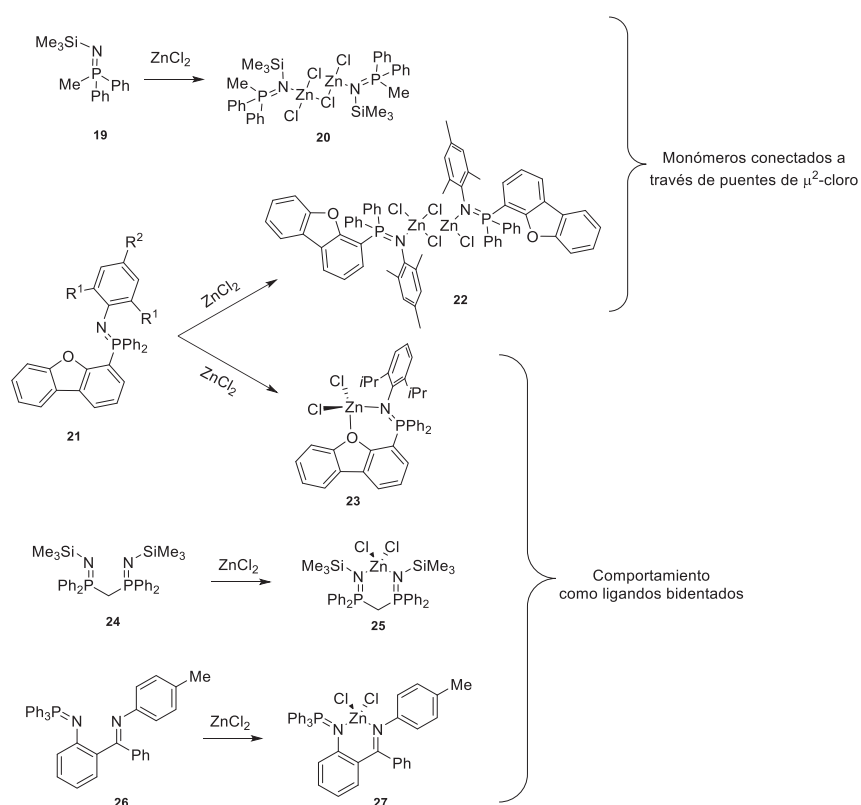
Los complejos de zinc (II) son objeto de una gran atención debido a las aplicaciones que muestran en áreas tan diferentes como las de aditivos para comida, electroluminiscencia, materiales poliméricos, ensayos de fluorescencia biológica, etc.⁷⁷ En el campo de la catálisis, el zinc ha demostrado su potencial en diversas aplicaciones.⁷⁸ La abundancia del zinc y la facilidad con la que puede extraerse de minerales con un alto grado de pureza, hacen que su coste sea muy inferior al de la mayoría de los metales (por ejemplo, Pd, Rh, Ru, Ir). Un atractivo adicional del zinc es el importante papel que desempeña en procesos bioquímicos y nutricionales, ya que es un elemento traza esencial para el hombre.

Los ligandos organofosforados se usan ampliamente en química de coordinación por su capacidad de unirse a metales de transición. Sin embargo, el empleo de ligandos basados en grupos P=X (X = N, O, Se) para la construcción de complejos de coordinación con dihaluros de zinc es un área que permanece poco explorada, siendo escasos los ejemplos para los que se han descrito las estructuras a nivel molecular.

⁷⁷ (a) M. Mézes, M. Erdélyi and K. Balogh, *Eur. Chem. Bull.*, 2012, **1**, 410–413; (b) V. Nishal, A. Kumar, P. S. Kadyan, D. Singh, R. Srivastava, I. Singh and M. N. Kamalasanan, *J. Electron. Mater.*, 2013, **42**, 973–978; (c) D. V. Aleksanyan, V. A. Kozlov, B. I. Petrov, T. V. Balashova, A. P. Pushkarev, A. O. Dmitrienko, G. K. Fukin, A. V. Cherkasov, M. N. Bochkarev, N. M. Lazarev, Y. A. Bessonova and G. A. Abakumov, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 24484–24491; (d) B. Gao, R. Duan, X. Pang, X. Li, Z. Qu, H. Shao, X. Wang and X. Chen, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 16334–16342; (e) R. Petrus and P. Sobota, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 13838–13844; (f) C. Nie, Q. Zhang, H. Ding, B. Huang, X. Wang, X. Zhao, S. Li, H. Zhou, J. Wu and Y. Tian, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 599–608.

⁷⁸ (a) C. A. Wheaton, P. G. Hayes and B. J. Ireland, *Dalton Trans.*, 2009, **38** 4832–4846; (b) S. Das, S. Zhou, D. Addis, S. Enthaler, K. Junge and M. Beller, *Top. Catal.*, 2010, **53**, 979–984; (c) X.-F. Wu, *Chem. – Asian J.*, 2012, **7**, 2502–2509; (d) X.-F. Wu and H. Neumann, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 3141–3160; (e) S. Enthaler, *ACS Catal.*, 2013, **3**, 150–158. (f) Hatano, M.; Ishihara, K. Bifunctional Lewis Base Catalysis with Dual Activation of R–M and C=O (n→σ*). In *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*, First Edition, E. Vedejs and S. E. Denmark (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim, 2016, pp 339–386. (e) S. Dagorne, *Synthesis*, **2018**, **50**, 3662–3670.

En la reacción del monofosfaceno neutro $\text{MePh}_2\text{P}=\text{NSiMe}_3$ **19** con ZnCl_2 se produce el dímero $[\text{ClZn}(\mu\text{-Cl})(\text{MePh}_2\text{P}=\text{NSiMe}_3)]_2$ **20** en el que las unidades monoméricas están conectadas a través de puentes de μ^2 -cloro (Esquema II.1).⁷⁹



Esquema II.1 Formación de complejos de zinc con ligandos de tipo fosfaceno.

La introducción de grupos funcionales en el fosfaceno proporciona centros adicionales de coordinación. Así, el incremento en la congestión estérica por cambio de los sustituyentes en posición orto del anillo de benceno en los dibenzofuranilfosfacenos **21** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ o $\text{R}^1 = i\text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) modifica su comportamiento en la coordinación con ZnCl_2 . Este compuesto puede actuar como ligando *N*-monodentado o *N,O*-bidentado para dar lugar a complejos diméricos **22** y monoméricos **23**,

⁷⁹ C. Valerio-Cárdenas, M.-A. M. Hernández and J.-M. Grévy, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 6441–6448.

respectivamente.⁸⁰ Por otra parte, el bisfosfacenilmetano **24**⁸¹ y el iminofosfaceno **26**⁸² tienen dos átomos de nitrógeno en una estructura que favorece la formación de quelatos *N,N* tetracoordinados con ZnCl₂ (**25** y **27**) y ZnI₂ (Esquema II.1).

Los ligandos de tipo óxido de fosfina se coordinan a los dihaluros de zinc originando complejos con geometría tetraédrica en los que los dos grupos P=O se encuentran enlazados al ion Zn(II). Los halógenos ocupan las dos vacantes de la estructura tetraédrica y la forma de los complejos depende del espaciador que conecte los grupos P=O. La estructura más simple se obtiene por coordinación monodentada del óxido de trifenilfosfina con ZnX₂ (X = Cl, Br, I).⁸³ Una coordinación análoga del dióxido de 1,2-bis(difenilfosfino)etano **28** (dppeO₂), que contiene dos grupos P=O unidos a través de un puente de etileno, produce el polímero monodimensional [ZnX₂(μ-dppeO₂)]_n **29** en el que se alternan unidades de dppeO₂ y ZnX₂ con los grupos P=O orientados en posición anti (Esquema II.2).⁸⁴ Por el contrario, el dióxido de 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno **30** (dppfO₂) tiene los grupos P=O unidos a los anillos de ciclopropilo de un sistema ferrocénico que se comporta como un quelato 1:1 en la reacción con ZnCl₂, proporcionando el aducto ZnCl₂(dppfO₂) **31**.⁸⁵

⁸⁰ C. A. Wheaton, B. J. Ireland and P. G. Hayes, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2011, **637**, 2111–2119.

⁸¹ S. Marks, T. K. Panda and P. W. Roesky, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 7230–7235.

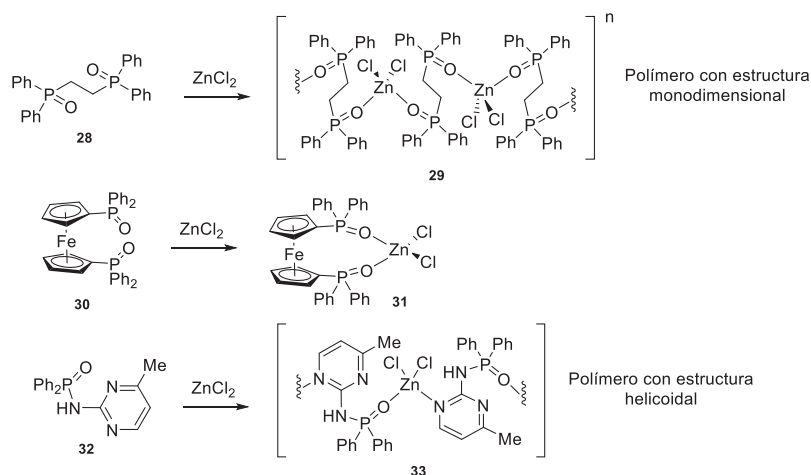
⁸² C. J. Wallis, I. L. Kraft, B. O'Patrick and P. Mehrkhodavandi, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 541–547.

⁸³ (a) C. A. Kosky, J.-P. Gayda, J. F. Gibson, S. F. Jones and D. J. Williams, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 3173–3179; (b) T. S. Lobana, in *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, ed. F. R. Hartley, Wiley, New York, 1992, ch. 5, **2**, 409–566; (c) A. Zeller, E. Herdtweck and T. Strassner, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2001, **57**, 480–482; (d) Y. Nie, H. Pritzkow, H. Wadehohl and W. Siebert, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 4531–4536.

⁸⁴ (a) X. Liu, X.-J. Yang, P. Yang, Y. Liu and B. Wu, *Inorg. Chem. Commun.*, 2009, **12**, 481–483; (b) X.-J. Yang, X. Liu, Y. Liu, Y. Hao and B. Wu, *Polyhedron*, 2010, **29**, 934–940.

⁸⁵ W. Zhang and T. S. A. Hor, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 10725–10730.

Capítulo II. Síntesis de calcogenuros de fosforilo-diisopropildifenilfosfinamidas, formación de complejos con ZnCl₂ y aplicación en catálisis



Esquema II.2. Ejemplos de complejación de ligandos basados en P=O con haluros de zinc.

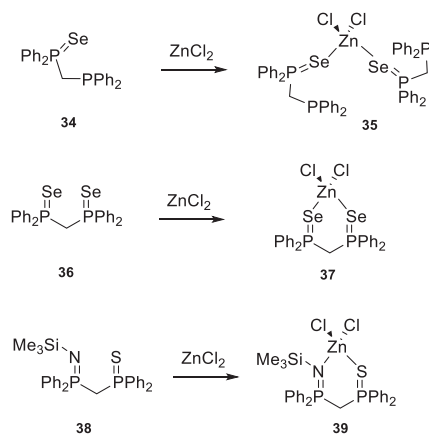
Los estudios estructurales de complejos de fosfinamida-zinc y de la coordinación del zinc a calcogenuros de triorganofosfinas como sulfuros o seleniuros de fosfina son todavía más escasos. La coordinación del oxígeno del grupo P(O)N a las sales metálicas, incluidos cationes de zinc(II), se ha propuesto sobre la base de estudios espectroscópicos en disolución y los espectros de rayos X de polvo.⁸⁶ La única estructura de rayos X disponible de un complejo de zinc con un ligando fosfinamida es la cadena helicoidal formada en la reacción de *N*-(4-metil-2-pirimidil)-*P,P*-difenilfosfinamida **32** con ZnCl₂, [Zn(**32**)Cl₂]_n, **33**.⁸⁷ En este complejo, el ligando se une al zinc por el átomo de oxígeno de la fosfinamida y el de nitrógeno menos impedido estéricamente del grupo pirimidilo. Los dos átomos de cloro completan la geometría tetraédrica desordenada del catión de zinc (Esquema II.2).

La coordinación de ZnCl₂ y ZnI₂ a los átomos de azufre y selenio de Ph₃P=X, (*p*-tolyl)₃P=X y (CH₂)₃(Ph₂P=X)₂ (X = S, Se) se ha establecido, igualmente, a través de la disminución de la frecuencia de absorción en el

⁸⁶ M. W. G. de Bolster and W. L. Groeneveld, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem. Org. Chem. Biochem. Biophys. Biol.*, 1972, **27**, 759–763.

⁸⁷ C.-W. Yeh and J.-D. Chen, *Inorg. Chem. Commun.*, 2011, **14**, 1212–1216.

espectro de IR del grupo $P=X$ con respecto a la del ligando libre.⁸⁸ Sólo se han caracterizado estructuralmente los complejos formados entre el seleniuro de fosfanilfosfina **34** y el bis(seleniuro de fosfina) **36** con $ZnCl_2$, **35** y **37** respectivamente (Esquema II.3). Dichos complejos presentan una geometría tetraédrica en el catión de zinc.⁸⁹ La presencia en metaloenzimas y dedos de zinc del grupo ZnN_2S_2 pone de manifiesto la tendencia del zinc a formar complejos estables con grupos N - o S -donadores de carga.⁹⁰ En este sentido, el grupo de P. W. Roesky ha llevado a cabo la preparación del primer ejemplo de complejos de zinc **39** por quelación del ligando híbrido $P=N$ y $P=S$ **38** con $ZnCl_2$ y ZnI_2 (Esquema II.3).⁹¹



Esquema II.3. Ejemplos de complejos formados por reacción de ligandos basados en $P=X$ ($X = Se, S$) con haluros de zinc.

El grupo Pop, como se ha comentado en la introducción de esta

⁸⁸ (a) K. C. Malhotra, G. Mehrotra and S. C. Chaudhry, *Indian J. Chem., Sect. A: Inorg., Bio-inorg., Phys., Theor. Anal. Chem.*, 1978, **16**, 905–906; (b) T. S. Lobana, S. S. Sandhu and T. R. Gupta, *J. Indian Chem. Soc.*, 1981, **58**, 80–82; (c) T. S. Lobana, T. R. Gupta and S. S. Sandhu, *Polyhedron*, 1982, **1**, 781–783.

⁸⁹ (a) P. G. Jones and B. Ahrens, *Private communication*, 2006, CCDC 615020. (b) T. S. Lobana, R. Hundal and P. Turner, *J. Coord. Chem.*, 2001, **53**, 301–309.

⁹⁰ H. Vahrenkamp, *Dalton Trans.*, 2007, **36**, 4751–4759.

⁹¹ M. Kuzdrowska, B. Murugesapandian, L. Hartenstein, M. T. Gamer, N. Arleth, S. Blechert and P. W. Roesky, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, **27**, 4851–4857.

Memoria, es un eficaz director en procesos de *orto*-litiación.⁹² La funcionalización de *N*-dialquil-*P,P*-difenilfosfinamidas a través de la litiación dirigida seguida de la captura del anión intermedio con una gran variedad de electrófilos abre un amplio abanico de posibilidades de acceso a diferentes tipos de ligandos hemilábiles, cuya coordinación con distintos tipos de metales podrá dar lugar a complejos con utilidad como catalizadores en diversos procesos. En la Figura II.1 se muestran algunos ejemplos de metalociclos de cinco eslabones y ligandos bi- y tri-dentados preparados mediante el empleo de esta metodología.⁹³

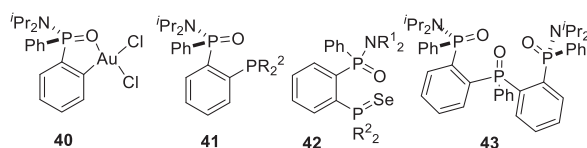


Figura II.1. Complejos y ligandos derivados de la funcionalización en *orto* de fosfinamidas.

El metalociclo de oro(III) **40**^{93a} y el ligando bidentado **41**^{93b} han demostrado su eficacia en catálisis a través de reacciones de acoplamiento A³ y Suzuki-Miyaura, respectivamente. Por otra parte, Williams y colaboradores han analizado las características estereoelectrónicas de los ligandos **41** en función de la magnitud de las constantes de acoplamiento P-Se de sus productos de oxidación con selenio, las fosforoselenoifosfinamidas **42**.^{93b} Sin embargo, las aplicaciones de este nuevo ligando en química de coordinación se encuentran totalmente inexploradas. Por lo que se refiere al ligando tridentado **43**, el complejo que forma con nitrato de

⁹² F. López Ortiz Phosphorus-Bearing Lithium Compounds in Modern Synthesis. In *Lithium Compounds in Organic Synthesis: From fundamentals to Applications*, R. Luisi; V. Capriati (Eds), Wiley-VCH, Weinheim, 2014, pp 271–295.

⁹³ (a) P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Rocés, L. Torre-Fernández, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Organometallics*, 2009, **28**, 1739–1747; (b) D. B. G. Williams, S. J. Evans, H. de Bod, M. S. Mokhadinyana and T. Hughes, *Synthesis*, 2009, **18**, 3106–3112; (c) C. Popovici, P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Rocés, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 428–431; (d) C. Popovici, I. Fernández, P. Oña-Burgos, L. Rocés, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 6691–6703.

europio ha presentado interesantes propiedades luminiscentes.⁹⁴

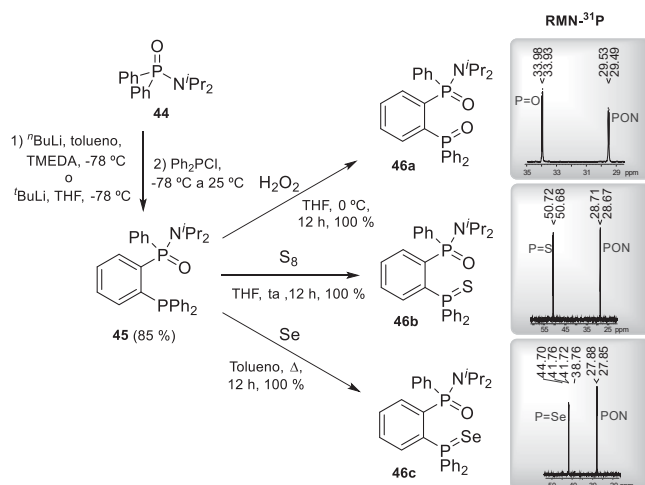
En este capítulo se describe la síntesis y caracterización estructural de *orto*-difenilfosforil, *orto*-difenilfosforotioil y *orto*-difenilfosforoselenoil fosfinamidas y sus complejos de zinc(II). La diferencia en las propiedades electrónicas de los átomos donadores de carga de los grupos funcionales de estas moléculas les confiere un especial interés como ligandos hemilábiles en reacciones de catálisis. El potencial catalítico de los nuevos ligandos sintetizados se evalúa en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos.

II.2. Resultados y discusión

II.2.1. Síntesis de los ligandos bidentados P(X)-P(O)N y formación de complejos con ZnCl₂. Estudio mediante espectroscopía de RMN

Los ligandos bidentados P(O)N/P(X) (X= O; S; Se) **46** se sintetizaron por desprotonación *orto* de la *N,N*-diisopropil-*P,P*-difenilfosfinamida **44**. Ésta se llevó a cabo a -78 °C usando como base ^tBuLi en presencia de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) y tolueno como disolvente o bien ^tBuLi en THF, indistintamente. La captura del intermedio ortolitiado con Ph₂PCl condujo a la *o*-difenilfosfanilfenilfosfinamida **45**^{91,93} con un rendimiento del 85%. La oxidación posterior de **45** con peróxido de hidrógeno, azufre o selenio proporciona los ligandos **46a-c** de forma cuantitativa (Esquema II.4). Este proceso se puede llevar a cabo también de manera *one-pot* haciendo la oxidación de **45** *in situ* con rendimientos similares al proceso en dos etapas (79 % para **46a**, 85 % para **46b** y 83 % para **46c**). Los espectros ESI-HRMS de **46a-b** muestran el pico del ion cuasimolecular [M + H]⁺ correspondiente a la incorporación a **44** de un átomo de oxígeno (m/z 502.2064) y azufre (m/z 518.1838). Por otra parte, la unión de un grupo P=X a la posición *orto* de la fosfinamida queda reflejada en los dos dobletes que aparecen en los espectros de RMN-³¹P, fácilmente asignables a los respectivos grupos funcionales (Esquema II.4).

⁹⁴ F. J. Sainz-Gonzalo, M. Casimiro, C. Popovici, A. Rodríguez-Diéguez, J. F. Fernández-Sánchez, I. Fernández, F. López-Ortiz, A. Fernández-Gutiérrez, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6735–6748.



Esquema II.4. Síntesis de los ligandos orto P=O/P=X (X = O, S, Se) **46**

La oxidación del grupo P(III) de **45** a P(V) en **46** produce un gran desapantallamiento ($\Delta\delta_{PX}(\mathbf{45-46}) = 44.31$ a 61.02 ppm) y un descenso de la magnitud de la constante de acoplamiento vecinal ³¹P, ³¹P ($\Delta^3 J_{PP}(\mathbf{45-46}) = 0.7$ a 2.1 Hz). El valor de δ_{PX} de **46** se encuentra en el intervalo típico de los calcogenuros de fosfina.⁹⁵ Por el contrario, el fósforo del grupo fosfinamida experimenta un pequeño apantallamiento, con valores de $\Delta\delta_{PON}(\mathbf{45-46})$ entre -4.45 y -5.5 ppm, que aumenta según en el orden $O < S < Se$ (Tabla II.1).

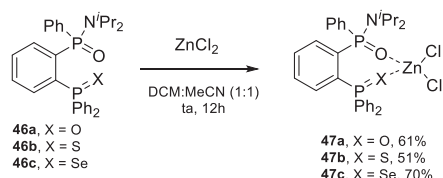
La reacción de los ligandos **46** con ZnCl₂ en una mezcla de acetonitrilo:cloruro de metileno (1:1) a temperatura ambiente genera los respectivos complejos **47** con rendimientos cuantitativos (Esquema II.5). Los espectros de masas de alta resolución muestran el pico correspondiente con la pérdida de un átomo de cloro $[M - Cl]^+$ (**47a** m/z 600.0978, **47b** m/z 616.0741 and **47c** m/z 664.0169).

⁹⁵ G. Davidson in *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, F. R. Hartley, Ed., Wiley: New York, 1992, **2**, Chap. 5, 169–193.

Tabla II.1. Datos de RMN-³¹P de los compuestos **45**, **46** y **47**, (δ en ppm, J en Hz).

Entrada	Comp	δ_{PON}	δ_{PX}	$^3J_{\text{PP}}$
1	45	33.36	-10.95	6.1
2	46a	29.51	33.95	5.4
3	46b	28.69	50.70	4.5
4	46c	27.86	41.74	4.0 ^a
5	47a	37.84	41.63	8.2
6	47b	34.53	48.72	5.2
7	47c	34.15	37.24	4.3 ^b

a) $^1J_{\text{SeP}}$ 722 Hz. (Descrita $^1J_{\text{SeP}}$ 718.3 Hz), b) $^1J_{\text{SeP}}$ 650 Hz.



Esquema II.5. Síntesis de los complejos de zinc(II) **46**

Con respecto al producto de partida **46**, los espectros de infrarrojo de los complejos **47** muestran una disminución de la vibración de tensión del enlace P=X, de 40 – 96 cm⁻¹ para $\nu(\text{NP}=\text{O})$, 39 cm⁻¹ para $\nu(\text{P}=\text{O})$, 72 cm⁻¹ para $\nu(\text{P}=\text{S})$ y 5 cm⁻¹ para $\nu(\text{P}=\text{Se})$. Este resultado es coherente con la coordinación bidentada de **47** al ZnCl₂ como quelato o como ligando puente.^{84,88} Además, la variación de la disminución de $\nu(\text{NP}=\text{O})$ en la serie **47a** < **47b** < **47c** sugiere que la interacción del P=O del grupo fosfinamida con el metal disminuye al aumentar la dureza del calcógeno en el grupo P=X.⁹⁶ Los datos de espectroscopía de RMN ³¹P (Tabla II.1) corroboran la coordinación de ambos grupos fosforados al zinc. Comparado con **46**, el átomo de fósforo de todos los grupos NP=O aparece desapantallado (valor medio de $\Delta\delta_{\text{PON}}(\mathbf{47-46}) \approx 7$ ppm, Figura II.2), y los grupos fósforotioilo y

⁹⁶ (a) N. Burford, *Coord. Chem. Rev.*, 1992, **112**, 1–18; (b) J. B. Cook, B. K. Nicholson and D. W. Smith, *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**, 860–869.

fosforoselenoilo de **47b** y **47c** sufren un apantallamiento de 1.31 y 4.5 ppm, respectivamente.^{96,97}

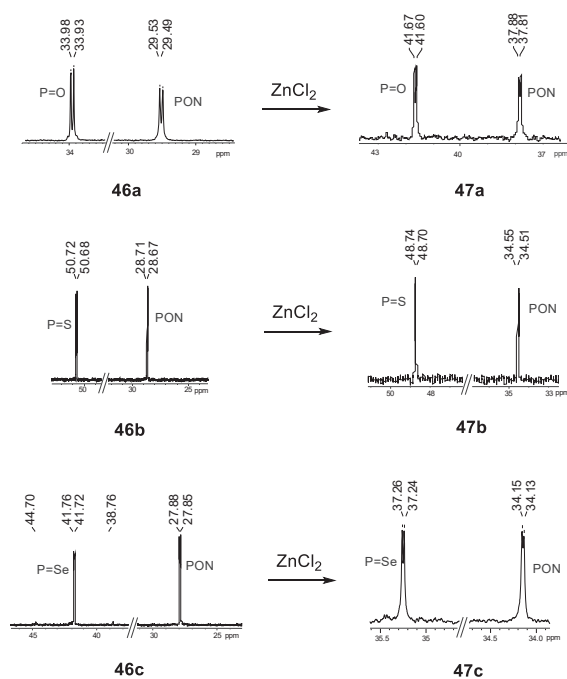


Figura II.2. En la parte izquierda: espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$ de los ligandos **46**; en la parte derecha: espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$ de los complejos **47**.

En cuanto a las constantes de acoplamiento $^{31}P,^{31}P$ ($^3J_{PP}$), el valor es notablemente mayor para **47a**, mientras que permanece inalterada para **47b** y **47c**. Como era de esperar, en el complejo **47c** hay un significativo descenso de la constante de acoplamiento $^{77}Se,^{31}P$ ($^1J_{SeP}$) con respecto al ligando libre ($\Delta^1J_{SeP}(46c-47c) = 72$ Hz) debido al incremento de la longitud del enlace P=Se tras la formación del complejo.⁹⁸

⁹⁷ S. Ahmad, A. A. Isab, H. P. Perzanowski, M. S.Hussain and M. N. Akhtar, *Transition Met. Chem.*, 2002, **27**, 177–183.

⁹⁸ Medida de los satélites de ^{77}Se en el espectro de RMN de ^{31}P . (a) H. Duddeck, *Progr. NMR Spectrosc.*, 1995, **27**, 1-323; (b) H. Duddeck, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, 2004, **52**, 105–166; (c) A. Pop, A. Silvestru, M. Concepción-Gimeno, A. Laguna, M. Kulcsar, M. Arca, V. Lippolis and A. Pintus, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 12490–12479.

La estrategia seguida para la asignación estructural de los complejos se expone a continuación tomando como ejemplo **47a**. En primer lugar se procedió a la identificación, de los protones H3 y H6 a partir de los espectros de RMN de 1H y de ^{31}P desacoplado de 1H ($^{31}P\{^1H\}$), que simplificaron las señales de los protones (Figura II.3), y a los espectros de 1D gNOESY (Figura II.4).

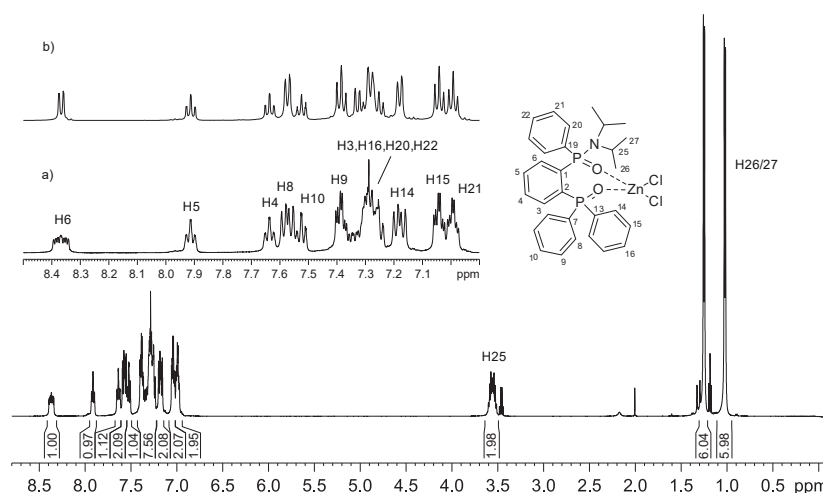


Figura II.3. Espectro de RMN de (a) 1H y (b) $^1H\{^{31}P\}$ del complejo **47a**.

La inversión selectiva de H6 (δ 8.37 ppm) produce NOE positivo en H5 (δ 7.91 ppm) y H20/24 (δ 7.28 ppm), siendo estos últimos los protones orto del fenilo unido al fósforo del grupo fosfinamida. La irradiación en el multiplete a δ 7.18 ppm (2H) originó un pequeño NOE en H20/24, identificando así los protones irradiados como H14/18, es decir, los protones orto del fenilo del óxido de fosfina orientado en la misma dirección que el anillo de fenilo enlazado al fósforo del grupo fosfinamida. Este NOE implica que el metalociclo de siete miembros debe adoptar una conformación distorsionada que acerca los anillos de fenilo de ambos sustituyentes orto, posiblemente para disminuir las interacciones estéricas que produce el voluminoso grupo N^iPr_2 .

Los protones orto H8/12 del otro fenilo del óxido de fosfina aparecen a δ 7.57 ppm, como se deduce del NOE observado tras la irradiación de este multiplete con las señales de H3 (δ 7.33 ppm) y H14/18 (Figura II.4).

Aunque al irradiar a δ 7.57 ppm se ven también afectados los protones, H4 y H10, éstos no dan lugar a ninguna interacción NOE como se puede deducir de su disposición espacial en la molécula (Figura II.4).

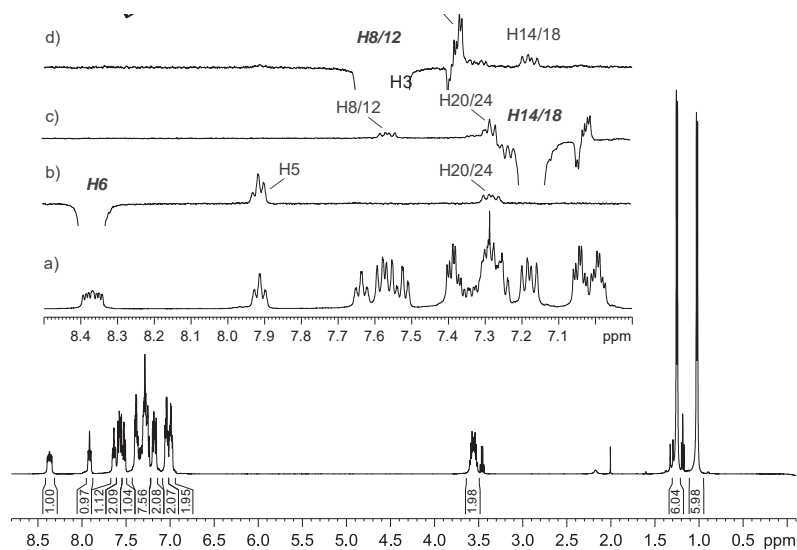


Figura II.4. Espectros de RMN de (a) 1H y (b – d) 1D gNOESY (región aromática) del complejo **47a** con inversión selectiva de (b) H6 a δ 8.37 ppm, (c) H14/H18 a δ 7.18 ppm y (d) H8/H12 a δ 7.57 ppm.

El protón H3 es el más afectado por la coordinación del ligando con el zinc, experimentando un apantallamiento de 1.25 ppm (promedio para **47a-c**, de 1.1 ppm). Este resultado puede explicarse teniendo en cuenta que, al formarse el metalociclo de Zn, H3 queda situado en el cono de anisotropía de uno de los anillos de fenilo del grupo óxido de fosfina. Una vez asignadas las tres señales de los protones orto, éstas se utilizaron como punto de partida para, a partir del análisis del espectro COSY45, identificar el resto de los protones aromáticos. De este modo, se asignaron los respectivos protones en posición meta H21/23 (δ 6.99 ppm, m), H15/17 (δ 7.04 ppm, m) y H9/11 (δ 7.39 ppm, m). Sus correlaciones en el espectro de HMBC vía $^3J_{CH}$ con los correspondientes carbonos cuaternarios permitieron establecer la identidad de los carbonos C7, C13 y C19.

Los carbonos con acoplamiento escalar a los átomos de fósforo se identificaron con ayuda de los espectros de RMN de ^{13}C con

desacoplamiento de 1H y ^{31}P y DEPT135 (Figura II.5). Así, la asignación de los carbonos con doble acoplamiento a fósforo del anillo aromático disustituido (C1, C2, C3 y C6) se llevó a cabo por comparación de los espectros de $^{13}C\{^1H\}$ y $^{13}C\{^1H,^{31}P\}$, teniendo en cuenta las diferentes magnitudes de las constantes de acoplamiento $^nJ_{PC}$ ($n = 1 \gg n = 2 \approx n = 3 > n = 4$). Igualmente, estos experimentos corroboraron la identificación de los carbonos de los otros tres anillos aromáticos directamente unidos a fósforo (C7, C13 y C9). El espectro $^1H,^{13}C$ -gHSQC confirmó la asignación inequívoca de todos los carbonos.

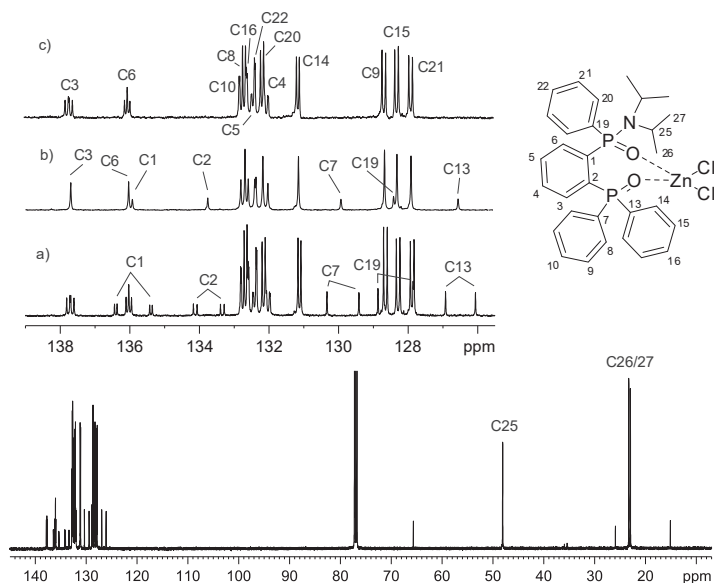
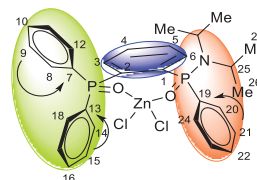


Figura II.5. Espectro de RMN $^{13}C\{^1H\}$ del complejo **47a**. Expansión de la región aromática de los espectros RMN: (a) $^{13}C\{^1H\}$, (b) $^{13}C\{^1H,^{31}P\}$ y (c) DEPT135.

En la Tabla II.2 se comparan los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento $^nJ_{PC}$ de los carbonos cuaternarios de los ligandos **46** y de los complejos **47**, que son los que se ven más afectados por la coordinación al zinc. Los colores indican acoplamiento escalar a uno (verde y rosa) o a los dos (azul) núcleos de ^{31}P . Los compuestos **47b** y **47c** presentan una solubilidad muy pequeña en acetona, metanol, acetonitrilo y THF. Todos los experimentos de RMN, salvo el espectro $^1H,^{13}C$ gHMBC, se realizaron con un tiempo de medida razonable usando disoluciones muy diluidas en cloroformo deuterado. Debido a la poca información en las correlaciones de larga distancia de 1H y ^{13}C , algunos carbonos para estos complejos se asignaron por su similitud con los de **47a**.

Tabla II.2. Selección de datos de los espectros de RMN-¹³C de **46** y **47** (δ en ppm y J Hz) y representación esquemática de la asignación de la estructura de **47a** basada en los espectros de RMN. Las flechas indican las correlaciones de largo alcance ¹H-³¹C observadas.



$\delta^{\text{a}}/J_{\text{PC}}$	46a	46b	46c	47a	47b	47c
C1/	138.01/	137.51/	137.20/	135.89/	135.24/	135.38/
¹ J _{PC} ,	127.6,	127.5,	127.6,	127.5,	133.4,	135.1,
² J _{PC}	9.2	9.1	8.6	9.5	9.7	9.3
C2/	136.11/	136.97/	135.50/	133.73/	135.65/	134.55/
¹ J _{PC} ,	96.4,	79.3,	69.7,	97.9,	80.7,	71.1,
² J _{PC}	12.0	11.1	11.1	13.3	12.7	10.9
C3/	137.23/	137.22/	138.55/	137.71/	138.04/	137.55/
² J _{PC} ,	9.1,	13.4,	14.1,	11.8,	11.8,	12.0,
³ J _{PC}	10.9	11.4	11.2	14.7	11.8	12.0
C7/	134.07/	135.07/	134.16/	129.87/	130.93/	130.71/
¹ J _{PC}	111.4	90.3	81.3	115.3	90.8	80.7
C13/	134.34/	135.70/	134.81/	126.49/	124.6/	123.23/
¹ J _{PC}	111.7	89.9	80.6	108.1	86.0	79.1
C19/	132.86/	133.02/	133.25/	128.36/	128.96/	129.22/
¹ J _{PC}	123.4	122.4	122.5	126.7	130.9	132.9

Como puede observarse, la coordinación al zinc produce un desapantallamiento de los carbonos cuaternarios, que es más acusado para C13, C19 y C7, con valores promedio $\Delta\delta(\mathbf{46-47})$ de 10.2, 4.2 y 3.9 ppm, respectivamente, que para C1 ($\Delta\delta(\mathbf{46-47})$ promedio 2.1 ppm) y C2 ($\Delta\delta(\mathbf{46-47})$ promedio 1.6 ppm). Con respecto a las constantes de acoplamiento ³¹P,¹³C, el mayor cambio se produce para los carbonos C1 y C19. En ambos casos, ¹J_{PC} aumenta en la serie **47a** < **47b** < **47c**. Ese orden es igualmente el que se encuentra para el incremento de dicha constante cuando se compara con la del ligando libre, con valores de $\Delta^1J_{\text{PC}}(\mathbf{46-47})$ de -0.1, -5.8 y -7.5 Hz para C1 y de -3.3, -3.5 y -10.4 Hz para C19. Estos resultados sugieren que la coordinación del zinc al oxígeno del grupo fosfinamida acorte la distancia del enlace de ese fósforo con los carbonos que tiene directamente unidos, C1 y C19. Este efecto es, además, más acusado cuanto más blando es el calcógeno del grupo P=X. De esta forma, si se asume que la geometría de los metalociclos es similar, la intensidad de la interacción del zinc con el átomo de calcógeno Zn···X=P es más fuerte en el complejo **47a** (X=O), seguido por **47b** (X=S) y presentando el complejo **47c** (X=Se) la interacción más débil.

II.2.2. Estudio estructural mediante difracción de Rayos X

Usando la técnica de difusión de Et₂O en una disolución de acetonitrilo:cloruro de metileno (1:1) se obtuvieron monocristales del ligando **46b** y de los complejos **47a-c**. Los datos más relevantes de **46b** están recogidos en la Tabla II.3 y la estructura cristalina se muestra en la Figura II.6.

Tabla II.3. Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados para **46b**.

P1-O1	1.473(2)	O1-P1-C1	108.2(1)
P1-N1	1.648(3)	O1-P1-C19	114.5(1)
P1-C1	1.838(3)	N1-P1-C1	109.1(1)
P1-C19	1.802(3)	S1-P2-C2	116.7(1)
P2-S1	1.951(1)	S1-P2-C7	108.9(1)
P2-C2	1.847(3)	S1-P2-C13	115.9(1)
P2-C7	1.827(3)	O1-P1-C1-C2	-36.6(3)
P2-C13	1.813(3)	P1-C1-C2-P2	-5.6(4)
O1-P1-N1	113.1(1)	S1-P2-C2-C1	-49.8(3)

La fosforotioilfosfinamida **46b** cristaliza en el grupo espacial triclinico *P1* junto con una molécula de acetonitrilo. El átomo de fósforo es casi coplanar con el anillo aromático *orto* sustituido (ángulo de torsión P1-C1-C2-P2 de -5.6(4)°) con O1 y S1 orientados hacia el espacio-*orto* y dispuestos en caras opuestas del plano definido por este anillo aromático (ángulos de torsión O1-P1-C1-C2 y S1-P2-C2-C1 de -36.6(3)° y -49.8(3)°, respectivamente).⁹⁹ El átomo O1 se sitúa en posición *anti* con respecto al enlace P2-anillo aromático (O1⋯P2-C7 ángulo de 169.5(1)°) y la separación no covalente de O1⋯P2 (3.179 Å) es 0.141 Å menor que la suma de los radios de van der Waals (vdW) para los correspondientes átomos (3.32 Å). Esta proximidad puede ser indicativa de una interacción intramolecular débil donador-aceptor del par de electrones del O1 al orbital

⁹⁹ Esta disposición se encuentra en dióxidos y disulfuros de (fosfino)naftalenos 1,8-disustituidos estéricamente impedidos: (a) A. Karaçar, M. Freytag, H. Thönnessen, J. Omelanczuk, P. G. Jones, R. Bartsch and R. Schmutzler, *Heteroatom Chem.*, 2001, **12**, 102–113; (b) J. Omelanczuk, A. Karacar, M. Freytag, P. G. Jones, R. Bartsch, M. Mikolajczyk, and R. Schmutzler, *Inorg. Chim. Acta*, 2003, **350**, 583–591.

σ^* del enlace P-C7. Este efecto no se ve para $S1 \cdots P1$, donde la separación de 3.693 Å es del orden de la suma de los radios de vdW de S y P (3.6 Å).

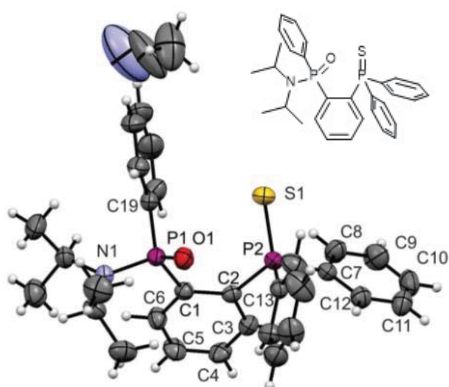


Figura II.6. Estructura molecular de **46b** (representada con elipsoides de probabilidad del 50%) incluyendo la identificación de los átomos relevantes en la discusión estructural y el disolvente de cristalización.

El contacto $O1 \cdots P2$ no parece producir una notable distorsión de la geometría tetraédrica esperada para P1 y P2, excepto por el ligero incremento en la longitud del enlace P-C del átomo de carbono *anti* respecto al átomo O1 (distancia P2-C7 1.827(3) Å) en comparación con P2-C13 1.813(3) Å). Los ángulos de enlace de P1 y P2 se encuentran en el intervalo adecuado para una hibridación sp^3 , 114.5(1)° – 104.8(1)° para P1 y 116.7(1)° - 104.1(1)° para P2.

Los estudios de cristalografía de rayos X de los complejos **47a-c** pusieron de manifiesto que son monómeros que cristalizan en el grupo espacial monoclinico ($P2_1/c$). La estructura molecular se presenta en la Figura II.7.

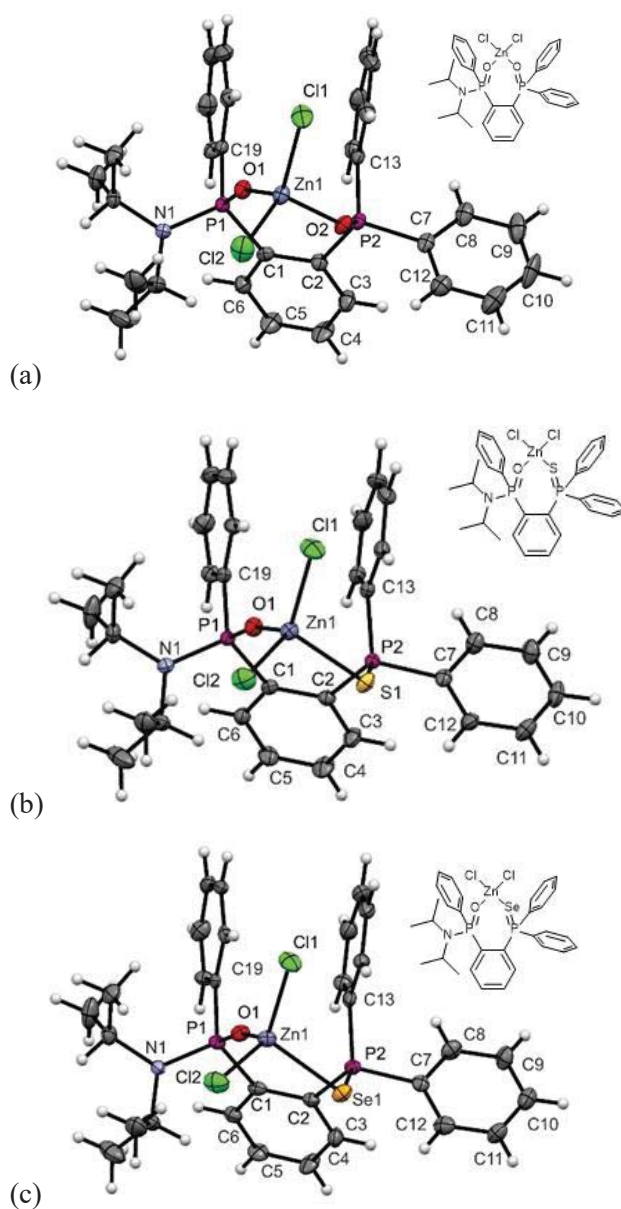


Figura II.7. Estructura cristalina de **47a** (a), **47b** (b) y **47c** (c) (representada con elipsoides de probabilidad del 50%) incluyendo la identificación de los átomos relevantes en la discusión estructural

El átomo de zinc se enlaza a los quelatos **46a-c** a través del átomo de calcógeno del grupo $P=X$ ($X = O, S, Se$) y del átomo de oxígeno del grupo fosfinamida. Estos metalociclos de siete miembros presentan una

conformación de bote retorcido en la que el átomo de zinc está en el centro de un tetraedro distorsionado definido por los heteroátomos X y O de los ligandos y los dos átomos de cloro. Los parámetros geométricos de los complejos **47a-c** (Tabla II.4) son muy parecidos. La quelación produce un leve aumento de la distancia de enlace de los grupos P=O y P=X (P1-O1 en el intervalo de 1.495(2) – 1.497(3) Å; P2-O2 1.504(3) Å; P2-S1 1.9987(9) Å; P2-Se1 2.158(1) Å) con respecto al ligando libre. Sin embargo, destaca el hecho de que la distancia de enlace entre Zn1-S1 (2.3620(7) Å) observada en **47b** es significativamente más corta que la encontrada en el complejo $[ZnX_2(Ph_2P=NSiMe_3)(Ph_2P=S)CH_2]$ (X = Cl, I, media de 2.4141 Å).⁸⁸ También es interesante el hecho de que las distancias de enlace entre P1-C1 y P1-C19 son más cortas en los complejos que en los ligandos libres, siendo la distancia de P1-C19 la más afectada. Este hecho es coherente con los incrementos en $^1J_{PC}$ para C1 y C19 comentados en la caracterización estructural de los complejos en disolución (Tabla II.2).

Las mayores diferencias entre las estructuras de los complejos **47a-c** se basan en la geometría de los metalociclos. Los ángulos de enlace del Zn varían en el intervalo de 90.4(1)° – 114.92(8)° para **47a**, 94.29(5)° – 115.26(5)° para **47b** y 93.83(9)° – 115.8(1)° para **47c**, con un ángulo O1-Zn1-Xn del ligando en **47a** (Xn = O2, 90.4(1)°) menor que en **47b** (Xn = S1, 94.29(5)°) y **47c** (Xn = Se1, 93.83(9)°). Estos valores reflejan el nivel de torsión del metalociclo de los compuestos **47a-c**. El ligando más flexible permite una mejor adaptación del metalociclo a los impedimentos estéricos que presenta la molécula. Los cambios de este ángulo en la serie **47a** < **47b** ≈ **47c** también afectan a otros ángulos de enlace, como Cl1-Zn1-Cl2 y Cl2-Zn1-O2 que son más largos para **47a** que para **47b** y **47c** (Tabla II.4). De forma parecida al ligando libre **46b**, el átomo de fósforo de **47a-c** es casi coplanar al anillo aromático *orto* sustituido (intervalo de ángulos de torsión P1-C1-C2-P2 de -5.9(5)° a -4.7(6)°). El fragmento fosfinamida muestra el mismo patrón en los tres complejos (intervalo de ángulos de torsión O1-P1-C1-C2 de -23.5(4)° a -21.9(4)°) con el sustituyente más voluminoso, el N^iPr_2 , en posición pseudoecuatorial y el anillo aromático no sustituido en posición pseudoaxial, orientada casi de forma paralela a uno de los anillos aromáticos del grupo $Ph_2P=X$. Este último grupo se encuentra girado en sentido antihorario alrededor del enlace P2-C2 con respecto al plano del

enlace P1-O1. El grado de rotación aumenta al hacerlo el tamaño del calcogenuro. Este hecho se ve claramente reflejado en la variación del ángulo diedro O1-P1⋯P2-X_n en la serie **47a** (X_n = O2, 24.9(1)°) < **47b** (X_n = S1, 32.19(8)°) < **47c** (X_n = Se1, 33.9(1)°).

Tabla II.4. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados para los complejos **47a-c**.

	47a	47b	47c
P1-O1	1.496(3)	P1-O1 1.495(2)	P1-O1 1.497(3)
P1-N1	1.647(3)	P1-N1 1.641(2)	P1-N1 1.647(4)
P1-C1	1.831(4)	P1-C1 1.833(2)	P1-C1 1.833(4)
P1-C19	1.792(4)	P1-C19 1.796(2)	P1-C19 1.798(5)
P2-O2	1.504(3)	P2-S1 1.9987(9)	P2-Se1 2.158(1)
P2-C2	1.832(4)	P2-C2 1.828(2)	P2-C2 1.833(4)
P2-C7	1.801(3)	P2-C7 1.821(3)	P2-C7 1.831(5)
P2-C13	1.794(4)	P2-C13 1.799(2)	P2-C13 1.793(5)
Zn1-O1	1.972(3)	Zn1-O1 1.967(2)	Zn1-O1 1.975(3)
Zn1-O2	1.977(2)	Zn1-S1 2.3620(7)	Zn1-Se1 2.463(9)
Zn1-Cl1	2.215(1)	Zn1-Cl1 2.2188(7)	Zn1-Cl1 2.224(1)
Zn1-Cl2	2.202(1)	Zn1-Cl2 2.2220(8)	Zn1-Cl2 2.230(2)
Zn1-O1-P1	159.1(2)	Zn1-O1-P1 166.4(1)	Zn1-O1-P1 166.6(2)
Zn1-O2-P2	129.9(1)	Zn1-S1-P2 104.21(3)	Zn1-Se1-P2 99.88(4)
O2-Zn1-O1	90.4(1)	S1-Zn1-O1 94.29(5)	O1-Zn1-Se1 93.83(9)
Cl1-Zn1-Cl2	114.89(5)	Cl1-Zn1-Cl2 110.96(3)	Cl1-Zn1-Cl2 110.47(6)
Cl2-Zn1-O2	114.92(8)	Cl2-Zn1-S1 109.68(3)	Cl2-Zn1-Se1 109.85(4)
O1-P1-C1-C2	-23.5(4)	O1-P1-C1-C2 -22.1(2)	O1-P1-C1-C2 -21.9(4)
P1-C1-C2-P2	-5.9(5)	P1-C1-C2-P2 -5.1(3)	P1-C1-C2-P2 -4.7(6)
O2-P2-C2-C1	68.3(4)	S1-P2-C2-C1 77.5(2)	Se1-P2-C2-C1 78.7(4)
C1-P1-O1-Zn1	-22.8(5)	C1-P1-O1-Zn1 -48.3(5)	C1-P1-O1-Zn1 -64.9(9)
C2-P2-O2-Zn1	-64.3(2)	Zn1-S1-P2-C2 -82.63(9)	Zn1-Se1-P2-C2 -84.1(2)
O1-Zn1-O2-P2	21.5(2)	O1-Zn1-S1-P2 27.51(6)	O1-Zn1-Se1-P2 27.6(1)

Los anillos aromáticos del grupo Ph₂P=X también varían aumentando su ángulo diedro C3-C2-P2-C7 (de 0.0(4)° en **47a** a 11.3(2)° en **47b** y 11.8(4)° en **47c**) y C19-P1⋯P2-C13 (de 12.1(2)° para **47a** a 17.5(1)° y 18.1(2)° para **47b** y **47c**, respectivamente). La rotación del grupo

Ph₂P=X acerca el anillo aromático situado en posición pseudoecuatorial a H3 de acuerdo con el apantallamiento de H3 que se observa en el espectro de RMN de ¹H de los complejos **47a-c**. El aumento del grado de giro del metalociclo se pone de manifiesto en la posición relativa que adoptan los átomos de Zn. Esta posición se caracteriza por ángulos diedro C1-P1-O1-Zn1 y C2-P2-O2-Zn1 que son más negativos en el orden **47a** < **47b** < **47c** (Tabla II.4). El giro sobre el átomo de zinc causa el agrupamiento casi linear del metal con el enlace P1-O1 (ángulo de enlace P1-O1-Zn1 en el intervalo 159.2(2)°-166.6(2)°) y una variación significativa del ángulo de enlace P2-Xn-Zn1 de casi trigonal para **47a** (X = O2, 129.9(1)°), a aproximadamente tetraédrico en **47b** (X = S1, 104.21(3)°) y **47c** (X = Se1, 99.88(4)°).

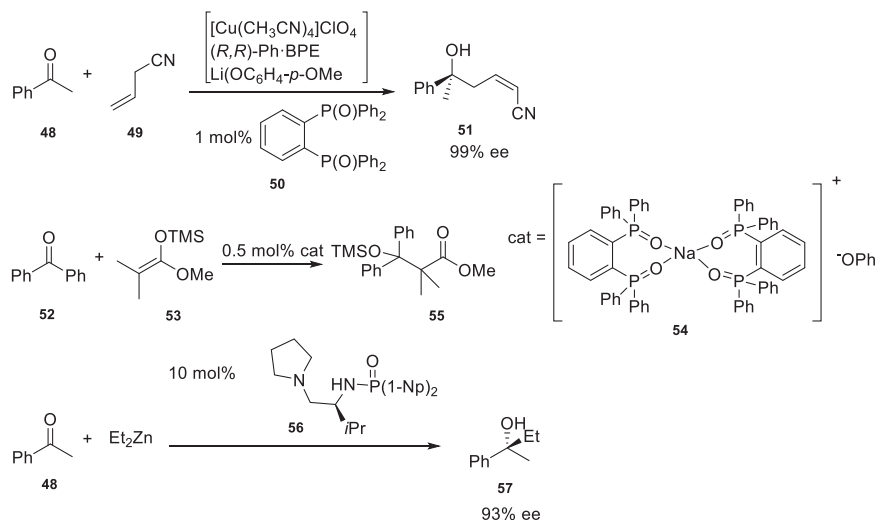
II.2.3. Aplicación en catálisis

La relevancia de las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono mediadas por zinc se encuentra bien establecida y el empleo de zinc como catalizador despierta un interés creciente debido, entre otros aspectos, a presentar una toxicidad mucho menor que la de otros metales. Su actividad catalítica puede enfocarse desde dos perspectivas, sales de zinc como catalizadores ácidos de Lewis, o mediante el empleo de compuestos organometálicos de zinc que actúan transfiriendo su parte orgánica.

Como se ha demostrado en el apartado anterior, en presencia de cloruro de zinc los calcogenuros de fosforilo-diisopropildifenilamida **46** actúan como ligandos bidentados mixtos. Por tanto, se decidió evaluar su conducta como catalizadores en reacciones para las que es de esperar una aceleración por quelación O,X del zinc. Recientemente, se ha demostrado que el empleo de *o*-C₆H₄(P(O)Ph₂)₂ (**50**) en la adición asimétrica catalítica de cianuros de alilo a cetonas¹⁰⁰ y en la reacción aldólica de Mukaiyama con cetonas¹⁰¹ produce un significativo aumento de la velocidad de reacción (Esquema II.6).

¹⁰⁰ R. Yazaki, N. Kumagai and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 5522–5531.

¹⁰¹ M. Hatano, E. Takagi and K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4527–4530.



Esquema II.6. Algunos ejemplos descritos en bibliografía de reacciones catalíticas de formación de enlaces carbono-carbono en las que se emplean ligandos organofosforados.

Estas transformaciones tienen lugar en presencia de fenolatos alcalinos del metal. Los datos de RMN y de estudios de difracción de rayos X permiten atribuir la activación inducida por el ligando de óxido de bis(fosfina) al aumento de la basicidad de Lewis del fenolato por la formación de quelatos con los cationes alcalinos.^{100,101} Otros compuestos organofosforados como los 3,3'-difosforil-BINOLes y las fosfinamidas quirales bifuncionalizadas son ligandos muy efectivos en la adición altamente enantioselectiva de reactivos organozincicos a aldehídos y cetonas (Esquema II.6).¹⁰²

¹⁰² (a) M. Hatano, T. Miyamoto and K. Ishihara, *Synlett*, 2006, 1762–1764; (b) M. Hatano, T. Miyamoto and K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4535–4538; (c) M. Hatano and K. Ishihara, *Chem. Rec.*, 2008, **8**, 143–155; (d) M. Hatano, T. Mizuno and K. Ishihara, *Synlett*, 2010, 2024–2028; (e) M. Hatano, T. Mizuno and K. Ishihara, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 5443–5445; (f) M. Hatano, R. Gouzu, T. Mizuno, H. Abe, T. Yamada and K. Ishihara, *Catal. Sci. Technol.*, 2011, **1**, 1149–1158; (g) H. Huang, H. Zong, G. Bian and L. Song, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 10427–10434; (h) B. Shen, H. Huang, G. Bian, H. Zong and L. Song, *Chirality*, 2013, **25**, 561–566; (i) H. Zong, H. Huang, G. Bian and L. Song, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 2722–2725.

Los compuestos fosfinamida-calcogenuro de fosforilo **46a-c** son ligandos hemilábiles de estructura similar al bis(óxido de difenilfosfina) *o*-C₆H₄(P(O)Ph₂)₂ y a las fosfinamidas quirales anteriormente mencionadas. Estos compuestos van a permitir comprobar, por tanto, el efecto de centro donadores de carga mixtos en catálisis. Además, contienen átomos de fósforo estereogénicos por lo que pueden sintetizarse enantioméricamente puros por desimetrización del grupo Ph₂P.^{91,103}

La reacción escogida para evaluar la actividad catalítica de estos compuestos ha sido la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído. El procedimiento seguido fue análogo al descrito por Ishihara y colaboradores¹⁰¹ realizándolo en presencia de cantidades subestequiométricas de los ligandos **46a-c**. Con objeto de completar el estudio se probó también la capacidad del ligando **45** para catalizar dicha reacción. Así, se trataron 3 equivalentes de Et₂Zn (1.0 M disolución en hexano) con un 10 mol% de los compuestos **45** y **46a-c** a -78 °C durante 30 min y seguidamente se añadió el benzaldehído. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, manteniendo la agitación a dicha temperatura durante 1 h. Tras un procesado acuoso, se obtuvo el 1-fenilpropan-1-ol **59a** (Tabla II.5) cuyo rendimiento se determinó por RMN del crudo de reacción usando ciclooctadieno (COD) como estándar interno para la cuantificación.¹⁰⁴

En ausencia de ligando, sólo se formó un 3 % del alcohol **59a** y un 10 % del alcohol bencílico que se produce por reducción del benzaldehído (entrada 1)^{105,106} Por el contrario, en presencia de los ligandos **46** los rendimientos en **59a** fueron de 86 % (**46a**), 57 % (**46b**) y 59 % (**46c**)

¹⁰³ M. Casimiro, L. Roces, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2378–2381.

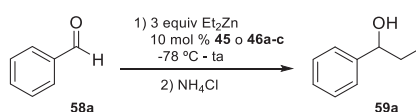
¹⁰⁴ T.R. Hoye, B. M. Eklov and M. Voloshin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2567–2570.

¹⁰⁵ Se ha descrito que el benzaldehído se reduce a alcohol bencílico con Et₂Zn a 0 °C en tolueno en presencia de (-)-2-exodimetilamino isoborneol (1 equivalente). En estas condiciones no se obtiene producto de etilación. M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6071–6072.

¹⁰⁶ La reducción de aldehídos y cetonas a los correspondientes alcoholes con Et₂Zn tiene lugar por β-eliminación de hidruro del compuesto de Zn con desprendimiento de etileno (a) G. E. Coates and D. Ridley, *J. Chem. Soc. A*, 1966, 1064–1069; (b) G. Arnott and R. Hunter, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 992–1000.

(entradas 3-5). Se debe destacar que el ligando **45**, que presenta un sustituyente tipo fosfina en la posición *orto* al grupo fosfinamida, es mucho menos efectivo (rendimiento del 28 %, entrada 2) que los derivados calcogenofosforilados **46a-c**.

Tabla II.5. Reacciones de adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por los ligandos **45** y **46a-c**.



Entrada	Ligando	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	-	1	3 (10)
2	45	1	28
3	46a	1	86
4	46b	1	57
5	46c	1	59
6	-	1.5	4 (14)
7	46a	1.5	99
8	46b	1.5	73

^a Entre paréntesis aparece el porcentaje de alcohol bencílico formado como subproducto de reducción.

Es interesante destacar que en los espectros de RMN de ¹H y ³¹P de los crudos de reacción se ve que los ligandos **46a** y **46b** permanecen inalterados. Sin embargo, en la reacción con **46c** se formó una mezcla equimolecular de **45:46a**. Esto significa que, incluso en condiciones de reacción suaves el ligando **46c** sufre una completa deseleniación dando la fosfanilfosfinamida **45** que se oxida parcialmente a **46a** durante el procesado de la reacción. Esta reacción puede verse favorecida por el gran exceso de Et₂Zn usado (30 equivalente) con respecto a la cantidad de ligando catalítica empleada. La comparación entre las entradas 2 y 5 de la Tabla II.5 indica que la deseleniación de **46c** no es inmediata ya que el rendimiento del 59 % obtenido sólo se puede explicar si consideramos que el ligando actúa como catalizador durante un periodo de tiempo ya que la actividad como catalizador de **45** es muy baja.

Después de una optimización en las condiciones de reacción, se vio que el aumento del tiempo de reacción a 90 min mejoraba considerablemente el rendimiento (Figura II.8). De esta manera, el alcohol **59a** se obtuvo de forma cuantitativa usando el ligando **46a** (entrada 7) y cuando se emplea el compuesto tiofosfinamida-óxido de fosfina **46b** como catalizador el rendimiento, aunque menor, aumenta igualmente (73 %, entrada 8 frente a 57 % entrada 4).

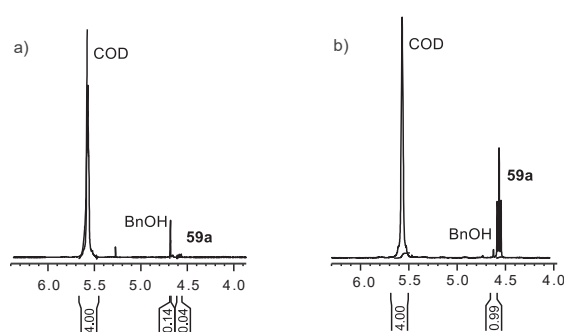


Figura II.8. Espectro de RMN- 1H del crudo de la reacción entre Et_2Zn y benzaldehído en (a) ausencia de ligando y (b) con un 10 mol% de **46a**. Tiempo de reacción, 1.5 h.

Estos resultados ponen de manifiesto que los ligandos **46a-c** aumentan la velocidad de la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído de 18 a 25 veces y suprimen la formación de subproductos de reducción del grupo carbonilo. Por tanto, cabe esperar una complejación entre **46** y el zinc, circunstancia que se ha podido demostrar mediante las correspondientes medidas de RMN en las condiciones de reacción.

El único disolvente que se usa en la reacción es el hexano en el que está disuelto el reactivo Et_2Zn . Incluso con una agitación fuerte, la reacción en presencia de los ligandos **46** es heterogénea debido a la baja solubilidad en disolventes apolares de estos compuestos fosfinamida-calcogenuro de fosforilo. No obstante, el espectro de RMN de 1H de una disolución saturada de **46a** en hexano usando un capilar de $CDCl_3$ para ajustar el *lock*, mostró las señales del ligando después de ampliar la escala vertical del espectro 1024 veces. (Figura II.9).

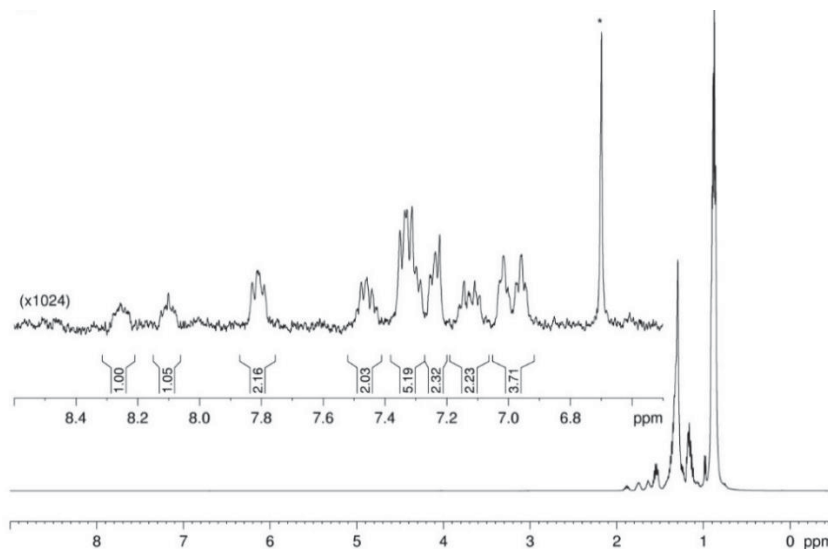


Figura II.9. Espectro de RMN 1H de una disolución saturada de **46a** en hexano (NS 200, x1024). Se aplicó una multiplicación exponencial de $LB = 1$ y corrección de la línea base. El asterisco indica la señal del $CDCl_3$ residual.

La solubilidad de **46a** en hexano aumenta en presencia del Et_2Zn . La región aromática del espectro de RMN de 1H de una muestra saturada de **46a** en una disolución 1.0 M de Et_2Zn en hexano pone de manifiesto la existencia de una única especie (aumento de escala vertical de 256 veces, Figura II.10).¹⁰⁷

El espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$ presentó dos señales, un doblete a δ 35.01 ppm ($^3J_{PP} = 7.3$ Hz) y un singlete muy ancho a δ 34.15 ppm que corresponden a los grupos PO y NP(O), respectivamente (Figura II.11). El desapantallamiento de ambas señales de ^{31}P y el aumento de la $^3J_{PP}$ en comparación con **46a** son análogos a los cambios que se observan en el espectro de RMN- ^{31}P en la formación del complejo **47a**. Todo esto

¹⁰⁷ Se observan fuertes efectos de susceptibilidad magnética χ . La señal residual del cloroformo (del capilar de $CDCl_3$) aparece a δ 6.7 ppm. La señal de los protones del metileno a δ 1.3 ppm se usó como referencia. Este valor se obtuvo del espectro de RMN de 1H de una muestra del disolvente (hexano) en $CDCl_3$. I. C. Jones, G. J. Sharman and J. Pidgeon, *Magn. Reson. Chem.*, 2005, **43**, 497–509. La referencia usada representa una corrección de +0.54 ppm y también se realizó en el espectro de RMN de ^{31}P .

evidencia que **46a** actúa como un ligando quelante mixto O-O con el Et_2Zn , de forma similar a la del complejo **47a**.

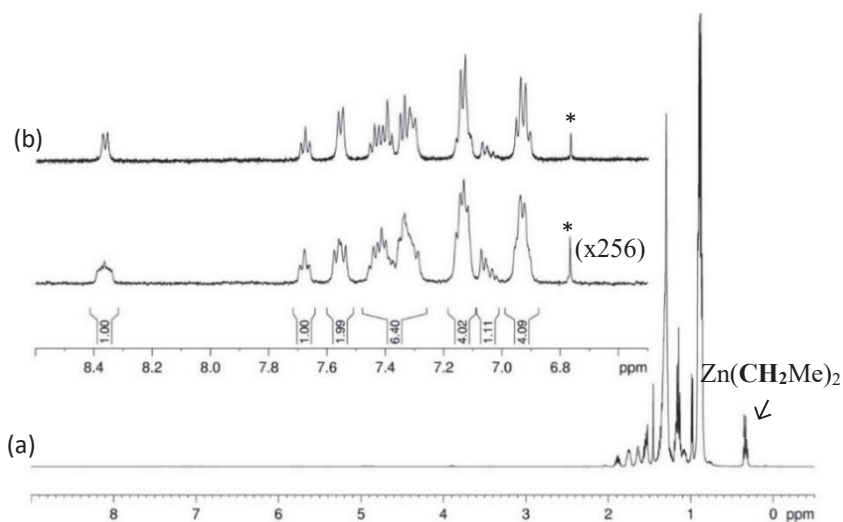


Figura II.10. (a) Espectro de RMN 1H de una disolución saturada del complejo **46a-ZnEt₂** (5.1 mg/ml) en la disolución de Et_2Zn en hexano 1.0 M (NS = 80, x256); (b) expansión del espectro de RMN- ^{31}P de la muestra. Se aplicó una multiplicación exponencial de LB = 1. El asterisco indica el $CHCl_3$ residual.

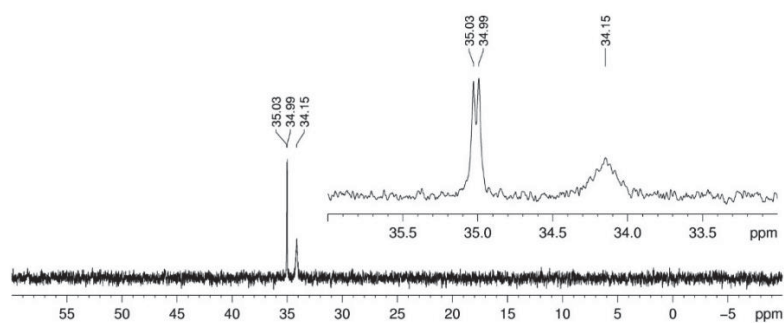
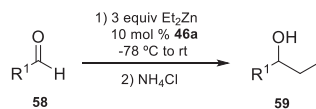


Figura II.11. Espectro de RMN- ^{31}P $\{^1H\}$ de una disolución saturada del complejo **46a-ZnEt₂** en la disolución de Et_2Zn en hexano 1.0 M (NS = 200, LB = 2).

La adición de Et_2Zn catalizada por **46a** se extendió a otros aldehídos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla II.6.

Tabla II.6. Reacción de adición de dietilzinc a aldehídos catalizada por **46a**.



Entrada	R ¹	59	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	Blanco (%) ^a
1	C ₆ H ₅	a	1.5	99	4(14)
2	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	b	1	100	9(23)
3	2-Furyl	c	1	85	20
4	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	d	1.5	97	28(37)
5	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	e	20	99	8
6	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	f	4.5	41(12)	6(10)
7	C ₆ H ₁₁	g	24	58(13)	38(34)

^aLos datos entre paréntesis indican la cantidad del producto de reducción obtenido como subproducto de la reacción.

Para los aldehídos aromáticos con grupos atractores de electrones (2,4-diclorobenzaldehído y furfural) y los aldehídos α,β-insaturados ((*E*)-cinamaldehído) la etilación catalizada genera los correspondientes alcoholes **59b-d** con altos rendimientos en 60-90 minutos (entradas 2-4). En las reacciones con grupos donadores de electrones en aldehídos aromáticos como el 4-dimetilaminobenzaldehído, en cambio, la velocidad de la reacción es mucho menor. La formación del alcohol **59e** se consiguió de forma prácticamente cuantitativa aumentando el tiempo de reacción a 20 h (entrada 5). La etilación de aldehídos alifáticos tiene lugar de forma menos eficiente. El hidrocinaldehído y el ciclohexanocarbaldehído adicionan el grupo etilo al carbonilo en presencia de **46a** dando los alcoholes **59f** y **59g** con rendimientos moderados (41 % y 58 %, respectivamente) incluso después de largos tiempos de reacción (4.5 – 24 h, entradas 6-7). En estas últimas reacciones con aldehídos alifáticos se observan, además, pequeñas cantidades (12 – 13 %) de los productos de reducción del grupo C=O. Estos resultados, aunque modestos, son muy superiores a los obtenidos en las transformaciones no catalizadas, donde en el caso del ciclohexanocarbaldehído, por ejemplo, se obtuvo una gran cantidad (34 %) del producto de transferencia de hidruro del Et₂Zn.

II.3. Conclusiones

Se han sintetizado las fosfinamidas diarílicas **46a-c** introduciendo grupos $Ph_2P=X$ ($X = O, S, Se$) en posición orto a la función fosfinamida mediante la secuencia de reacciones de orto litiación, adición de clorodifenilfosfina y posterior oxidación (H_2O_2, S_8, Se). El proceso se puede llevar a cabo de manera *one-pot* con rendimientos del orden del 80 %. Las fosforil-fosfinamidas obtenidas actúan como ligandos quelantes O, X ($X = O, S, Se$) frente a cloruro de zinc. Tanto los ligandos **46a-c** como los complejos de Zn **47a-c** se han caracterizados mediante espectroscopía de RMN en disolución.

Las estructuras cristalinas de **46b** y **47a-c** se han estudiado, además, mediante difracción de rayos X. La complejación produce, entre otros efectos, el alargamiento de la distancia de enlace P-O del grupo fosfinamida provocando que se hagan más cortas las distancias P-C_{ipso} y que el protón H3 se encuentre en el cono de anisotropía de uno de los anillos aromáticos del resto $Ph_2P=X$: estos mismos efectos se observan en disolución como evidencia el análisis por RMN al aumentar la constante de acoplamiento P-C ($^1J_{PC}$) y producirse un apantallamiento de la señal H3. En la estructura molecular de **46b**, tanto la disposición espacial de la molécula como la distancia entre los átomos de oxígeno de la fosfinamida y el de fósforo del grupo P=S son coherentes con la existencia de una interacción estabilizante $P=O \cdots P=S$.

Los compuestos **46a-c** resultaron eficaces aceleradores de la reacción de etilación de aldehídos con Et_2Zn . Mediante espectroscopía de RMN se comprobó que los ligandos bidentados se coordinan al zinc de manera similar a la encontrada para los complejos **47a-c**. Los mejores resultados en catálisis se obtuvieron para el ligando mixto fosfinamida-óxido de fosfina **46a**. Su participación, en una cantidad de 10 mol%, es determinante para que los productos de adición a aldehídos aromáticos se obtengan de manera prácticamente cuantitativa a temperatura ambiente y tiempo de reacción razonable, sin que se detecten subproductos procedentes de la reducción del aldehído.

**Capítulo III. Síntesis de ligandos radicalarios
derivados del ácido fosfínico-TEMPO: Formación de
complejos y estudio de sus propiedades magnéticas**

III.1. Introducción

Los radicales nitróxido estables (SNR) se caracterizan por presentar un grupo N-O· con un electrón desapareado en un orbital antienlazante π^* deslocalizado prácticamente por igual entre el átomo de nitrógeno y el de oxígeno. Aunque se encuentran descritos algunos radicales nitróxido estables que poseen hidrógenos en posición α con respecto al nitrógeno,¹⁰⁸ los radicales de este tipo tienden a descomponer con mucha facilidad. Por ello, las estructuras más frecuentes son aquellas que presentan sustitución por grupos alquilo en dicha posición que, además, evitan la formación de dímeros.

Estos compuestos presentan numerosas e importantes aplicaciones en distintos campos. Así, en química sintética cabe señalar su papel en reacciones de polimerización radicalaria controlada¹⁰⁹ y como catalizadores¹¹⁰ o co-catalizadores en procesos oxidativos.¹¹¹ En biología, constituyen una valiosa herramienta para el estudio de fenómenos intracelulares al servir como sondas de espín y pH.¹¹² Por otra parte, sus momentos magnéticos hacen que puedan utilizarse como agentes de

¹⁰⁸ M. Amar, S. Bar, M. A. Iron, H. Toledo, B. Tumanski, L. J. W. Shimon, M. Botoshansky, N. Fridman and A. M. Szpilman, *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 6070/1–6070/9.

¹⁰⁹ (a) E. Guegain, Y. Guillaneuf and J. Nicolas, *Macromol. Rapid Commun.*, 2015, **36**, 1227–1247; (b) A. Kermagoret and D. Gimes, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 7672–7685; (c) E. Megiel, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2017, **250**, 158–184; (d) S. Coiai, E. Passaglia and F. Cicogna, *Polym. Int.*, 2019, **68**, 27–63.

¹¹⁰ (a) S. Wertz and A. Studer, *Green Chem.*, 2013, **15**, 3116–3134; (b) M. Carbó-López, P. Y. Chavant, F. Molton, G. Royal and V. Blandin, *ChemistrySelect*, 2017, **2**, 443–450; (c) K. Hemmat, M. A.; Nasser and A. Allahresani, *Appl. Organomet. Chem.*, 2019, **33**, e4937.

¹¹¹ (a) R. Ciriminna, V. Pandarus, F. Beland and M. Pagliaro, *ChemCatChem*, 2018, **10**, 1731–1738; (b) N. O. Balayeva, N. Zheng, R. Dillert and D. W. Bahnemann, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 10694–10704; (c) D. Li, X. Shen and J. Lei, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 2466–2475.

¹¹² (a) A. N. Tikhonov and W. K. Subczynski, *Biol. Magn. Reson.*, 2005, **23**, 147–194; (b) L. M. Weiner, *Appl. Magn. Reson.*, 2007, **31**, 357–373; (c) D. Marsh, *Appl. Magn. Reson.*, 2010, **37**, 435–454; (d) R. Tamura, K. I. Suzuki, Y. Uchida and Y. Noda, *Electron. Paramagn. Reson.*, 2013, **23**, 1–21; (e) A. N. Tikhonov, *Cell Biochem. Biophys.*, 2017, **75**, 421–432; (e) R. Krzyminiewski, B. Dobosz, G. Schroeder and J. Kurczewska, *Sci. Rep.*, 2019, **9**, 18733/1–18733/11.

contraste en resonancia magnética de imagen¹¹³ y agentes de transferencia de polarización para el aumento de la polarización dinámica de la resonancia magnética nuclear.¹¹⁴ Las aplicaciones terapéuticas de los nitróxidos están asociadas a su papel como antioxidantes en procesos de estrés oxidativo.¹¹⁵ El desarrollo de metodologías para la síntesis de estructuras moleculares que presentan propiedades magnéticas atrae un enorme interés dentro de la comunidad científica debido al potencial de este tipo de materiales en nanomedicina, almacenamiento de datos o computación cuántica.¹¹⁶ Esto hace que una de las aplicaciones más sobresalientes de los nitróxidos en ciencia de materiales sea en el área del magnetismo molecular, ya que la aproximación más eficaz para la obtención de estos materiales consiste en la coordinación de radicales orgánicos con metales paramagnéticos, siendo el radical TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo) uno de los más usados en reacciones con metales de los bloques d o f. El carácter débil como base de Lewis del grupo N-O \cdot limita su capacidad coordinante. No obstante, el empleo de grupos fuertemente electroattractores como el anión hexfluororacetilacetato (hfac) favorece la coordinación al aumentar la acidez de los centros metálicos.

Un aspecto fundamental para el progreso y desarrollo en el campo del magnetismo molecular reside en el diseño y síntesis de radicales neutros

¹¹³ (a) F. Hyodo, B. P. Soule, K.-I. Matsumoto, S. Matusmoto, J. A. Cook, E. Hyodo, A. L. Sowers, M. C. Krishna and J. B. Mitchell, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2008, **60**, 1049–1060; (b) R. M. Davis, J. B. Mitchell and M. C. Krishna, *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2011, **11**, 347–358.

¹¹⁴ (a) K.-N. Hu, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 2011, **40**, 31–41; (b) U. Akbey and H. Oschkinat, *J. Magn. Reson.*, 2016, **269**, 213–224; (c) A. Leavesley, S. Jain, I. Kamniker, H. Zhang, S. Rajca, A. Rajca and S. Han, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, **20**, 27646–27657.

¹¹⁵ (a) B. P. Soule, F. Hyodo, K.-I. Matsumoto, N. L. Simone, J. A. Cook, M. C. Krishna and J. B. Mitchell, *Antioxid. Redox Signaling*, 2007, **9**, 1731–17843; (b) Y. Nagasaki, *Ther. Delivery*, 2012, **3**, 165–179.

¹¹⁶ (a) *Molecular Magnetic Materials Concepts and Applications*, ed. B. Sieklucka and D. Pinkowicz, Wiley-VCH, Weinheim, 2017; (b) C. Gong and X. Zhang, *Science*, 2019, **363**, eaav4450; (c) M. Atzori and R. Sessoli, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 11339–11352. (d) Z.-S. Yao, Z. Tang and J. Tao, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 2071–2086.

estables con diversidad estructural y electrónica. El esqueleto molecular de estos radicales desempeña dos funciones claves. Por una parte, conseguir una buena estabilización del espín y, por otra, modular y controlar la estructura electrónica que a su vez es responsable de las propiedades físico-químicas de los materiales. Los radicales nitróxido presentan la singular ventaja de que el grupo aminoxil resiste las condiciones experimentales empleadas en muchas reacciones orgánicas. Además, la facilidad de funcionalización de la posición 4 del radical TEMPO expande las posibilidades de preparación de nuevos compuestos con notorias arquitecturas y propiedades magnéticas.¹¹⁷ En este sentido, el derivado comercial 4-amino-TEMPO constituye un excelente punto de partida para la introducción de nuevas funcionalidades y, por tanto, nuevos puntos de coordinación en el radical, además de la unidad NO·. Los radicales **60** y **61** (Figura III.1), preparados a partir de 4-amino-TEMPO constituyen un ejemplo representativo de las posibilidades de esta metodología. Estos ligandos bidentados de estructura sencilla fueron capaces, a través de su coordinación con *cis*-M^{II}(hfac)₂(H₂O)₂ (M = Cu y Mn), de originar diferentes arquitecturas moleculares que, en unos casos, presentaron interacciones ferromagnéticas y en otros antiferromagnéticas.¹¹⁸

En este contexto, los derivados fosforados de TEMPO son particularmente interesantes. Los ligandos fosforados presentan una serie de diferencias en relación a los ligandos donadores más tradicionales, basados en heterociclos nitrogenados. Entre estas diferencias cabe mencionar su geometría pseudotetraédrica y su extensa química de coordinación. La disponibilidad de un elevado número de grupos

¹¹⁷ (a) I. Ratera and J. Veciana, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 303–349; (b) Z. Zhou and L. Liu, *Curr. Org. Chem.*, 2014, **18**, 459–474. (c) L. B. L. Escobar, G. P. Guedes, S. Soriano, N. L. Speziali, A. K. Jordão, A. C. Cunha, V. F. Ferreira, C. Maxim, M. A. Novak, M. Andruh, M. G. F. Vaz, *Inorg. Chem.*, 2014, **53**, 7508–7517; (d) A. V. Artem'ev, O. V. Vysotskaya, L. A. Oparina, A. S. Bogomyakov, S. S. Khutsishvili, I. V. Sterkhova, V. I. Ovcharenko and B. A. Trofimov, *Polyhedron*, 2016, **119**, 293–299; (e) N. Cosquer, E. Lefebvre, B. Douziech, S. Houille, F. Michaud, C. J. Gómez-García and F. Conan, *Inorg. Chim. Acta*, 2018, **479**, 1–9.

¹¹⁸ Y.-L., Gao, S. Nishihara and K. Inoue, *CrystEngComm.*, 2018, **20**, 2961–2967.

funcionales que contienen fósforo en combinación con su posición en el anillo de piperidina ofrece, en principio, acceso a un gran número de radicales con propiedades adecuadas para aplicaciones específicas.

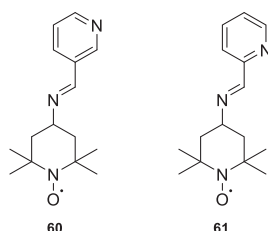


Figura III.1. Estructura de los ligandos bidentados 3- y 2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidiloxi)iminometil]piridina **60** y **61**.

Sin embargo, no son muchas las estructuras descritas hasta el momento en las que una de las posiciones del sistema heterocíclico de TEMPO se encuentre sustituida por un átomo de fósforo (estructuras **I**,¹¹⁹ **II**¹²⁰ y **III**,¹²¹ Figura III.2). La proximidad del átomo de fósforo al grupo nitroxilo en la estructura **I**, ha permitido el estudio estructural y los efectos del disolvente sobre las constantes de acoplamiento hiperfino a_P del fósforo. Las fosfinas **II** sirvieron como neutralizadores radicalarios para inhibir la polimerización del ácido acrílico, mientras que los compuestos **III** resultaron aplicables a la neutralización de oxígeno singlete (fosfonato,^{121a} $X = Y = Z = O$) y como sondas de espín e inhibidores enzimáticos (fosfinatos,^{121b} $X =$ par de electrones no enlazante, $Y = OR$, $Z = Ph$ y

¹¹⁹ (a) G. Audran, L. Bosco, P. Bremond, T. Butscher and S. R. A. Marque, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 1288–1292; (b) P. Nkolo, G. Audran, P. Bremond, R. Bikanga, S. R. A. Marque and V. Roubaud, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 3188–3201; (c) G. Audran, R. Bikanga, P. Bremond, M. Edeleva, J.-P. Joly, S. R. A. Marque, P. Nkolo and V. Roubaud, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 8425–8432, y referencias allí citadas.

¹²⁰M. D. Gol'dfein, A. V. Trubnikov, L. V. Aizenberg and N. V. Simontseva, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.*, 1986, **29**, 91–95.

¹²¹ (a) D. Bellus, H. Lind and J. F. Wyatt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 1199–1200; (b) N. A. Kardanov, S. A. Trifonova, R. I. Zhdanov, I. B. Al'tman, N. N. Godovikov and M. I. Kabachnik, *Russ. Chem. Bull.*, 1984, **33**, 1911–1915; (c) D. A. Butterfield, J. Colvin, J. Liu, J. Wang, L. Bachas, D. Bhattacharrya, *Anal. Chim. Acta*, 2002, **470**, 29–36; (d) R. K. Eppler, E. P. Hudson, S. D. Chase, J. S. Dordick, J. A. Reimer and D. S. Clark, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, **105**, 15672–15677.

fosfonofluoridatos,^{121c,d} X = Y = O, Z = F).

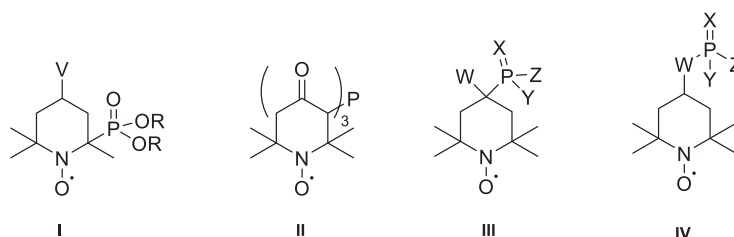


Figura III.2. Derivados de TEMPO que contienen fósforo.

Los compuestos de tipo **IV** constituyen la familia de derivados fosforados de TEMPO más amplia. Contienen grupos funcionales con P(III) (fosfinato, fosfito, fosforamidito, etc.) y P(V) (fosfonato, fosfonamida, fosfato, fosforamidato, fosforamida, etc.) en los que el átomo de fósforo se encuentra unido al TEMPO a través de un heteroátomo (oxígeno o nitrógeno). La mayoría de las aplicaciones corresponden a los derivados del ácido fosfórico, que se emplean como sondas paramagnéticas y catalizadores en reacciones de oxidación.¹²² Existen muy pocos ejemplos que describan la preparación de los correspondientes derivados de azufre (X = S) y selenio (X = Se).¹²³ Para estos compuestos se ha ensayado su actividad como agentes antifúngicos¹²⁴ y, sobre todo, anticancerígenos.¹²⁵

¹²² (a) S. Iwamoto, W. Kai, T. Isogai, T. Saito, A. Isogai and T. Iwata, *Polym. Degrad. Stab.*, 2010, **95**, 1394–1398; (b) A. K. Smith and J. H. Freed, *Chem. Phys. Lipids*, 2012, **165**, 348–361; (c) C. H. Wunderlich, R. G. Huber, R. Spitzer, K. R. Liedl, K. Kloiber and C. Kreutz, *ACS Chem. Biol.*, 2013, **8**, 2697–2706; (d) M. Naruszewicz, A. Busiakiewicz, G. Grabowski and W. Olejniczak, *Surf. Interface Anal.*, 2014, **46**, 128–133; (e) J. Gross, K. Tauber, M. Fuchs, N.G. Schmidt, A. Rajagopalan, K. Faber, W. M. F. Fabian, J. Pfeffer, T. Haas and W. Kroutil, *Green Chem.*, 2014, **16**, 2117–2121; (f) A.I. Kokorin, V. N. Khrustalev and O. I. Gromov, *Appl. Magn. Reson.*, 2015 **46**, 1429–1442.

¹²³ (a) G. Sosnovsky, M. Konieczny, *Z. Naturforsch., B*, 1973, **28**, 488–499; (b) G. Sosnovsky and M. Konieczny, *Synthesis*, 1978, 583–585; (c) M. Konieczny and G. Sosnovsky, *Z. Naturforsch., B*, 1978, **33**, 1040–1046.

¹²⁴ (a) B. Huras, J. Zakrzewski and M. Krawczyk, *Lett. Org. Chem.*, 2010, **7**, 545–551; (b) B. Huras, J. Zakrzewski and M. Krawczyk, *Heteroatom Chem.*, 2011, **22**, 137–147.

¹²⁵ (a) P. L. Gutierrez, M. Konieczny and G. Sosnovsky, *Z. Naturforsch., B*, 1981, **36**, 1612–1617; (b) G. Sosnovsky and S. W. Li, *Cancer Lett.*, 1985, **25**, 255–260; (c) G. Sosnovsky, N. U. M. Rao and S.W. Li, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 2225–2230;

Sin embargo, la conducta magnética de los radicales **I-IV**, no se ha analizado. En general, la investigación sobre el comportamiento magnético de derivados radicalarios de TEMPO que contengan fósforo es muy escasa. Así, sólo hemos podido encontrar en la literatura el estudio de dos poliradicales bastante poco comunes, el fosfito **V**¹²⁶ y el ciclotrifosfaceno **VI** (Figura III.3).¹²⁷

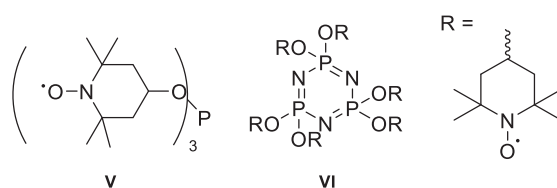


Figura III.3. Radicales nitroxilo estables que contienen fósforo para los cuales se han estudiado sus propiedades magnéticas

En los Capítulos I y II se ha puesto de manifiesto que, en comparación con otros grupos fosforados, la investigación sobre complejación de fosfinamidas neutras con elementos de los grupos principales, metales de transición y lántanidos no es muy abundante. En concreto, el empleo de ligandos mixtos de fosfinamida-TEMPO en química de coordinación no se ha estudiado. La presencia en su estructura de dos átomos de oxígeno con propiedades electrónicas muy diferentes hace que sea una buena herramienta de partida para la síntesis de complejos y el análisis de sus propiedades magnéticas. En dichos complejos, el ligando puede actuar como monodentado o bidentado por coordinación a los metales catiónicos por el átomo de oxígeno del grupo fosfinamida y el nitroxilo. De este modo la formación de diferentes motivos estructurales, y por tanto diferentes propiedades, es posible. Este tipo de ligandos resultarían, en principio, fácilmente accesibles mediante el método general

(d) G. Sosnovsky, J. Lukszo, M. Konieczny, K. Purgstaller and F. Laib, *J. Pharm. Sci.*, 1994, **83**, 982–988.

¹²⁶ A. Nakajima, H. Ohya-Nishiguchi and Y. Deguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, **44**, 2120–2123.

¹²⁷ L. Dulog and H. Möhler, *Makromol. Chem.*, 1988, **189**, 2611–2615.

de preparación de fosfinamidas (Figura III.4).¹²⁸ Por otra parte, cabe esperar que la sustitución del átomo de oxígeno de la agrupación fosfinamida por centros donadores blandos como son el azufre y el selenio tenga influencia sobre la interacción magnética entre los transportadores de espín y modificará la conducta en su coordinación con los metales iónicos. De este modo sería posible obtener nuevos complejos con diferentes estructuras y propiedades.

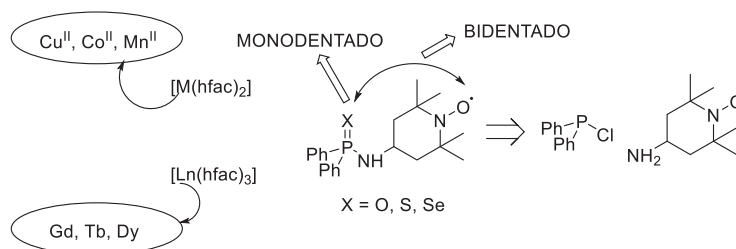


Figura III.4. Análisis retrosintético para la preparación de los ligandos derivados del ácido fosfínico-TEMPO y formación de complejos con diferentes metales.

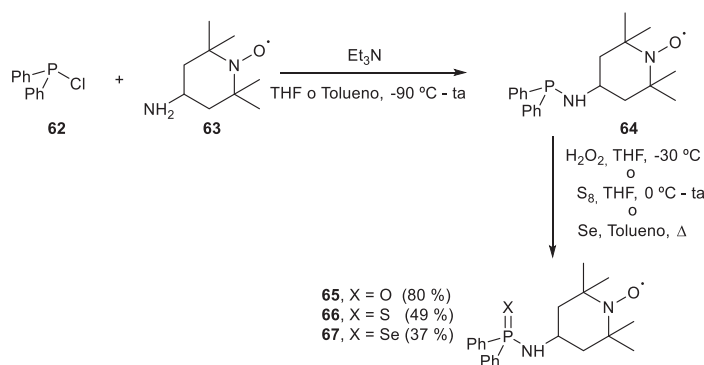
En este capítulo se detalla la síntesis, estructura cristalina y caracterización espectroscópica de tres ligandos mixtos formados por un derivado del ácido fosfínico con el grupo $\text{P}(=\text{X})\text{N}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$ y Se , Figura III.4) y el radical TEMPO. Se describe también el estudio del comportamiento del 1-piperidiniloxi-4-[difenílfosfinil)amino]-2,2,6,6-tetrametil radical (dppnTEMPO) en complejación con metales de los bloques d y f y la estructura cristalina de los complejos formados. Finalmente, se discute la conducta magnética tanto de los ligandos como de los complejos.

¹²⁸ (a) I. Fernández, F. López-Ortiz, B. Tejerina and S. García-Granda, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1339–1342; (b) I. Fernández, F. López-Ortiz, A. Menéndez-Velázquez and S. García-Granda, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3852–3860.

III.2. Resultados y discusión

III.2.1. Síntesis y estructura cristalina de los ligandos radicalarios derivados del ácido fosfínico-TEMPO

El radical 1-piperidiniloxi-4-[(difenylfosfinil)amino]-2,2,6,6-tetrametil (dppnTEMPO) se sintetizó por reacción de clorodifenilfosfina **62** con el radical 4-amino-TEMPO **63**, usando trietilamina como base a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF, y posterior oxidación *in situ* de la difenilaminofosfina de TEMPO **64** con peróxido de hidrógeno a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras la purificación por cromatografía en columna se aisló el radical **65** ($\text{X}=\text{O}$) con un 80 % de rendimiento. El empleo de azufre y selenio como oxidantes condujo a los correspondientes derivados **66** ($\text{X}=\text{S}$) y **67** ($\text{X}=\text{Se}$). El rendimiento en producto aislado después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna fue del 49 % y 37 %, respectivamente (Esquema III.1). La sulfuración y selenación de compuestos de P(III) de capa cerrada son procesos altamente eficaces, los moderados rendimientos obtenidos para **66** y **67** son atribuibles a la formación de subproductos no deseados inducida por la presencia del radical nitroxilo.



Esquema III.1. Síntesis del ligando dppnTEMPO **65** y sus análogos con azufre **66** y selenio **67**.

Los espectros de ESI-HRMS mostraron el pico del ión molecular $[\text{M}]^+$ (m/z 371.1898) para el radical **65** y del ion cuasimolecular $[\text{M} + \text{H}]^+$ para **66** (m/z 388.1738) y **67** (m/z 436.1211). La presencia de fragmentos radicalarios origina espectros de RMN de ^1H con poca definición y señales muy anchas debido a que la relajación que induce el electrón desapareado

del radical es muy rápida. Este efecto tiene mucho menor impacto sobre el núcleo de ^{31}P , para el que se observa sin dificultad el espectro de alta resolución.¹²⁹ Los espectros de RMN de ^{31}P de los productos purificados mostraron una única señal cuyo desplazamiento químico (**65** δ_{P} 25.14 ppm, **66** δ_{P} 60.01 ppm y **67** δ_{P} 56.84 ppm) se encuentra dentro del intervalo esperado para fosfinamidas,¹³⁰ tiofosfinamidas¹³¹ y selenofosfinamidas.¹³² Esto incluye la constante de acoplamiento escalar $^{77}\text{Se}, ^{31}\text{P}$, $^1J_{\text{SeP}}$ 755.2 Hz, medida a partir del doblete de los satélites de ^{77}Se . La asignación de los tres compuestos se confirmó mediante RMN- ^1H a través de las correspondientes hidroxilaminas obtenidas por reducción *in situ* de los radicales con una cantidad equimolecular de fenilhidracina.

La evaporación lenta de disoluciones de los ligandos en cloroformo/*n*-heptano a 10 °C permitió la obtención de monocristales para su estudio mediante difracción de rayos X. En la Figura III.5 se encuentran representadas las unidades asimétricas y en la Tabla III.1 las longitudes y ángulos de enlace seleccionados para cada uno de los ligandos radicalarios sintetizados. El compuesto **65** cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ mientras que sus isomorfos **66** y **67** lo hacen en el grupo espacial monoclinico $P2_1/c$, mostrando ligeras diferencias en el empaquetamiento cristalino. Aunque **65** no presenta un centro quiral, cristaliza en uno de los grupos espaciales de Sohnke. Un estudio estadístico usando la base de datos de estructura cristalina de Cambridge (Cambridge Structural Database) ha demostrado que las moléculas orgánicas aquirales pueden cristalizar en un

¹²⁹ P. J. Hors and K. A. McLauchlan, *J. Magn. Reson.* 1979, **36**, 129–134.

¹³⁰ D. B. G. Williams, S. J. Evans, H. de Bod, M. S. Mokhadinyana and T. Hughes, *Synthesis*, 2009, 3106–3112.

¹³¹ H. el Hajjoui, E. Belmonte, J. García-López, I. Fernández, M. J. Iglesias, L. Rocas, S. García-Granda, A. El Laghdach and F. López-Ortiz, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 5647–5658.

¹³² (a) A. M. Z. Slawin, J. Wheatley and J. D. Woollins, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 713–720; (b) M. Aydemir, A. Baysal, S. Oezkar and L. T. Yildirim, *Polyhedron*, 2011, **30**, 796–804; (c) H. Saracoglu, O. Sarioz and S. Oznergiz, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2014, **591**, 47–63; (d) R. K. Kottalanka, A. Harinath and T. K. Panda, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 37755–37767.

grupo espacial de Sohnke como consecuencia de su flexibilidad molecular.¹³³

Las estructuras moleculares de los radicales **65-67** son similares con la excepción del heteroátomo que se encuentra unido al átomo de fósforo (X = O, **65**; X = S, **66** y X = Se, **67**). En el fragmento de TEMPO, las longitudes del enlace N-O son cercanas a 1.29 Å, aproximadamente en el rango medio de dichas distancias para derivados de TEMPO (1.27-132 Å).¹³⁴ El anillo de TEMPO en **65-67** adopta una conformación de silla en la que los átomos N1 y C5 se encuentran fuera del plano que contiene a C1, C4, C6 y C7 con distancias de 0.313(3) y 0.719(4) Å (en **65**); 0.375(3) y 0.716(4) Å (para **66**) y 0.373(3) y 0.725(3) Å (en **67**). Para los compuestos **66** y **67** la unidad asimétrica contiene dos moléculas independientes y las distancias corresponden al valor promedio que implica a los átomos de las moléculas etiquetadas como A y B. La longitud del enlace P-N es característica de un fragmento (difenilfosfinil)amino,¹³⁵ mientras que, como cabría esperar,^{132c,136} en P=X (X = O, S y Se) aumenta a medida que el radio atómico de X también lo hace.

¹³³ E. Pidcock, *Chem. Commun.*, 2005, 3457–3459.

¹³⁴ (a) R. N. Shibaeva, *J. Struct. Chem.*, 1975, **16**, 318–332; (b) D. Bordeaux and J. Lajzéróicz, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 1977, **33**, 1837–1840; (c) H. Fujiwara, E. Fujiwara and H. Kobayashi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2002, **380**, 269–275; (d) F. Türkyilmaz, G. Kehr, J. Li, C. G. Daniliuc, M. Tesch, A. Studer and G. Erker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 1470–1473; (e) M. J. Percino, M. Cerón, G. Soriano-Moro, J. A. Pacheco, M. E. Castro, V. M. Chapela, J. Bonilla-Cruz and E. Saldivar-Guerra, *J. Mol. Struct.*, 2016, **1103**, 254–264; (f) G. Ionita, A. M. Madalan, A. M. Ariciu, A. Medvedovici and P. Ionita, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 503–511.

¹³⁵ (a) T. Kimura and T. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3703–3710; (b) F. Rascón-Cruz, S. González-Gallardo, M.A. Muñoz-Hernández, R. A. Toscano and V. García-Montalvo, *J. Chem. Crystallogr.*, 2009, **39**, 530–534; (c) M. A. del Águila-Sánchez, Y. Navarro, J. García-López, G. P. Guedes, F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 2008–2022; (d) F. Hamzehee, M. Pourayoubi, A. Farhadipour and D. Choquesillo-Lazarte, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2017, **192**, 359–367.

¹³⁶ (a) R. Ahmed, A. Altieri, D. M. D'Souza, D. A. Leigh, K. M. Mullen, M. Pappmeyer, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong and J. D. Woollins, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 12304–12310; (b) R. K. Kottalanka, K. Naktode and T. K. Panda, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1036**, 188–195.

El átomo de fósforo presenta una geometría tetraédrica distorsionada con intervalos de ángulos de enlace de 102.6(1)–119.7(1)° para **65**; 102.1(1)–116.45(9)° para **66**; y 102.4(1)–116.66(8)° para **67**. De acuerdo con estos valores, la distorsión con respecto a la geometría tetraédrica ideal es ligeramente mayor para **65** en comparación con **66** y **67**. Este resultado puede atribuirse al enlace de hidrógeno intermolecular con el grupo amino de una molécula vecina.

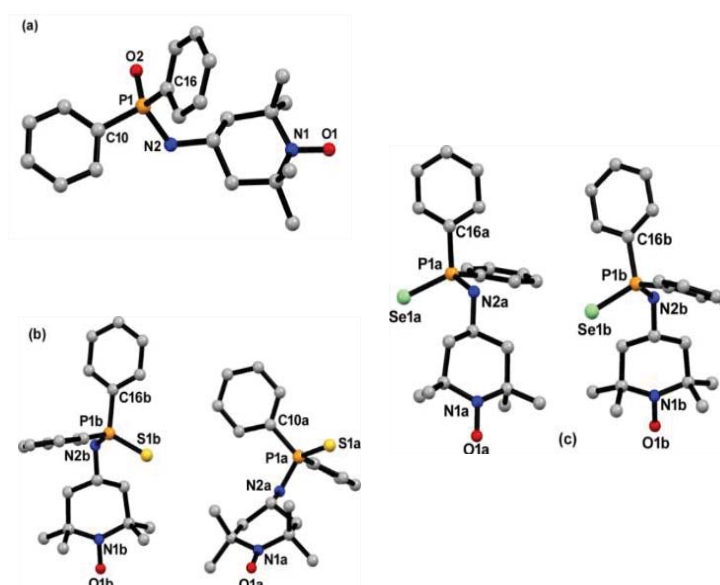


Figura III.5. Unidades asimétricas correspondientes a los compuestos **65-67** (a-c). Los átomos de hidrógeno se han omitido para su mejor visualización.

La sustitución del átomo de oxígeno O2 de **65** por azufre (**66**) o selenio (**67**) origina una modificación significativa en el empaquetamiento cristalino de los radicales. En **65**, los enlaces de hidrógeno que implican a los átomos N2–H y O2ⁱ ($i = x-1/2, -y+3/3, -z+1$) del grupo fosfinamida generan un sistema supramolecular 1D a lo largo del eje cristalográfico *a* (Figura III.6a). Las distancias de contacto C_{sp3}H···O–N and C_{sp2}H···O–N entre las unidades de TEMPO y los anillos de fenilo contribuyen a la estabilización del empaquetamiento cristalino en **65** (Figura III.6b). En **66** y en **67**, se establece una red de enlaces de hidrógeno entre un nitroxilo y un grupo N–H de dos moléculas adyacentes, observándose, además, débiles

interacciones entre cadenas en las que participan azufre (**66**) o selenio (**67**) y un fenilo adyacente y átomos de hidrógeno metílicos.

Tabla III.1. Valores de longitudes (Å) and ángulos de enlace (°) seleccionados para **65-67**.

	65		66	67
N1–O1	1.287(3)	N1a–O1a	1.287(3)	1.288(3)
N2–P1	1.642(2)	N1b–O1b	1.288(3)	1.286(3)
P1–O2	1.485(2)	N2a–P1a	1.646(2)	1.652(2)
P1–C10	1.809(3)	N2b–P1b	1.648(2)	1.647(2)
P1–C16	1.808(3)	P1a–X1a	1.943(1)	2.0998(8)
		P1b–X1b	1.944(1)	2.1092(8)
O2–P1–N2	119.7(1)	P1a–C10a	1.811(3)	1.814(2)
O2–P1–C10	111.1(1)	P1a–C16a	1.804(3)	1.813(3)
N2–P1–C10	104.3(1)	P1b–C10b	1.811(3)	1.813(3)
N2–P1–C16	102.6(1)	P1b–C16b	1.804(3)	1.809(3)
		X1a–P1a–N2a	116.45(9)	116.66(8)
		X1b–P1b–N2b	116.72(9)	116.08(9)
		X1a–P1a–C10a	109.9(1)	111.53(8)
		X1b–P1b–C10b	111.4(1)	110.20(8)
		N2a–P1a–C16a	102.1(1)	104.3(1)
		N2b–P1b–C16b	104.7(1)	102.4(1)

Las diferencias en enlace de hidrógeno de **65** respecto a **66** y **67** determinan que el fragmento Ph₂P=O adopte una conformación donde el grupo P=O se encuentra prácticamente coplanar con el enlace C4–C5 del anillo de ciclohexano (ángulo de torsión O2–P1–N2–C5 de 73.3(2)°), mientras que en **66** (P=S) y **67** (P=Se) muestra una orientación *gauche* con respecto a dicho enlace (promedio del ángulo de torsión X–P1–N2–C5 de 36.5°). En ausencia de nitroxilo, los enlaces de hidrógeno en las fosfinotioamidas y fosfinoselenamidas se forman entre los grupos P=X (X = S, Se) y H–N de moléculas adyacentes.^{132b,135a,137}

¹³⁷ K. Naktode, R. K. Kottalanka and T. Panda, K, *New J. Chem.*, 2012, **36**, 2280–2285.

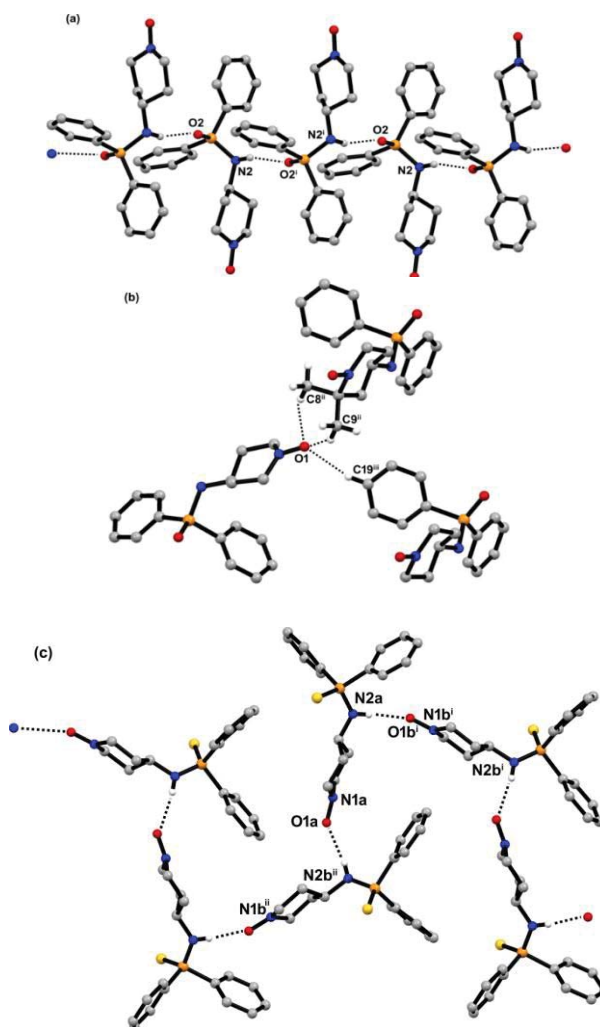


Figura III.6. Detalles del empaquetamiento cristalino en los compuestos **65-66**.
(a) Enlace de hidrógeno N–P=O···H–N–P(O) ($i = x-1/2, -y+3/2, -z+1$). (b) implicación de la unidad TEMPO en el enlace de hidrógeno débil para el compuesto **65**. (c) Cadena en zigzag producida por los enlaces de hidrógeno N–O···H–N de moléculas independientes etiquetadas como A y B para el compuesto **66**. Algunos átomos de hidrógeno y grupos metilo se han omitido para simplificar la figura.

III.2.2. Formación y estudio estructural de complejos del radical dppnTEMPO con diferentes iones metálicos

La reacción del ligando **65** con un equivalente de $[M(\text{hfac})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ ($M = \text{Cu}^{\text{II}}$, Co^{II} o Mn^{II}) en *n*-heptano a reflujo condujo a los correspondientes complejos que cristalizaron tras dejar las disoluciones varios días a 10 °C sin agitación. Después de su filtración y lavado con *n*-heptano, los cristales se secaron al aire para proceder a su análisis por difracción de rayos X.

El complejo de cobre(II) **68** cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/n$ y la estructura molecular se muestra en la Figura III.7.

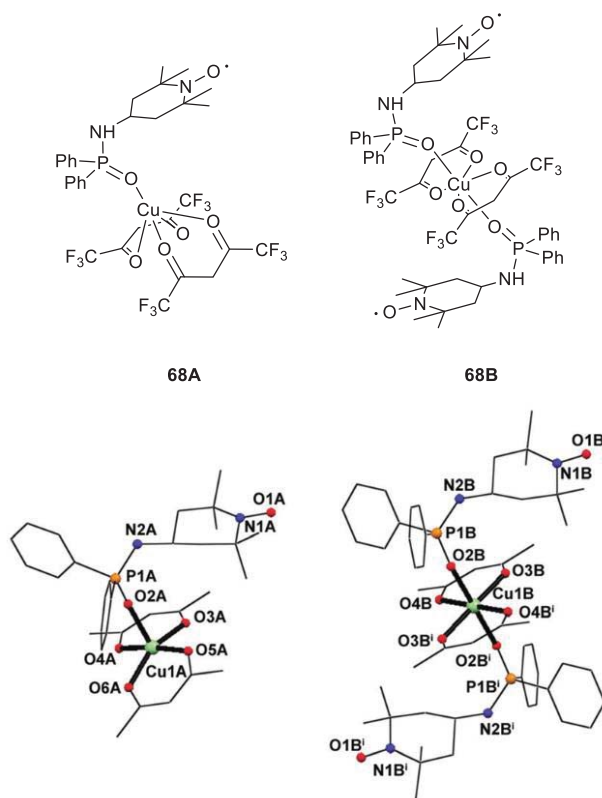


Figura III.7. Estructura cristalina de **68A** y **68B** incluyendo la identificación de los átomos relevantes en la discusión estructural.

La estructura cristalina consiste en dos compuestos de coordinación cocrystalizados, $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{dppnTEMPO}]$ (**68A**) y $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{dppnTEMPO})_2]$ (**68B**), y una molécula de disolvente (*n*-heptano). Los dos complejos son cristalográficamente independientes y se encuentran en entornos de coordinación diferentes. En la molécula **68A**, el ion metálico Cu1A está pentacoordinado a cuatro átomos de oxígeno del grupo hfac⁻ (O3A, O4A, O5A y O6A) y al oxígeno del grupo NP(O) del radical dppnTEMPO (O2A), presentando una geometría piramidal cuadrada. En la molécula **68B**, el ion Cu1B está en un centro de inversión y muestra una geometría octaédrica distorsionada. El plano ecuatorial de este ion está formado por cuatro átomos de oxígeno del grupo hfac⁻ (O3B, O4B, O3B' y O4B') mientras que las posiciones axiales están ocupadas por los oxígenos de los grupos NP(O) de dos moléculas de fosfinamida O2B y O2B'. Las longitudes de enlace Cu-O del oxígeno del grupo NP(O) son 2.100(3) Å para Cu1A-O2A y 2,262(3) Å para Cu1B-O2B (Tabla 3.2).

Tabla III.2: Longitudes de enlace (Å) seleccionados para **68A** y **68B**

68A		68B	
Cu1A-O2A	2.099(3)	Cu1B-O2B	2.262(3)
Cu1A-O3A	1.949(3)	Cu1B-O2B'	2.262(3)
Cu1A-O4A	1.963(2)	Cu1B-O3B	1.983(3)
Cu1A-O5A	1.956(3)	Cu1B-O3B'	1.983(3)
Cu1A-O6A	1.952(2)	Cu1B-O4B	1.979(2)
O1A-N1A	1.292(4)	Cu1B-O4B'	1.979(2)
O2A-P1A	1.480(3)	O1B-N1B	1.291(4)
N2A-P1A	1.632(3)	O2B-P1B	1.480(3)
		N2B-P1B	1.631(3)

La coordinación del grupo P=O con el ion metálico no da lugar a modificaciones importantes en las longitudes de los enlaces P-O (1.480(3) Å en **68A** y 1.486(3) Å en **68B**) en comparación con el valor medio de 1.484 Å descrito para fosfinamidas similares no coordinadas.¹³⁸ El resto nitróxido

¹³⁸ (a) M.-U. Haque and C. N. Caughlan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, **10**, 1101–1192; (b) F. Cameron and F. D. Duncanson, *Acta Crystallogr., Sect. B*:

de dppnTEMPO no se encuentra coordinado en ninguno de los complejos cocrystalizados. Las longitudes de enlace N–O de 1.292(4) Å para N1A–O1A y 1.291(4) Å para N1B–O1B y N1B–O1B' son similares a las encontradas en otros derivados de TEMPO.¹³⁹ La distancia intermolecular más corta entre los iones metálicos es de 10.9919(4) Å (Cu1A···Cu1B), mientras que la más larga de 17.9392(4) Å (Cu1A···Cu1B''). Con respecto a los grupos nitróxido no coordinados, las distancias intermoleculares que implican ambos compuestos cocrystalizados son de 6.023(3) Å y 6.110(4) Å, respectivamente, para O1A···O1B'' y O1A''···O1B. El empaquetamiento cristalino se estabiliza por interacciones F···F a corta distancia¹⁴⁰ y una serie de interacciones entre el átomo de oxígeno del grupo nitróxido y el átomo de nitrógeno del grupo NP(O) de la fosfinamida (N2A···O1B = 2.848(4) Å y O1A···N2B'' = 2.816(4) Å) en el plano *ab*.

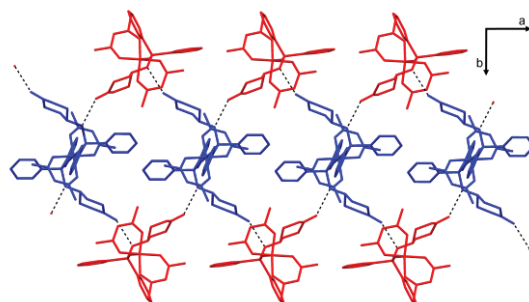


Figura III.8. Detalle del empaquetamiento cristalino de **68** (las líneas de puntos indican enlaces de hidrógeno). Los colores rojo y azul se emplean para identificar a las moléculas de **68A** y **68B** respectivamente.

Estas interacciones intermoleculares conducen a cavidades supramoleculares formadas por la alternancia de moléculas A y B, resaltadas en colores rojo y azul en la Figura III.8. En perpendicular al plano

Struct. Crystallogr. Cryst. Chem., 1981, **37**, 1604–1608; (c) B. Davidowitz, T. A. Modro and M. L. Niven, *Phosphorus Sulfur*, 1985, **22**, 255–263.

¹³⁹ F. Iwasaki, J. H. Yoshikawa, H. Yamamoto, K. Takada, E. Kan-nari, M. Yasui, T. Ishida and T. Nogami, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1999, **55**, 1057–1067.

¹⁴⁰ (a) R. J. Baker, P. E. Colavita, D. M. Murphy, J. A. Platts and J. D. Wallis, *J. Phys. Chem. A*, 2012, **116**, 1435–1444; (b) S. R. Halper and S. M. Cohen, *Inorg. Chem.* 2005, **44**, 4139–4141.

ab, existen interacciones intermoleculares débiles $C_{sp^3}\text{-H}\cdots\text{O}$ entre el átomo de oxígeno del grupo hfac⁻ y los metilos del dppnTEMPO.

En la reacción con iones de Co^{II} , se observaron dos tipos de cristales (**69** y **70**) de diferente forma que se separaron manualmente. La celdilla unidad del complejo **69** ($\text{M} = \text{Co}^{\text{II}}$) contiene dos iones de Co^{II} independientes coordinados a un radical dppnTEMPO y una molécula de *n*-heptano. La estructura molecular consiste en una cadena en zigzag, como se muestra en la Figura III.9.

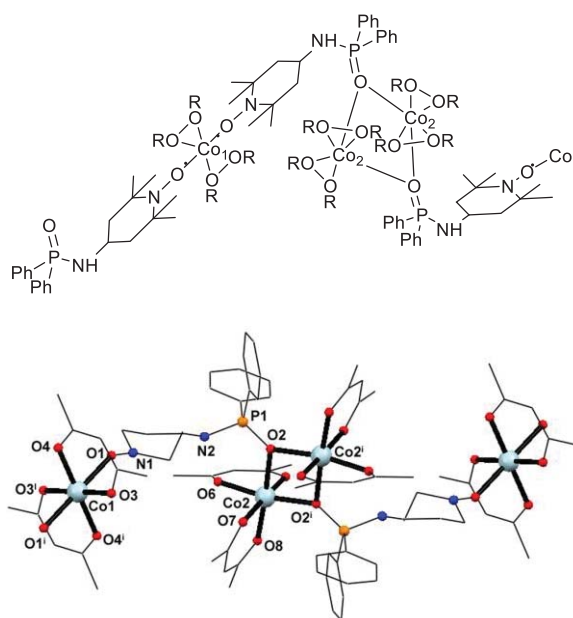


Figura III.9. Estructura cristalina de **69** incluyendo la identificación de los átomos relevantes en la discusión estructural.

El radical actúa como un ligando bidentado, conectando los iones metálicos Co_1 y Co_2 . El ion Co_1 presenta geometría octaédrica distorsionada, con las posiciones axiales ocupadas por dos átomos de oxígeno del grupo nitróxido (O_1 y O_1'), mientras que las posiciones ecuatoriales están ocupadas por cuatro átomos de oxígeno del grupo hfac⁻ (O_3 , O_3' , O_4 y O_4'). La longitud de enlace $\text{Co}_1\text{-O}_1$ es de 2.190(4) Å (Tabla III.3), que se encuentra en el rango de las observadas en otros compuestos

en los que un grupo nitróxido se coordina del mismo modo a iones Co^{II} .¹⁴¹ El átomo de oxígeno del grupo NP(O) del dppnTEMPO, O2, está coordinado con dos iones del metal Co2 y Co2 en modo μ^2 . Este modo de coordinación conduce a una unidad binuclear dentro de una cadena, en la que cada ion Co^{II} está coordinado a los átomos de oxígeno de dos restos hfac⁻ y de dos fosfinamidas. Sin embargo, los ligandos hfac⁻ están coordinados en disposición *cis* en Co2 en lugar de en la disposición *trans* observada en el ion Co1. Las distancias de enlaces de los puentes de fosfinamida Co–O son de 2,208(4) Å y 2,124(4) Å para Co2–O2 y Co2–O2', respectivamente, mientras que el ángulo Co–O–Co es de 98.7(2)°. Es importante destacar que los dos iones Co^{II} y los dos átomos de oxígeno del grupo NP(O) están en el mismo plano. Las distancias más cortas entre los iones metálicos son de 3.288(1) Å (Co2...Co2ⁱ), 9.887(7) Å (Co1...Co2) y de 10.754(7) Å (Co1...Co2ⁱ).

Tabla III.3. Longitudes de enlace (Å) seleccionados para **69**

Co1–O1	2.190(4)	Co2–O6	2.065(4)
Co1–O3	2.030(4)	Co2–O7	2.037(4)
Co1–O4	2.033(4)	Co2–O8	2.073(4)
Co2–O2	2.208(4)	O2–P1	1.524(4)
Co2–O2'	2.124(3)	N1–O1	1.294(7)
Co2–O5	2.044(4)	N2–P1	1.629(5)

Los compuestos **70** (M = Co^{II}) y **71** (M = Mn^{II}) son isomorfos y cristalizan en el grupo espacial tetragonal $I4_1cd$. Un fragmento de la estructura molecular de ambos complejos se representa en la Figura III.10. Para ambos compuestos, la celdilla unidad contiene un ion metálico independiente, que está coordinado, en disposición *cis*, a los átomos de oxígeno de dos ligandos hfac⁻ y a dos oxígenos de una molécula de fosfinamida compartida. El radical dppnTEMPO se coordina simultáneamente a dos iones metálicos a través del oxígeno del grupo

¹⁴¹ M. G. F. Vaz, H. Akpınar, G. P. Guedes, S. Santos, M. A. Novak and P. M. Lahti, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 1927–1932.

nitróxido y del oxígeno del grupo NP(O), con longitudes de enlace de 2,025(2) Å y de 2.116(3) Å para **70**, mientras que son de 1,488(1) Å ($M \cdots O2$) y de 1,291(1) Å ($M \cdots O1$) para **71**, respectivamente (Tabla III.4).

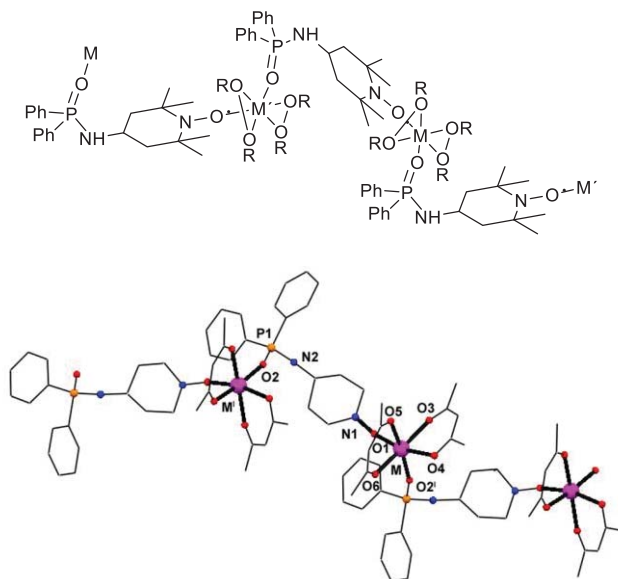


Figura III.10.: Estructuras cristalinas de **70** ($M = Co^{II}$) y **71** ($M = Mn^{II}$) incluyendo la identificación de los átomos relevantes en la discusión estructural.

Tabla III.4. Longitudes de enlace (Å) seleccionadas para **70** y **71**

	70	71
M'-O1	2.115(4)	2.105(5)
M-O2'	2.025(4)	2.069(5)
M-O3	2.083(4)	2.164(5)
M-O4	2.070(4)	2.198(5)
M-O5	2.129(4)	2.163(5)
M-O6	2.060(4)	2.164(5)
O1-N1	1.280(6)	1.293(7)
O2-P1	1.493(4)	1.488(5)
N2-P2	1.641(6)	1.633(7)

Esta coordinación permite la unión de monómeros en cadena formando un sistema unidimensional. Ambos iones metálicos presentan una geometría octaédrica distorsionada. El ángulo de enlace M–O1–N1 entre el ion metálico y el resto nitróxido es ligeramente más grande en el complejo de cobalto [143.0(2)°] que en el de manganeso [146.7(4)°]. Este último es prácticamente igual al encontrado para el compuesto **69**. Las distancias metal-metal más cortas entre cadenas son de 8.871(2) Å y 9,090(2) Å, para los compuestos **70** y **71**, respectivamente, en cuyas estructuras supramoleculares se observan interacciones F···F que estabilizan las conformaciones bidimensionales.¹⁴⁰

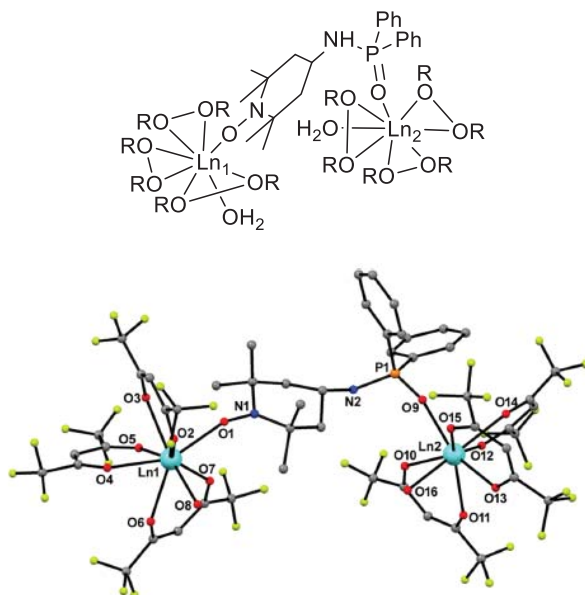


Figura III.11. Estructura cristalina de **72** (M = Gd^{III}), **73** (M = Tb^{III}) y **74** (M = Dy^{III}), incluyendo la identificación de los átomos relevantes en la discusión estructural.

Una vez comprobada la capacidad de la fosfinamida derivada del radical 4-amino-TEMPO, **65**, de actuar como un ligando mono o bidentado frente a cationes de metales de transición, se evaluó su comportamiento frente a iones de las tierras raras.

La reacción entre $\text{Ln}(\text{hfac})_3$ y el radical dppnTEMPO proporciona los complejos binucleares $[\text{Ln}_2(\text{hfac})_6(\text{H}_2\text{O})_2(\text{DppnTEMPO})]$ **72** ($\text{Ln} = \text{Gd}$), **73** ($\text{Ln} = \text{Tb}$) y **74** ($\text{Ln} = \text{Dy}$) representados en la Figura III.11. Estos complejos son isoestructurales y en las estructuras cristalinas se encuentran las especies binucleares neutras en las que las unidades de dppnTEMPO hacen de ligando puente uniendo dos iones metálicos. Ambos iones lantánidos muestran una geometría antiprismática cuadrada distorsionada donde un ion ($\text{Ln}1$) está coordinado a ocho átomos de oxígeno, seis pertenecientes a tres ligandos hfac⁻ en forma de quelato (O2–O7), uno al radical nitróxido de dppnTEMPO [$\text{Gd}1\text{–O}1 = 2.333(4)$, $\text{Tb}1\text{–O}1 = 2.322(1)$ y $\text{Dy}1\text{–O}1 = 2.284(2)$ Å], y a uno de una molécula de agua [$\text{Gd}1\text{–O}8 = 2.382(3)$, $\text{Tb}1\text{–O}8 = 2.371(4)$ Å y $\text{Dy}1\text{–O}8 = 2.349(4)$] (Tabla III.5). El otro ion metálico ($\text{Ln}2$) también está octacoordinado a ocho átomos de oxígeno: seis del resto hfac⁻ en forma de quelato (O10–O16), al oxígeno del grupo NP=O del resto dppnTEMPO [$\text{Gd}2\text{–O}9 = 2.274(3)$, $\text{Tb}2\text{–O}9 = 2.258(4)$ y $\text{Dy}2\text{–O}9 = 2.233(4)$ Å] y a una molécula de agua [$\text{Gd}2\text{–O}16 = 2.405(4)$, $\text{Tb}2\text{–O}16 = 2.401(5)$ y $\text{Dy}2\text{–O}16 = 2.396(3)$ Å].

Como se puede observar, las longitudes de enlace Ln–O son ligeramente más cortas para el complejo que contiene Dy^{III} debido a que el radio iónico es menor que el de los iones Gd^{III} y Tb^{III}. Los ángulos de enlace $\text{Ln}1\text{–O}1\text{–N}1$ y $\text{Ln}2\text{–O}9\text{–P}1$ son similares en **72** y **73** [$141.7(3)$ y $152.5(8)^\circ$ para **72**, y $143.6(4)$ y $154.0(3)^\circ$ para **73**, respectivamente], mientras que los ángulos de enlace análogos en el derivado de Dy^{III}, **74**, son $156.7(4)$ y $171.0(2)^\circ$. En el ligando dppnTEMPO, la distancia de enlace P1–O9 ($1.502(3)$ Å para **72**, $1.496(4)$ Å para **73** y $1.499(4)$ Å para **74**) son más largas que para las difenilfosfinamidas *N*-alquílicas no coordinadas (valor promedio 1.485 Å), debido a la coordinación con los iones metálicos.

En los compuestos **72** y **73**, las menores distancias intra- $\text{Ln}1 \cdots \text{Ln}2$ e intermoleculares $\text{Ln}1 \cdots \text{Ln}1'$ y $\text{Ln}2 \cdots \text{Ln}2'$ son, respectivamente, $10.157(1)$, $5.624(1)$, y $5.816(1)$ Å para **72** y $10.2638(6)$, $5.7329(5)$ y $5.8713(5)$ para **73**. Debido a las diferencias observadas en la celdilla unidad de **74** las distancias intermoleculares que implican los pares $\text{Ln}1 \cdots \text{Ln}2'$ y $\text{Ln}1' \cdots \text{Ln}2$ son de $5.8428(5)$ Å, mientras que la distancia intramolecular

Ln1···Ln2 es la más corta de esta familia de compuestos con un valor de 9.9683 (6) Å.

Tabla III.5. Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados para **72**, **73** y **74**

	72	73	74
Ln1–O1	2.333(4)	2.322(4)	2.284(4)
Ln1–O2	2.383(4)	2.356(4)	2.383(4)
Ln1–O3	2.365(4)	2.373(5)	2.315(5)
Ln1–O4	2.379(4)	2.356(4)	2.314(4)
Ln1–O5	2.323(3)	2.309(4)	2.359(4)
Ln1–O6	2.459(4)	2.446(4)	2.457(4)
Ln1–O7	2.383(3)	2.374(4)	2.318(4)
Ln1–O8	2.382(3)	2.371(4)	2.349(4)
Ln2–O9	2.274(3)	2.258(4)	2.233(4)
Ln2–O10	2.449(3)	2.433(4)	2.370(4)
Ln2–O11	2.420(3)	2.407(4)	2.412(4)
Ln2–O12	2.351(3)	2.340(4)	2.326(4)
Ln2–O13	2.400(3)	2.374(4)	2.302(4)
Ln2–O14	2.373(4)	2.359(4)	2.364(4)
Ln2–O15	2.413(3)	2.418(4)	2.385(4)
Ln2–O16	2.405(4)	2.401(4)	2.396(3)
O1–N1	1.287(6)	1.293(7)	1.304(8)
O9–P1	1.502(3)	1.496(4)	1.499(4)
P1–N2	1.637(4)	1.632(6)	1.631(6)
Ln1–O1–N1	141.7(3)	143.6(4)	156.7(4)
Ln2–O9–P1	152.5(2)	154.0(3)	171.0(2)
Ln1–O1–N1–C16	–105.8(5)	107.7(6)	116(1)
Ln1–O1–N1–C22	93.7(5)	–92.5(7)	–86(1)
Ln2–O9–P1–C40	48.4(5)	69.2(6)	–72(2)
Ln2–O9–P1–N2	–73.4(4)	–52.6(7)	47(2)
Ln1···Ln2	10.157(1)	10.2638(6)	9.9683(6)

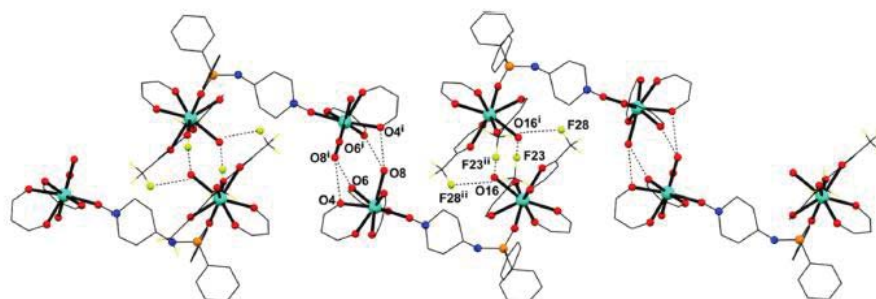


Figura III.12. Detalle del empaquetamiento cristalino de **73** (las líneas de puntos indican enlaces de hidrógeno). Los átomos de hidrógeno, los grupos metilo del resto dppnTEMPO y algunas partes de los ligandos hfac⁻ se han omitido por claridad.

La estructura cristalina se estabiliza mediante interacciones débiles C_{sp2}-H...F y enlaces de hidrógeno entre átomos de oxígeno y flúor del resto hfac⁻ y las moléculas de agua coordinadas al metal. Estas interacciones producen una estructura supramolecular en zigzag formada por unidades de (Ln₂(hfac)₆(H₂O)₂-dppnTEMPO) como se muestra en la Figura III.12 para el derivado de terbio **73**.

III.2.3. Estudio de las propiedades magnéticas de los ligandos y compuestos de coordinación

Las medidas de magnetismo se realizaron en el laboratorio de la doctora María G. F. Vaz en el Instituto de Química de la Universidad Federal Fluminense (Niterói, Río de Janeiro, Brasil). La interacción magnética entre monoradicales que contienen TEMPO se produce a través de los orbitales SOMO-SOMO (orbitales moleculares ocupados por un solo electrón, *Singly-Occupied Magnetic Orbitals*) en los que la densidad de espín se centra principalmente sobre los átomos de nitrógeno y oxígeno del grupo nitróxido. Además, sólo las distancias más cortas entre los portadores de espín se consideran relevantes. Para los tres radicales dppnTEMPO **65-67** la susceptibilidad magnética χ aumenta a medida que la temperatura desciende siguiendo una conducta paramagnética ($\chi = Ng^2\mu_B^2S(S+1)/3k_B T$), donde N es el número de Avogadro, μ_B es el magnetón de Bohr, $S=1/2$ y k_B es la constante de Boltzmann. La comparación entre la susceptibilidad

magnética experimental y la calculada, considerando una conducta paramagnética con $g = 2$, mostró concordancia para temperaturas superiores a 7 K (Figura III.13). Por debajo de dicha temperatura, los datos experimentales presentaron valores superiores a los calculados. Esta diferencia indica la existencia, en todos los compuestos, de interacciones de tipo ferromagnético débiles.

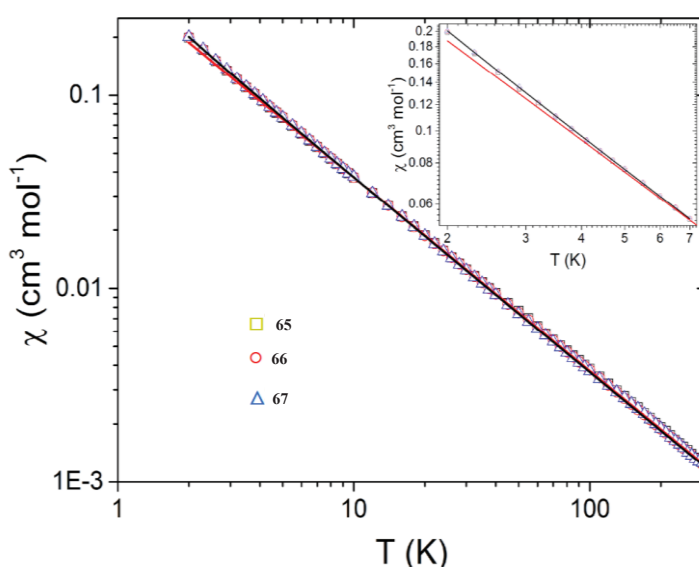


Figura III.13. Dependencia de la susceptibilidad magnética con la temperatura para los radicales **65** (cuadrado), **66** (círculo) y **67** (triángulo) en escala logarítmica. Las líneas roja y negra representan la curva teórica considerando un comportamiento paramagnético y una curva ajustada para **66**, respectivamente. En el recuadro se muestra la ampliación en el intervalo de baja temperatura.

Como se ha comentado anteriormente, sólo las distancias de contacto entre portadores de espín más pequeñas son relevantes en las interacciones magnéticas lo que, para el caso del complejo **65**, conduce a una cadena magnética regularmente espaciada. Por el contrario, en los compuestos **66** y **67** se observaron dos distancias de contacto diferentes (Figura III.6c) que originan dos cadenas magnéticas alternantes. No obstante, dado que ambas distancias son muy próximas entre sí, es posible aplicar un modelo simplificado para explicar su conducta magnética considerándolas también como regularmente espaciadas. De este modo,

para estimar la interacción magnética, los datos se ajustaron considerando el modelo monodimensional de Heisenberg,¹⁴² empleando la siguiente ecuación:

$$\chi T = \frac{Ng^2\mu_B^2}{4k_B} \left(\frac{N}{D} \right)^{2/3}$$

$$N = 1 + 5.7979916x + 16.902653x^3 + 29.376885x^3 + 29.832959x^4 + 14.036918x^5$$

$$D = 1 + 2.7979916x + 7.0086780x^2 + 8.6538644x^3 + 4.5743114x^4$$

$$x = J/2k_B T.$$

El mejor ajuste, para **65-67**, se obtuvo para $J = 0.1 \text{ cm}^{-1}$, empleando $g = 1.99$. Es decir, valores propios de interacciones de tipo ferromagnético muy débiles. Las constantes de acoplamiento magnético obtenidas son consistentes con las descritas para otros radicales nitróxido estables.¹⁴³ La explicación de la interacción magnética en estos monoradicales, sin embargo, resulta difícil de racionalizar únicamente sobre la base de parámetros geométricos.

Por lo que respecta a la descripción magnética de los compuestos de coordinación, ésta se obtuvo mediante la representación de los datos de $\chi_M T$ (susceptibilidad magnética por temperatura) frente a la temperatura, ajustándose dichos datos a la ley de Curie-Weiss [$\chi_M = C / (T - \theta)$]. Así, mediante la representación de χ_M^{-1} frente a T, se calcularon la constante de Curie (C), que es específica de cada material y da información sobre la susceptibilidad magnética por unidad de volumen del imán monomolecular, y la constante de Weiss (θ), que es la temperatura por debajo de la cual existe magnetización espontánea (en compuestos ferromagnéticos se

¹⁴² (a) O. Kahn, *Molecular Magnetism*, VCH, New York, 1993; (b) G. A. Baker, G. S. Rushbrooke and H. E. Gilbert, *Phys. Rev.*, 1964, **A135**, B1272–B1273.

¹⁴³ (a) T. Nogami, K. Tomioka, T. Ishida, H. Yoshikawa, M. Yasui, F. Iwasaki, H. Iwamura, N. Takeda and M. Ishikawa, *Chem. Lett.*, 1994, 29–32; (b) T. Ishida, H. Tsuboi, T. Nogami, H. Yoshikawa, M. Yasui, F. Iwasaki, H. Iwamura, N. Takeda and M. Ishikawa, *Chem. Lett.*, 1994, 919–922; (c) T. Nogami, T. Ishida, M. Yasui, F. Iwasaki, N. Takeda, M. Ishikawa, T. Kawakami and K. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, **69**, 1841–1848.

denomina temperatura de Curie, $\theta > 0$, y en compuestos antiferromagnéticos se describe como temperatura de Néel, $\theta < 0$).

Para el complejo **68**, el valor de $\chi_M T$ a temperatura ambiente es de aproximadamente $1.92 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, muy cercano al valor calculado ($1.87 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$) para dos iones de cobre (II) independientes ($S = 1/2$) y tres radicales nitróxido ($S = 1/2$) considerando $g = 2.00$. Este valor permanece casi constante en el intervalo de temperatura comprendido entre 300 y 40 K, y disminuye a $1.88 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ a temperaturas inferiores, indicando interacciones antiferromagnéticas.

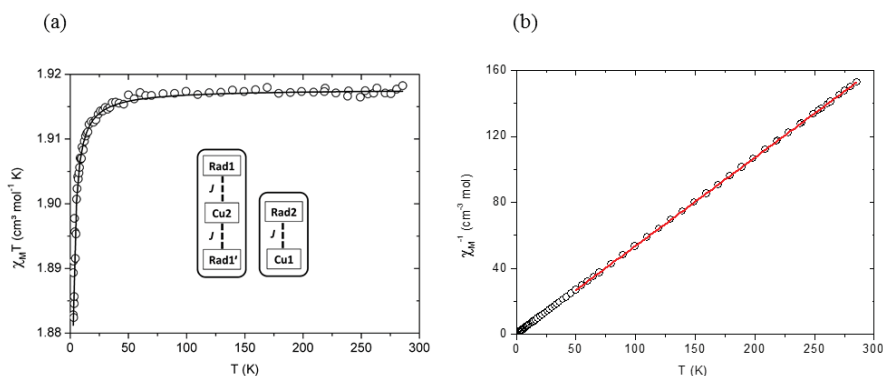


Figura III.14. (a) Representación gráfica de la variación del producto $\chi_M T$ del compuesto **68** con la temperatura a campo magnético constante. La línea sólida representa el mejor ajuste. Se incluye el modelo de interacciones magnéticas aplicado para ajustar los datos. Las líneas punteadas representan el enlace de hidrógeno como vía para las interacciones magnéticas entre los portadores de espín. (b) Representación de $1/\chi_M$ frente a la temperatura: ajuste según la ley de Curie-Weiss (línea sólida).

El ajuste del recíproco de la susceptibilidad frente a la temperatura proporcionó unas constantes de Curie y Weiss de $C = 1.89 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ ($0.38 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ para cada $S = 1/2$) y $\theta = -0.13 \text{ K}$ (Figura III.14). Este resultado indica que las interacciones antiferromagnéticas entre los portadores de espín son muy débiles. De hecho, las distancias intramoleculares entre el átomo de oxígeno del nitróxido y los iones Cu^{II} son grandes, $7.7879(2) \text{ \AA}$ y $8.1319(2) \text{ \AA}$ en las moléculas **68A** y **68B** (ver Figura III.7), respectivamente. Por lo tanto, se espera que la interacción

magnética que involucra a estos centros magnéticos sea muy débil ya que el radical orgánico no está coordinado directamente a través del resto N–O con el ión metálico. Además, los portadores de espín se separan a través de un esqueleto de carbonos sp^3 , que no permite una deslocalización de espín significativa dentro de las moléculas cristalizadas.

Otra posible vía para la interacción magnética podría ser el enlace de hidrógeno intermolecular existente entre las moléculas **68A** y **68B** (ver Figura III.8). El análisis riguroso de este contacto intermolecular demostró que la distancia entre los centros magnéticos de moléculas vecinas era menor que en el caso intramolecular. Por tanto, la vía intermolecular fue la escogida para la modelización el comportamiento magnético. Se ha optado por un modelo simplificado en el que sólo se considera una constante para describir este comportamiento ya que la vía propuesta es la misma para ambas unidades con distancias entre los portadores de espín similares ($\approx 6.3 \text{ \AA}$). De acuerdo con estas consideraciones, los valores de χ_{MT} requeridos para el ajuste se calcularon^{142a} como una suma de la susceptibilidad magnética del sistema binuclear con:

$$H = -J(\vec{S}_{Cu1} \cdot \vec{S}_{Rad2})$$

más un trímero magnético lineal:

$$H = -J(\vec{S}_{Cu2} \cdot \vec{S}_{Rad1} + \vec{S}_{Cu2} \cdot \vec{S}_{Rad1}')$$

en estas expresiones los subíndices 1 y 2 representan los iones metálicos o radicales en las moléculas **68A** o **68B**, respectivamente (Figura III.14a) y $S_{Cu} = S_{rad} = 1/2$. El mejor ajuste se obtuvo para $J = -0.11 \text{ cm}^{-1}$ ($g = 2.02$), consistente con la gran distancia intermolecular entre el ion Cu^{II} y el grupo nitróxido ($\approx 6.3 \text{ \AA}$), observada en las unidades supramoleculares tanto bi- como trinucleares.

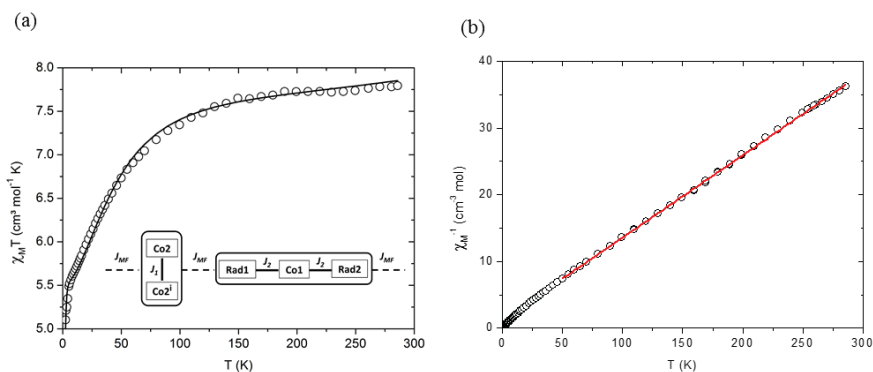


Figura III.15. (a) Dependencia de $\chi_M T$ con la temperatura para el compuesto **69** a campo magnético constante de 1 kOe y representación esquemática del modelo de interacción magnética aplicado para el ajuste de los datos. La línea sólida corresponde al mejor ajuste. (b) Representación gráfica de la inversa de la susceptibilidad magnética para dicho compuesto en función de la temperatura: ajuste de los datos a la ecuación de Curie-Weiss (línea sólida).

La estructura cristalina del compuesto **69** consiste en un sistema unidimensional que contiene dos iones metálicos unidos por el esqueleto de carbonos sp^3 del radical: (i) un dímero de Co^{II} , en el que los iones metálicos están coordinados a través del átomo de oxígeno fosfinico, y (ii) un trímero magnético formado por dos radicales y un ion Co^{II} . Teniendo en cuenta esta característica estructural, los datos magnéticos para el compuesto **69** se trataron sobre la base de estas dos unidades magnéticas. La curva de $\chi_M T$ frente a T se muestra en la Figura III.15. El valor típico de $\chi_M T$ para un ion Co^{II} octaédrico¹⁴⁴ es $3.2 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ a temperatura ambiente, por lo que considerando tres iones Co^{II} no interactivos más dos radicales nitróxido, el valor calculado $\chi_M T$ es $10.3 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, mucho mayor que el valor experimental de $7.8 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$.

Esta gran diferencia evidencia que existen fuertes interacciones antiferromagnéticas ya a esta temperatura. Bajando la temperatura, $\chi_M T$ disminuyó de forma continua hasta alcanzar el valor de $5.1 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ a 2.0 K debido a las interacciones antiferromagnéticas predominantes entre

¹⁴⁴ R. L. Carlin, *Magnetochemistry*, Springer-Verlag, Berlin, 1986.

los portadores de espín y a los efectos de desdoblamiento a campo nulo de los iones Co^{II} . El ajuste a la ley de Curie-Weiss en el rango de temperatura de 50 - 300 K dio las constantes de Curie y Weiss, $C = 8.1 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ y $\theta = -10 \text{ K}$. En este caso, para explicar la interacción magnética se empleó un modelo de ajuste con dos interacciones intercambiables, empleando el siguiente Hamiltoniano de espín:

$$H = -J_1(\vec{S}_{\text{Co}2} \cdot \vec{S}_{\text{Co}2i}) - J_2(\vec{S}_{\text{Co}1} \cdot \vec{S}_{\text{Rad}1} + \vec{S}_{\text{Co}1} \cdot \vec{S}_{\text{Rad}2})$$

En esta ecuación, J_1 representa la interacción magnética entre los dos iones Co^{II} con la unidad binuclear, mientras que J_2 hace referencia al acoplamiento magnético entre los iones Co^{II} y los radicales nitróxido en el trímero. Además, el modelo también incluye un parámetro para el desdoblamiento a campo cero de un ion axial (DS_z^2) para los iones Co^{II} y una aproximación de campo medio (MF) para cuantificar las interacciones magnéticas entre unidades (J_{MF}). La inclusión de este último parámetro resultó imprescindible para obtener un ajuste aceptable a baja temperatura. El mejor ajuste está representado por la línea sólida en la Figura III.15a con los valores: $g_{\text{Co}} = 2.70(1)$, $g_{\text{rad}} = 2.00$ (valor fijo), $J_1 = -0.72(1) \text{ cm}^{-1}$, $J_2 = -504(8) \text{ cm}^{-1}$, $J_{\text{MF}} = -0.30(1) \text{ cm}^{-1}$ and $D = 50.9(2) \text{ cm}^{-1}$.

El ángulo puente entre los iones Co^{II} en la unidad binuclear es de casi 98° , lo que es coherente con la existencia de interacciones antiferromagnéticas, como se observa en otros compuestos de Co^{II} .¹⁴⁵ Las fuertes interacciones antiferromagnéticas en la triada radical- Co^{II} -radical son, también, consistentes con los valores típicos para las constantes de acoplamiento magnético descritas en complejos cobalto-nitróxido ($>300 \text{ cm}^{-1}$).¹⁴⁶ En comparación con los complejos de cobalto-nitronil nitróxido, las constantes de acoplamiento magnético obtenidas para **69** son mucho más fuertes. Esto se puede explicar considerando que la densidad de espín en el radical dppnTEMPO está, por lo general, localizada sobre los átomos

¹⁴⁵ B. Moubaraki, K. S. Murray, T. A. Hudson and R. Robson, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, 4525–4529.

¹⁴⁶ A. Caneschi, D. Gatteschi, R. Sessoli and P. Rey, *Acc. Chem. Res.*, 1989, **22**, 392–398.

de nitrógeno y oxígeno mientras que en los derivados nitronil nitróxido, está deslocalizada sobre el fragmento O–N–C–N–O.¹⁴¹ Por último, el valor para el parámetro DS_z^2 se encuentra dentro del intervalo observado en iones de cobalto(II) con una geometría octaédrica distorsionada.¹⁴⁷

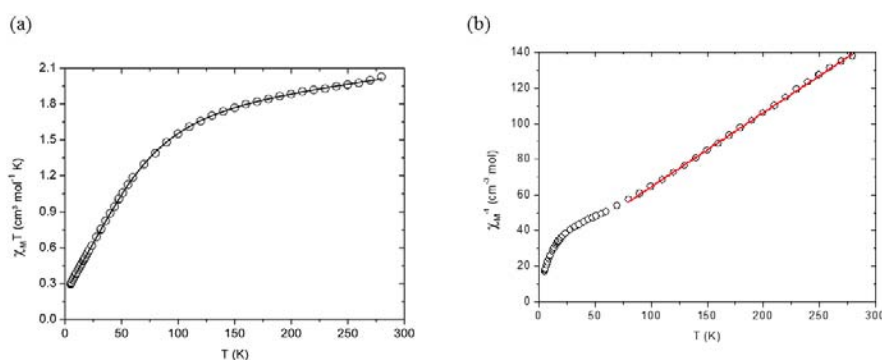


Figura III.16. (a) Variación de $\chi_M T$ con la temperatura para el compuesto **70** a un campo magnético constante de 2 kOe (la línea sólida representa el mejor ajuste).

(b) Gráfica de la inversa de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura con el ajuste a la ecuación de Curie-Weiss representado por la línea sólida.

La dependencia térmica del producto $\chi_M T$ para el otro complejo de cobalto obtenido **70** se representa en la Figura III.16. El valor de $\chi_M T$ a temperatura ambiente es $2.0 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, menor que el esperado para un ion Co^{II} octaédrico y un radical nitróxido, lo que indica que existen fuertes interacciones antiferromagnéticas ya a esta temperatura. Al enfriar, el valor de $\chi_M T$ disminuye continuamente hasta llegar a $0.3 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ a 2 K debido a las interacciones antiferromagnéticas predominantes y al desdoblamiento a campo cero de los iones Co^{II} .

Para **70**, no se pudo lograr un ajuste aceptable incluyendo sólo una aproximación de campo medio a bajas temperaturas. Este compuesto presenta una estructura muy similar a la del derivado de manganeso por lo que sus datos magnéticos pueden tratarse igualmente como un dímero

¹⁴⁷ (a) G. P. Guedes, S. Soriano, N. M. Comerlato, N. L. Speziali, P. M. Lahti, M. A. Novak and M. G. F. Vaz, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, 5642–5648; (b) J. Titiš and R. Boča, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 11838–11845.

magnético Co-Rad. Las interacciones magnéticas entre las unidades magnéticas a través de carbonos sp^3 cabe esperar que sean muy débiles. El Hamiltoniano de espín empleado en este caso fue $H = -J(\vec{S}_{Co} \cdot \vec{S}_{Rad})$, incluyendo también el parámetro DS_z^2 para el ion Co^{II} . Tampoco se consiguió un ajuste aceptable de los datos a baja temperatura mediante la inclusión de la aproximación de campo medio. Esta diferencia en el comportamiento magnético de este compuesto se explica como consecuencia de la baja efectividad de espín del dímero Co^{II}-Rad a baja temperatura con un valor de $\chi_M T$ próximo a $0.3 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$. Un comportamiento magnético similar se describió en el compuesto $[Co_2(hfac)_4(RL)_2]$ (RL = 5-(3-(*N*-butil-*N*-aminoxil)fenil)pirimidina), que forma dímeros de unidades ($S_{Co} - S_{rad}$), $S = 1$.¹⁴⁸ A bajas temperaturas, por debajo de 60 K, el ajuste de la inversa de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura (Figura III.17b) en el rango de temperatura 80-300 K conduce a $C = 2.40 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ y $\theta = -55 \text{ K}$. Con el fin de ajustar los datos en todo el intervalo de temperatura se necesitó añadir una contribución paramagnética (ρ). Este tipo de contribución se encuentra a menudo en muchos dímeros antiferromagnéticos y se suele atribuir a monómeros aislados y/o a defectos de cristal. Para la variación de $\chi_M T$ con la temperatura (Figura III.16a), el mejor ajuste de los datos se obtuvo para $g_{Co} = 2.50(1)$, $g_{rad} = 2.00$ (valor prefijado), $J = -505(6) \text{ cm}^{-1}$, $D = 99.9(1) \text{ cm}^{-1}$ y $\rho = 0.07$. Los valores de la constante de acoplamiento y del parámetro de desdoblamiento axial a campo cero se encuentran dentro del rango descrito en la literatura.^{146,147} Ha de destacarse, que la constante de acoplamiento antiferromagnético para el dímero Co-Rad **70** presenta el mismo valor que el encontrado para la triada Rad-Co-Rad del compuesto **69**.

Con respecto al derivado de manganeso **71**, éste muestra ya a temperatura ambiente fuertes interacciones antiferromagnéticas entre el ion manganeso y el radical nitróxido, como demuestra el valor experimental $\chi_M T$ a 285 K de $3.3 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ (Figura III.17), mucho menor que el valor

¹⁴⁸ M. Baskett, P. M. Lahti, A. Paduan-Filho and N. F. Oliveira Jr., *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 6725–6735.

calculado ($6.0 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$) para un manganeso ($S = 5/2$) y un radical nitróxido ($S = 1/2$), con $g = 2.00$.

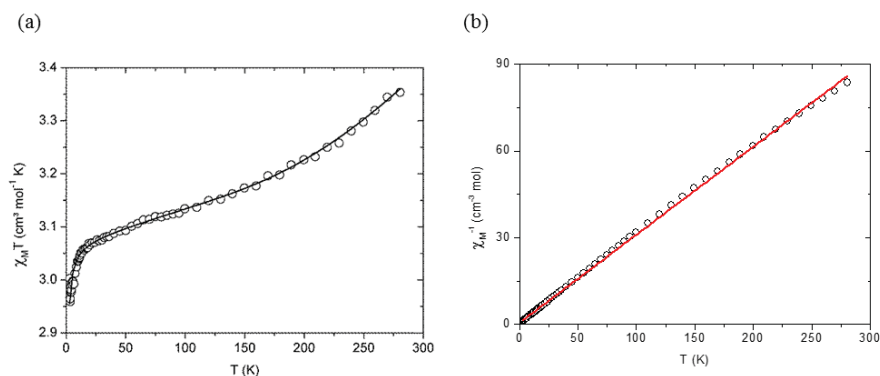


Figura III.17. (a) Variación de $\chi_M T$ con la temperatura para el compuesto **71** a un campo constante (la línea sólida muestra el mejor ajuste). (b) Representación gráfica de la inversa de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura y el ajuste de los datos obtenidos a la ecuación de Curie-Weiss (línea sólida).

Al enfriar la muestra, el valor de $\chi_M T$ disminuye suavemente hasta $3.05 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ a 20 K. Este valor está próximo a $S = 2$, que es el esperado para los iones Mn^{II} aislados acoplados de forma antiferromagnética al radical nitróxido. Por debajo de 20 K, la disminución de $\chi_M T$ puede atribuirse a interacciones antiferromagnéticas intermoleculares débiles. La susceptibilidad recíproca *versus* la temperatura se ajustó a la ley de Curie-Weiss, dando las constantes de Curie y Weiss de $C = 3.28 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ y $\theta = -1.8 \text{ K}$. Aunque este compuesto cristaliza como una estructura 1D, los datos se modelizaron mediante un modelo simplificado, considerando una interacción isotrópica entre un manganeso y un radical nitróxido, $H = -J(\vec{S}_{\text{Mn}} \cdot \vec{S}_{\text{Rad}})$, y una aproximación de campo medio para tener en cuenta la débil interacción magnética existente entre los dímeros Mn–Rad a través del esqueleto carbonado sp^3 del radical ddpnTEMPO.¹⁴⁹

¹⁴⁹ (a) H. Kumada, A. Sakane, N. Koga and H. Iwamura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 911–914; (b) W. Wojciechowski, *Inorg. Chim. Acta*, 1967, **1**, 324–328.

El mejor ajuste (línea sólida en la Figura III.17) se obtuvo para $J = -120(8) \text{ cm}^{-1}$, $zJ_{\text{MF}} = -0.040(2) \text{ cm}^{-1}$ y $g = 2.01(1)$. El valor de J es consistente con los descritos para compuestos similares en los que el oxígeno del grupo nitróxido se encuentra coordinado a un ion manganeso (II). La débil interacción magnética entre los dímeros Mn–Rad a través del esqueleto carbonado sp^3 del radical ddpnTEMPO fue comparable a la obtenida para el compuesto **69**. Por otra parte, la constante de acoplamiento magnética es más fuerte en el derivado de cobalto (**70**) que en el de manganeso (**71**) como cabe esperar de acuerdo con otros trabajos sobre propiedades magnéticas de compuestos isomorfos que contienen un resto de nitróxido coordinado con iones metálicos.^{141,150}

Las propiedades magnéticas de otros compuestos isomórficos **72**, **73** y **74** resultantes de la coordinación del radical dpnpTEMPO con lantánidos se analizaron en los intervalos de temperatura 2-290 K para **72-73** y 2 - 200 K para **74**. La dependencia de χ_{MT} con la temperatura se muestra en la Figura III.18. Los valores de χ_{MT} a la temperatura más alta (16.1, 23.9 y 27.5 $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ para los compuestos **72**, **73** y **74**, respectivamente) son muy próximos a los esperados para tres portadores de espín sin acoplar: dos iones Ln^{III} y un radical (16.1, 24.0 y 28.7 $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$). Para el compuesto **72**, al bajar la temperatura hasta 6 K, χ_{MT} aumenta hasta 16.7 $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, lo que pone de manifiesto la existencia de una interacción ferromagnética entre el ion Gd^{III} y el radical que disminuye ligeramente a temperaturas más bajas, debido a interacciones dipolares antiferromagnéticas intermoleculares. El Gd^{III} posee un estado fundamental $^8S_{7/2}$ sin contribución orbital, su comportamiento magnético puede estudiarse considerando un Hamiltoniano de Heisenberg,

Con respecto a los compuestos **73** y **74**, a temperatura ambiente los valores de χ_{MT} , 23.9 y 27.5 $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ respectivamente, son similares a los calculados para un radical nitróxido y dos iones Tb^{III} , 24.0 $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ y Dy^{III} , 28.7 $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, respectivamente.

¹⁵⁰ M. G. F. Vaz, R. A. Allão, H. Akpınar, J. A. Schlueter, S. Santos, P. M. Lahti, M. A. Novak, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 3138–3145.

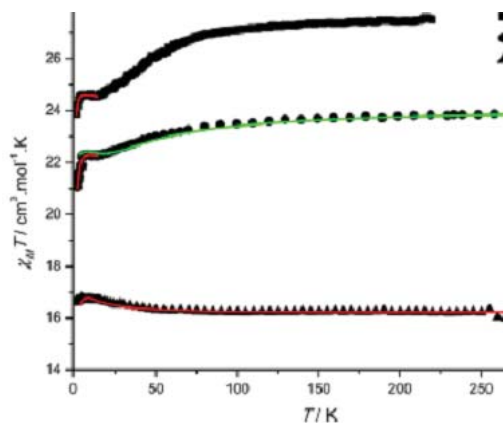


Figura III.18. Representación gráfica de la variación del producto $\chi_M T$ con la temperatura para los compuestos **72** (cuadrado), **73** (círculo) y **74** (triángulo). Las medidas se realizaron a un campo constante. Las líneas rojas representan el mejor ajuste y la línea verde la mejor simulación.

El comportamiento de $\chi_M T$ con la temperatura fue muy similar en ambos (Figura III.18). Al bajar la temperatura hasta cerca de 15 K, disminuye, luego aumenta ligeramente entre 15 y 7 K, y finalmente cae a temperaturas más bajas. En el intervalo de altas temperaturas, la disminución de los valores de $\chi_M T$ está dominada por el desdoblamiento a campo cero, que persiste por debajo de 15 K. Por lo tanto, el ligero aumento por debajo de 15 K puede atribuirse a una interacción ferromagnética entre el radical y el ion lantánido, como se observa en **72** y en varios compuestos descritos en la literatura.¹⁵¹ Por debajo de 6 K, el descenso de $\chi_M T$ puede atribuirse a la interacción dipolar antiferromagnética entre los iones lantánido. Por otra parte, la ausencia de superposición de los datos de magnetización (M) vs campo aplicado/temperatura (H/T) sobre una curva maestra (Figura III.19) y el bajo valor de la magnetización (9.5 y 12.2 μ_B

¹⁵¹ (a) F. Pointillart, K. Bernot, G. Poneti and R. Sessoli, *Inorg. Chem.* 2012, **51**, 12218–12229; (b) X.-L. Mei, R.-N. Liu, C. Wang, P.-P. Yang, L.-C. Li and D.-Z. Liao, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 2904–2909; (c) M. L. Kahn, R. Ballou, P. P. Porcher, O. Kahn and J.-P. Sutter, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 525–531; (d) G. Poneti, K. Bernot, L. Bogani, A. Caneschi, R. Sessoli, W. Wernsdorfer and D. Gatteschi, *Chem. Commun.*, 2007, 1807–1809; (e) H. Tian, R. Liu, X. Wang, P. Yang, Z. Li, L. Li and D. Liao, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 4498–4502; (f) X.-L. Wang, L.-C. Li and D.-Z. Liao, *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 4735–4737.

mol⁻¹ a 90 kOe para **73** y **74**, respectivamente) indican la existencia de una anisotropía magnética significativa.

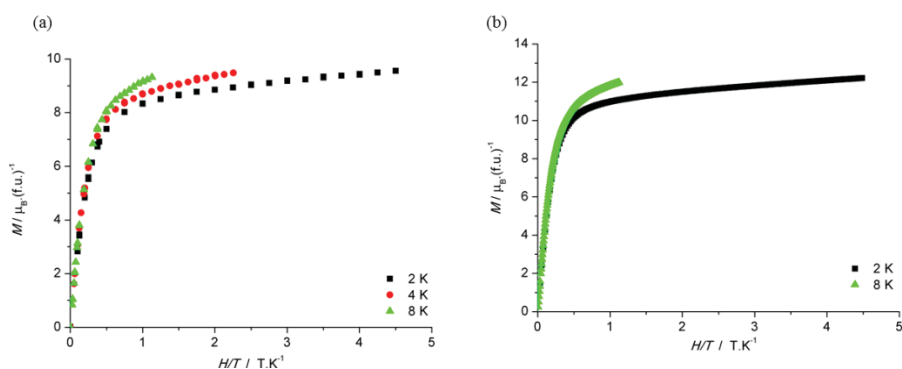


Figura III.19. Representación de M vs H/T para (a) **73** and (b) **74** a diferentes temperaturas.

El cálculo de la anisotropía se realizó por métodos computacionales empleando complejos modelo donde el espín del radical se neutralizó por adición de un electrón extra.¹⁵² La Figura III.20 muestra los fuertes “easy axes”¹⁵³ locales calculados para Tb1/Tb2 y Dy1/Dy2. Los resultados obtenidos en ambos casos fueron muy similares. Como puede observarse, la orientación relativa de los dos “easy axes” es prácticamente ortogonal, una consecuencia del diferente entorno coordinativo de los dos iones Ln^{III} (Ln = Tb, Dy). En ambos casos, el eje calculado para Ln1 es prácticamente ortogonal al enlace N–O mientras que para Ln2 el “easy axis” es prácticamente paralelo al grupo PO.

Las medidas de susceptibilidad magnética ac pusieron de manifiesto la existencia de dos procesos de relajación diferentes en los compuestos **73** y **74**. Dichos procesos pueden visualizarse claramente en el gráfico de Cole-Cole a baja temperatura mostrado en la Figura III.21 para el caso del complejo de terbio **73**.

¹⁵²Y.-Q. Zhang, C.-L. Luo, B.-W. Wang and S. Gao, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 10873–10880.

¹⁵³ *Easy axis*: dirección energéticamente favorable de la magnetización espontánea.

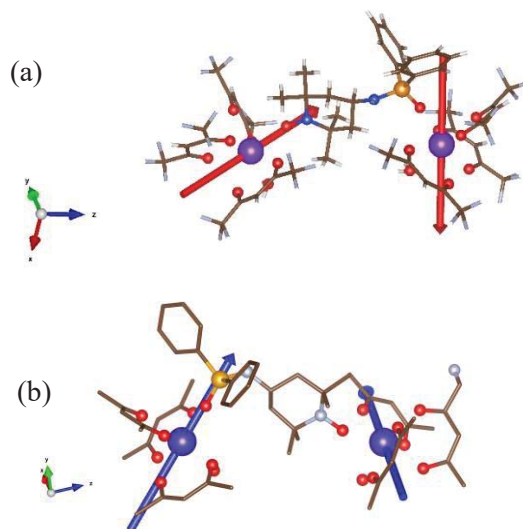


Figura III.20. “Easy axes” calculados para: (a) Tb1 y Tb2 del compuesto **73** (terbio, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo e hidrógeno se representan en púrpura, marrón, azul, rojo, naranja y blanco, respectivamente) y (b) para el compuesto **74** (disprosio, carbono, nitrógeno, oxígeno, fosforo se representan en azul, marrón, azul pálido, rojo y naranja, respectivamente). En ambos apartados se muestra la referencia cristalográfica ortogonal. Para una mejor visualización se han omitido los átomos de flúor e hidrógeno.

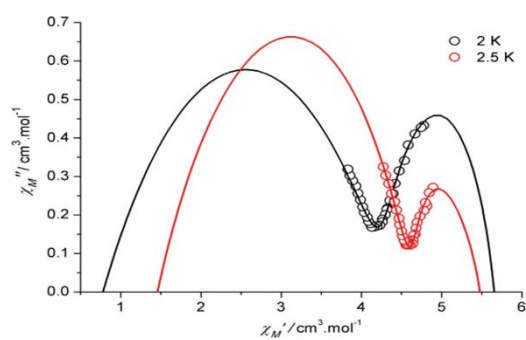


Figura III.21. Diagramas de Cole-Cole para el compuesto **73**. Las líneas sólidas representan una simulación con la suma de dos funciones de Debye modificadas.

La no equivalencia de los iones Tb^{III} se confirmó, además, analizando las propiedades luminiscentes del complejo **73** (Figura III.22).¹⁵⁴ Mediante excitación UV, se detectó la emisión típica de Tb^{III} debidas a las transiciones ${}^5D_4-{}^7F_J$ ($J = 6, 5, 4, \text{ y } 3$). El espectro de emisión presentó bandas para Tb^{III} a $\lambda_{máx}$ 540 y 542 nm fuertemente solapadas y claramente diferenciadas de la contribución relativa de las absorciones base a aproximadamente $\lambda_{máx}$ 300 y 338 nm asignadas a la absorción ${}^1\pi\rightarrow\pi^*$ de los ligandos hfac y dppnTEMPO, respectivamente.

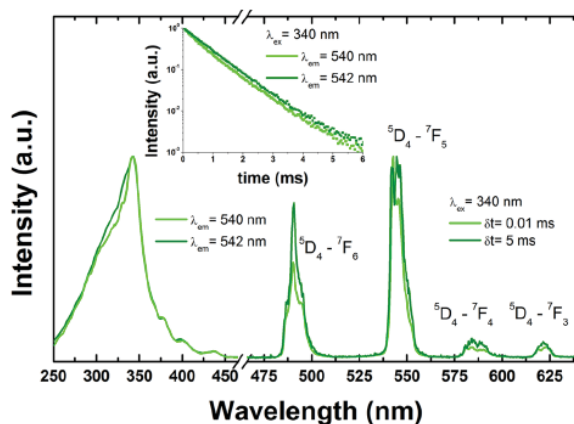


Figura III.22. Espectros de excitación y emisión y las caídas de emisión para Tb1 y Tb2 en el complejo **73**.

El espectro indica una eficiente transferencia de energía desde los estados triplete de los ligandos a los centros de terbio.¹⁵⁵ Teniendo en cuenta la gran afinidad del grupo P=O por los iones lantánidos,¹⁵⁶ cabe esperar que la interacción del ligando dppnTEMPO con Tb2, a través del grupo P=O, sea más fuerte que la que tiene lugar entre Tb1 y el grupo nitroxilo (O–N). Por tanto, el ion Tb2 se caracterizará por una estructura más rígida que

¹⁵⁴ Las propiedades luminiscentes se midieron en el laboratorio del Prof. Marius Andruh en el departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Bucarest, Rumanía.

¹⁵⁵ M. Latva, H. Takalo, V.-M. Mukkala, C. Matachescu, J. C. Rodríguez-Ubis and J. Kankare, *J. Lumin.* 1997, **75**, 149–169.

¹⁵⁶ F. J. Sainz-Gonzalo, M. Casimiro, C. Popovici, A. Rodríguez-Diéguez, J. F. Fernández-Sánchez, I. Fernández, F. López-Ortiz and A. Fernández-Gutiérrez, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 6735–6748 y referencias allí citadas.

reduce la relajación no radiativa del estado excitado.¹⁵⁷ Además, los dos grupos fenilo cercanos a Tb2 refuerzan el efecto antena hacia ese metal. A pesar de los esfuerzos, las caídas de emisión a $\lambda_{\text{máx}}$ 540 y 542 nm no pudieron separarse convenientemente. Las vidas medias de Tb1 y Tb2 son de 0.68 y 0.78 ms, respectivamente.

III.3. Conclusiones

Se ha desarrollado la síntesis de tres nuevos ligandos radicalarios derivados del ácido fósfinico-TEMPO, P(=X)N (X = O, S y Se), por reacción entre clorodifenilfosfina y 4-aminoTEMPO y posterior oxidación). Los radicales se han caracterizado en disolución y en estado sólido. La diferente capacidad del grupo P=X para actuar como aceptor en la formación de enlaces de hidrógeno con el grupo N-H se manifiesta en la existencia de enlaces P=O \cdots H-N para el ligando dppnTEMPO (X = O), en tanto que para X = S y Se la red de enlaces de hidrógeno se establece con el átomo de oxígeno del grupo nitroxilo.

Se ha examinado la complejación del ligando dppnTEMPO con metales de transición (Cu^{II}, Co^{II} y Mn^{II}) y lantánidos (Gd^{III}, Tb^{III} y Dy^{III}), encontrándose diferentes arquitecturas moleculares constituidas por moléculas discretas y cadenas debido a la capacidad de actuar como ligando monodentado o bidentado a través de los dos centros de coordinación oxigenados. La estructura cristalina del complejo con Cu^{II} correspondió a dos compuestos de coordinación cocrystalizados, [Cu(hfac)₂dppnTEMPO] **68A** y [Cu(hfac)₂(dppnTEMPO)₂] **68B** junto con una molécula de disolvente (*n*-heptano). Los dos complejos son cristalográficamente independientes. El empaquetamiento cristalino está estabilizado por interacciones F \cdots F y N-O \cdots NP(O). Estas interacciones intermoleculares dieron lugar a cavidades supramoleculares formadas por la alternancia de los tipos de moléculas. En la reacción con iones de Co^{II}, se observaron dos tipos de cristales que se separaron manualmente. En **69**, el radical actuó como un ligando bidentado conectando dos iones metálicos de cobalto(II) de manera que la celdilla unidad la formaron dos iones de Co(II)

¹⁵⁷ O. Moudam, B. C. Rowan, M. Alamiry, P. Richardson, B. S. Richards, A. C. Jones and N. Robertson, *Chem. Commun.*, 2009, 6649–6651.

independientes coordinados a un radical ddpnTEMPO y una molécula de *n*-heptano. El otro complejo de Co(II) **70** presentó una estructura isomorfa con el de Mn(II). En ambos, la celdilla unidad estaba compuesta por un ion metálico independiente, coordinado, en disposición *cis*, a los átomos de oxígeno de dos ligandos de hexafluoracetilacetato y a los dos átomos de oxígeno de una fosfinamida compartida. Esta coordinación permite la unión de monómeros en cadena formando un sistema monodimensional.

Los tres complejos entre dppnTEMPO e iones lantánidos **72**, **73** y **74** fueron isoestructurales, con estructuras cristalinas formadas por especies binucleares neutras en las que las unidades de dppnTEMPO actúan de ligando puente uniendo dos iones metálicos. La estabilización de la estructura cristalina fue debida a interacciones débiles $C_{sp^2}-H \cdots F$ y enlaces de hidrógeno entre átomos de oxígeno y flúor del resto hfac⁻ y las moléculas de agua coordinadas al metal. Estas interacciones producen una estructura supramolecular en zigzag formada por unidades de $(Ln_2(hfac)_6(H_2O)_2-dppnTEMPO)$.

Se han evaluado las propiedades magnéticas tanto de los ligandos aislados como la de los compuestos de coordinación. En el caso de los ligandos se han encontrado interacciones muy débiles de tipo ferromagnético. Los estudios de magnetismo para los complejos entre el radical dppnTEMPO y los metales de transición pusieron de manifiesto un comportamiento global antiferromagnético. Las interacciones entre portadores de espín fueron débiles como cabría esperar al considerar como vía de interacción el esqueleto carbonado del radical dppnTEMPO. Las propiedades magnéticas más interesantes se obtuvieron para los derivados de terbio y disprosio debido a la presencia de dos iones metálicos con diferente entorno químico. Las medidas fotofísicas también confirmaron la no equivalencia de los iones Tb^{III} al observarse para este complejo dos centros luminiscentes.

Capítulo III. Síntesis de ligandos radicalarios derivados del ácido fosfínico-
TEMPO: Formación de complejos y estudio de sus propiedades magnéticas

Capítulo IV. Síntesis y aplicaciones de difenilfosfinamidas P-estereogénicas

IV.1. Introducción

Los compuestos P-estereogénicos desempeñan un papel muy importante en áreas tales como farmacología, agroquímica o materiales; pero, sin duda, su aplicación más importante se encuadra dentro de la catálisis asimétrica.

La demanda de compuestos enantiopuros ha experimentado un enorme crecimiento en las últimas décadas. La industria farmacéutica es la principal responsable ya que la importancia de la estereoquímica en la acción de los fármacos y las diferencias en la respuesta fisiológica de los enantiómeros se encuentra bien establecida. Por tanto, es necesario disponer de fármacos enantioméricamente puros.¹⁵⁸ Los compuestos quirales predominan igualmente en la industria agroquímica y en la de aromas y perfumes.¹⁵⁹ Como consecuencia de ello, los métodos clásicos de obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos como la resolución de mezclas racémicas o el empleo de compuestos procedentes de la reserva quiral han cedido el paso a la catálisis asimétrica, mucho más eficaz. El empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica constituye la alternativa más comúnmente utilizada en procesos de catálisis enantioselectiva.¹⁶⁰

La clave de una reacción catalítica enantioselectiva radica en la adecuada elección del ligando ya que él es el que contiene la información quiral que se transferirá a los productos con la intermediación del metal de transición. Los ligandos fosforados ocupan una posición destacada en catálisis asimétrica,¹⁶¹ siendo las fosfinas los ligandos más empleados. Sus

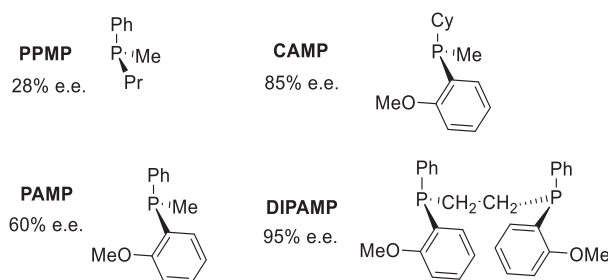
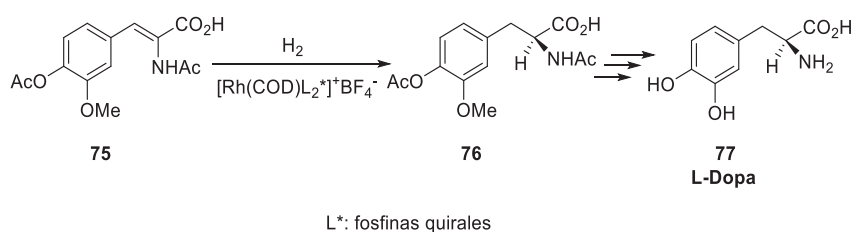
¹⁵⁸ A. Calcaterra and I. D'Acquarica, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2018, **147**, 323–340.

¹⁵⁹ (a) W. Schwab, C. Fuchs and F.-C. Huang, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 2013, **115**, 3–8; (b) P. Jeschke, *Pest Manage. Sci.*, 2018, **74**, 2389–2404.

¹⁶⁰ (a) J. Chen and Z. Lu, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 260–272; (b) T. Jia, P. Cao and J. Liao, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 546–559; (c) W. Gao, M.-W. Chen, Q. Ding and Y. Peng, *Chem. Asian J.*, 2019, **14**, 1306–1322.

¹⁶¹ (a) S. Lühr, J. Holz and A. Börner, *ChemCatChem*, 2011, **3**, 1708–1730; (b) J. Wassenaar and J. N. H. Reek, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 1704–1713; (c) T. Kégl, T and L. Kollár. Chiral Phosphorous Ligands in Asymmetric Catalysis. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II: From Elements to Applications*, Second Edition. Elsevier Ltd., 2013, **6**, pp. 271–308. (d) M. Dutartre, J. Bayardon, S. Jugé, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 5771–5794; (e) O. I. Kolodiazhnyi, *Asymmetric*

propiedades coordinantes les permiten formar complejos estables con metales en transformaciones químicas esenciales. Además, su potencial para realizar modificaciones de tipo estérico y electrónico es superior al de otros ligandos de uso también habitual. La evolución de los ligandos fosforados se encuentra fuertemente ligada al desarrollo de la hidrogenación asimétrica. La síntesis de L-Dopa desarrollada por la empresa Monsanto alrededor de 1970 es uno de los primeros ejemplos del empleo de fosfinas quirales (Esquema IV.1).¹⁶²



Esquema IV.1. Hidrogenación asimétrica en la síntesis de L-Dopa desarrollada por la empresa Monsanto empleando como ligandos fosfinas y difosfinas con quiralidad centrada en el átomo de fósforo.

Junto con estas fosfinas y difosfinas en las que la quiralidad reside en el átomo de fósforo, se fueron desarrollando otras en las que dicha quiralidad se localiza en el esqueleto carbonado. La amplia aplicabilidad de algunos de estos ligandos que contienen el fósforo como átomo donador ha hecho que sean considerados como “ligandos privilegiados” (por ejemplo:

Synthesis in Organophosphorus Chemistry. Synthetic methods, Catalysis and Applications, Wiley-VCH, Weinheim, 2017; (f) J. M. Lassaletta, Ed., *Atropisomerism and Axial Chirality*, World Scientific, London, 2019; (g) M. Arribat, F. Cavalier and E. Remond, *RSC Adv.*, 2020, **10**, 6678–6724.

¹⁶² W. S. Knowles. Asymmetric Hydrogenations—The Monsanto L-Dopa Process. In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, H. U. Blaser and E. Schmidt (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

PHOX, SEGPPOS, BINAP, JOSIPHOS, etc.). Como consecuencia de la proximidad con el metal catalíticamente activo, la transferencia de quiralidad empleando ligandos con centros P-estereogénicos puede dar lugar a mayores niveles de inducción asimétrica.¹⁶³ Sin embargo, y debido a las dificultades que entraña su síntesis, el número de ligandos de este tipo es claramente muy inferior al de aquellos en los que la quiralidad reside en el esqueleto carbonado.

Las fosfinas ocupan, indudablemente, el puesto más destacado dentro de los compuestos P-estereogénicos. Por el contrario, los ejemplos de fosfinamidas en las que la quiralidad reside en el átomo de fósforo son escasos. Hasta hace pocos años, la obtención de este tipo de compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos implicaba una separación quirál.¹⁶⁴ Sin embargo, recientemente la búsqueda de métodos de preparación de fosfinamidas P-estereogénicas eficientes mediante síntesis asimétrica ha despertado un gran interés.¹⁶⁵ En este sentido, Z. S. Han y colaboradores,¹⁶⁶ utilizando el óxido de fosfina **78** que presenta quiralidad en el carbono, han sintetizado diversas diaril- y alquilarilfosfinamidas P-estereogénicas **79** a través del desplazamiento secuencial de los enlaces P-

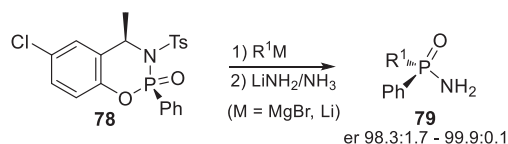
¹⁶³ (a) G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake and W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 570–573; (b) A. Grabulosa, S. Doran, G. Brandariz, G. Muller, J. Benet-Buchholz, A. Riera and X. Verdaguer, *Organometallics*, 2014, **33**, 692–701; (c) E. Cristobal-Lecina, P. Etayo, S. Doran, M. Reves, P. Martin-Gago, A. Grabulosa, A. R. Costantino, A. Vidal-Ferran, A. Riera and X. Verdaguer, *Adv. Synth. Cat.*, 2014, **356**, 795–804; (d) S. Orgue, T. Leon, A. Riera and X. Verdaguer, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 250–253; (e) M. Navarro, D. Vidal, P. Clavero, A. Grabulosa and G. Muller, *Organometallics*, 2015, **34**, 973–994; (f) S. Rast, M. Stephan and B. Mohar, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 2214–2225; (g) Q. Hu, Z. Zhang, Y. Liu, T. Imamoto and W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 2260–2264; (h) Z. Yang, C. Xia, D. Liu, Y. Liu, M. Sugiya, T. Imamoto and W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 2694–2702; (i) B. Yu, X.-F. Bai, J.-Y. Lv, Y. Yuan, J. Cao, Z.-J. Zheng, Z. Xu, Y.-M. Cui, K.-F. Yang and L.-W. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 3577–3584; (j) L. Ding, X. Sui and Z. Gu, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 5630–5635; (k) G. Xu, C. H. Senanayake and W. Tang, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 1101–1112.

¹⁶⁴ (a) M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977, 2057–2063; (b) T. A. Hamor, W. B. Jennings, C. J. Lovely and K. A. Reeves, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1992, 843–849; (c) I. N. Francesco, A. Wagner and F. Colobert, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2139–2141 (d) I. N. Francesco, C. Egloff, A. Wagner and F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 4037–4045.

¹⁶⁵ Y.-M. Cui, Y. Lin and L.-W. Xu, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **330**, 37–52.

¹⁶⁶ Z. S. Han, L. Zhang, Y. Xu, J. D. Sieber, M. A. Marsini, Z. Li, J. T. Reeves, K. R. Fandrick, N. D. Patel, J.-N. Desrosiers, B. Qu, A. Chen, D. M. Rudzinski, L. P. Samankumara, S. Ma, N. Grinberg, F. Roschangar, N. K. Yee, G. Wang, J. J. Song and C. H. Senanayake, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 5474–5477.

N y P-O de la unidad fosfonoamidato por nucleófilos de carbono y nitrógeno (Esquema IV.2).



Esquema IV.2. Síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas a través de reacciones secuenciales de sustitución nucleófila.

La funcionalización asimétrica de enlaces C-H catalizada por metales de transición es otro de los métodos recientemente desarrollados. Park, Chang y colaboradores han descrito el primer ejemplo de este tipo de funcionalización en un grupo Pop. La reacción entre la fosfinamida quiral con simetría C_2 **80** con sulfonazidas **81** catalizada por $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$, en presencia de AgNTf_2 , dio lugar a las fosfinamidas **82** con rendimientos altos (83 %-93 %) y excesos diastereoméricos comprendidos entre 77 % y 93 % (Esquema IV.3 (a)).¹⁶⁷ Estos autores encuentran también que el empleo de ácidos quirales como aditivos permite la desimetrización de grupos diarilfosforilo proquirales, aunque con bajos rendimientos y excesos enantioméricos.¹⁶⁸ La combinación del catalizador quiral de iridio(III) **84** con la *tert*-leucina *N*-protegida como ftalimida **85** que actúa como aditivo quiral, realizada por el grupo de Cramer, proporcionó una mejora tanto en el rendimiento como en la estereoselectividad (Esquema IV.3 (b)).¹⁶⁹ Asimismo, catalizadores de rodio(III) que poseen el mismo ligando atropoquiral (**89**) promueven la formación de fosfinamidas cíclicas P-estereogénicas **90** con altos rendimientos y enantioselectividades a través de un proceso de funcionalización de ArC-H (Esquema IV.3 (c)).¹⁷⁰ Esta última metodología presenta una severa limitación al proporcionar únicamente el acceso a fosfinamidas cíclicas. Para solventar este problema, estos autores aplicaron el mismo procedimiento sintético empleando fosfinamidas racémicas como material de partida para realizar una resolución cinética. El éxito de dicha resolución requirió una modificación

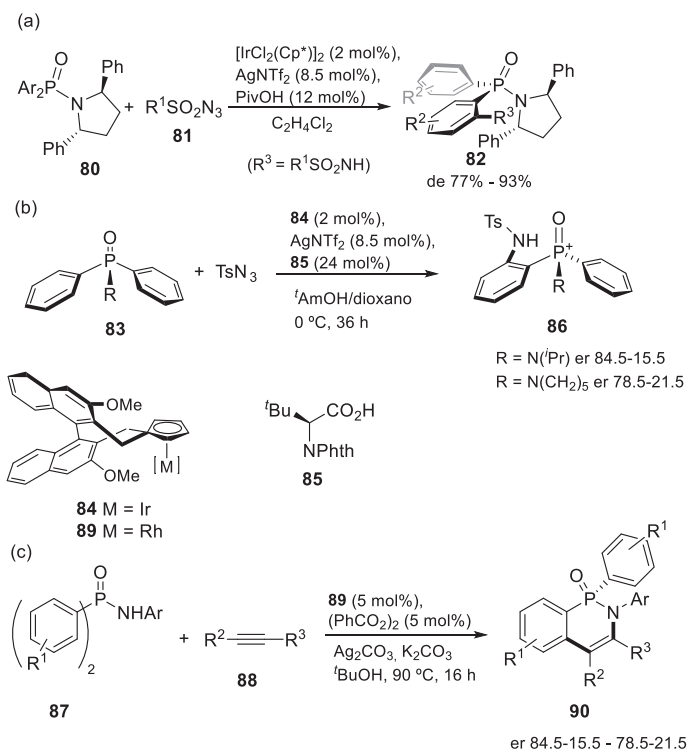
¹⁶⁷ D. Gwon, D. Lee, J. Kim, S. Park and S. Chang, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 12421–12425.

¹⁶⁸ D. Gwon, D. Lee, S. Park and S. Chang, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 4504–4511.

¹⁶⁹ Y.-S. Jang, M. Dieckmann and N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 15088–15092.

¹⁷⁰ Y. Sun and N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 364–367.

en el catalizador quiral **89** consistente en la introducción de sustituyentes voluminosos en la posición central del anillo de ciclopentadienilo.¹⁷¹



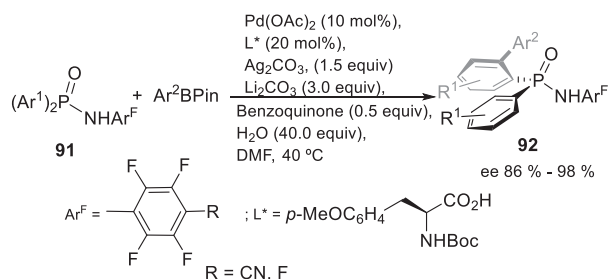
Esquema IV.3. Síntesis estereoselectiva de fosfinamidas P-estereogénicas mediante funcionalización dirigida de enlaces C-H asistida por metales: (a) $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$; (b) combinación de un catalizador $\text{Cp}^*\text{-Ir(III)}$ y un ácido quirales; (c) empleando un catalizador quiral $\text{Cp}^*\text{-Rh(III)}$.

La funcionalización enantioselectiva de la posición orto mediante la reacción de arilación de C-H de **91** con ácidos arilborónicos catalizada por paladio(II) (Esquema IV.4) representó un notable avance en la desimetrización de fosfinamidas. Empleando como ligandos quirales aminoácidos protegidos en el nitrógeno con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (*N*-Boc) se lograron obtener las fosfinamidas **92** con enantioselectivades de hasta un 98 % (Esquema IV.4).¹⁷² Este procedimiento inicialmente descrito

¹⁷¹ Y. Sun and N. Cramer, *Chem, Sci.*, 2018, **9**, 2981–2985.

¹⁷² Z.-J. Du, J. Guan, G.-J. Wu, P. Xu, L.-X. Gao and F.-S. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 632–635.

con pinacolboratos fue posteriormente extendido a ácidos borónicos.¹⁷³ Asimismo, las arilaciones C-H intramoleculares de *N*-(2-bromoaril)diarilfosfinamidas catalizadas por Pd(0)¹⁷⁴ o Pd(II)¹⁷⁵ empleando TADDOL-fosforoamidato como fuente de quiralidad constituye un método eficaz de síntesis de fosfinamidas cíclicas P-estereogénicas.



Esquema IV.4. Síntesis enantioselectiva de fosfinamidas P-estereogénicas acíclicas catalizada por Pd(II).

Por otra parte, la ciclación oxidativa de las fosfinamidas **92** catalizada por Ce(IV) para dar **93** transcurrió con buenos rendimientos (63–93 %) sin variación significativa en el exceso enantiomérico.¹⁷⁶ Ma y colaboradores¹⁷⁷ han descrito igualmente un proceso de ciclación oxidativa para la obtención de fosfinamidas P-estereogénicas cíclicas a partir de los correspondientes precursores P-estereogénicos empleando $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$ o *N*-yodosuccinimida (NIS). En este caso las fosfinamidas de partida enantioméricamente puras fueron sintetizadas por tratamiento del correspondiente fosfinato con MeNHLi .^{177a} Estos fosfinatos se prepararon mediante reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura asimétricas, empleando como fuente de quiralidad un óxido de fosfina.¹⁷⁸ Las fosfinamidas cíclicas P-estereogénicas sintetizadas pueden convertirse, a su vez, en otros compuestos P-estereogénicos (Esquema IV.5)^{176,177a} y

¹⁷³ Y.-H. Chen, X.-L. Quin, J. Guan, Z.-J. Du, and F.-S. Han, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 522–531.

¹⁷⁴ L. Liu, A.-A. Zhang, Y. Wang, F. Zhang, Z. Zuo, W.-X. Zhao, C.-L. Feng and W. Ma, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2046–2049.

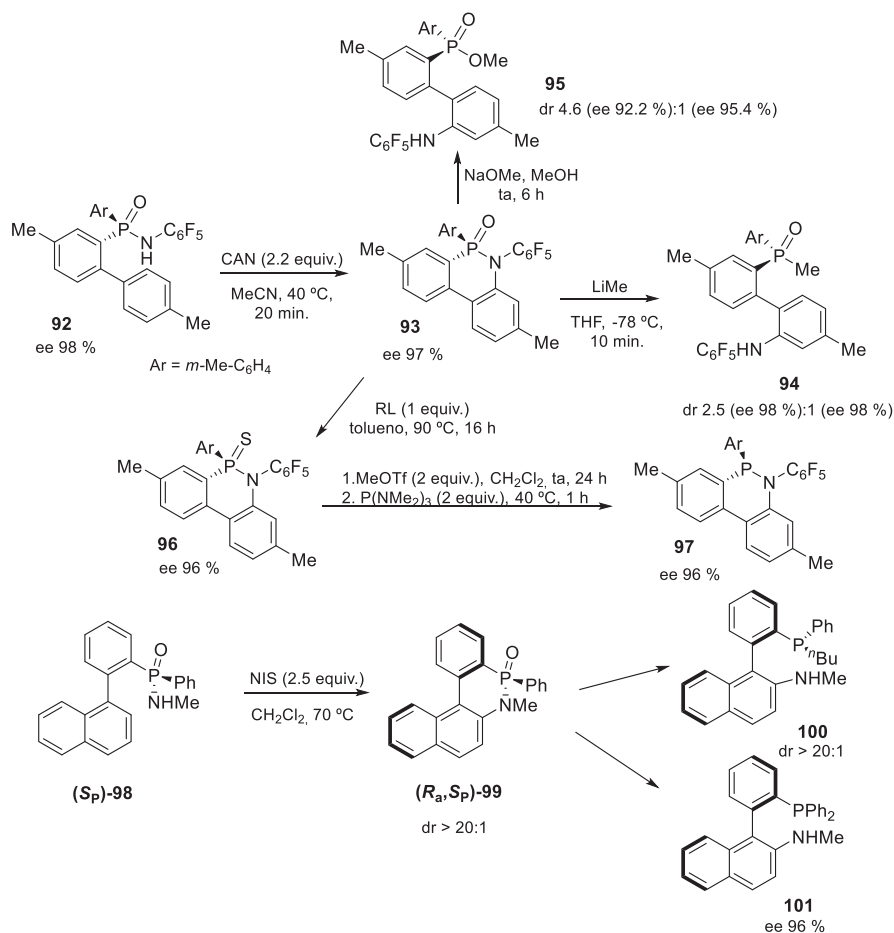
¹⁷⁵ Z.-Q. Lin, W.-Z. Wang, S.-B. Yan and W.-L. Duan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 6265–6269.

¹⁷⁶ Y.-H. Chen, X.-L. Quin and F.-S. Han, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 5826–5829.

¹⁷⁷ (a) Y.-N. Ma, M.-X. Cheng and S.-D. Yang, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 600–603; (b) Y.-N. Ma, X. Zhang and S.-D. Yang, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 3007–3011.

¹⁷⁸ (a) Q. Xu, C.-Q. Zhao and L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 12648–12655; (b) Y.-N. Ma and S.-D. Yang, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 6673–6677.

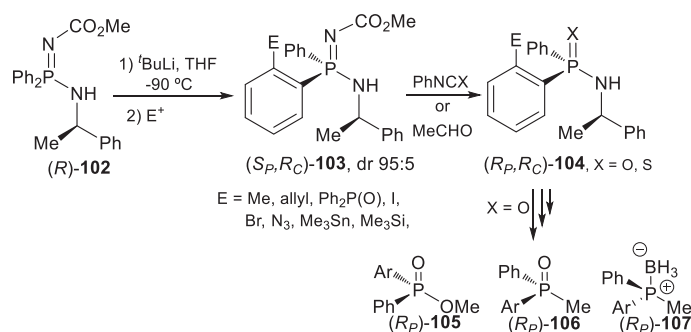
también, algunos de ellos, pueden intervenir en reacciones de acoplamiento y química “click”.^{177b}



Esquema IV.5. Ejemplos de ciclación oxidativa de fosfinamidas acíclicas P-estereogénicas y posibilidades de transformación (CAN: $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$; RL: reactivo de Lawesson; NIS: *N*-yodosuccinimida).

Lo que se acaba de exponer refleja los grandes logros conseguidos en los últimos años hacia el desarrollo de síntesis asimétricas de compuestos P-estereogénicos altamente eficaces. No obstante, estas transformaciones también adolecen de algunas debilidades, como son las variaciones en el patrón de sustitución de un determinado motivo estructural, la utilización de reactivos sofisticados y/o el acceso a las dos formas enantioméricas de los productos. En este sentido, la estrategia seguida en nuestro grupo de trabajo consistente en la desimetrización de grupos PPh_2 proquirales a

través de procesos DoLi supera dichas limitaciones. Así, la litiación *orto*-dirigida del aminofosfaceno **102** que presenta quiralidad en el carbono tiene lugar por abstracción del protón del fenilo *pro-S* con elevada diastereoselectividad para conducir, tras la captura del anión por electrófilos, a una gran variedad de derivados funcionalizados **103** (Esquema IV.6).¹⁷⁹



Esquema IV.6. Síntesis de compuestos P-estereogénicos via DoLi de (*R*)-**102**

Los compuestos **103** que poseen átomos donadores de electrones adicionales en la posición *orto* son ligandos híbridos muy interesantes.¹⁸⁰ Además, los aminofosfacenos **103** constituyen un valioso material de partida para acceder a otros compuestos P-estereogénicos entre los que se incluyen fosfonamidas y tiofosfonamidas **104**, alquilfosfinatos **105**, óxidos de fosfina **106** y fosfinas **107**.¹⁸¹ La mayoría de estas transformaciones se inician con la conversión estereoespecífica del grupo N-P=N de **103** en una fosfinamida (N-P=O) **104** a través de reacciones aza-Wittig (Esquema IV.6).

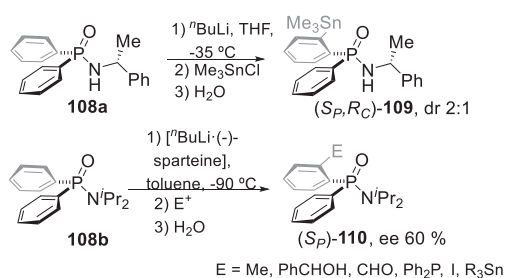
Teniendo en cuenta que el grupo Pop es también un excelente *orto*-director, la aplicación de esta metodología en la obtención directa de fosfinamidas P-estereogénicas presentaría una importante mejora al

¹⁷⁹ (a) M. Casimiro, L. Rocas, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2378–1381; (b) M. Casimiro, J. García-López, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 14291–14301; (c) F. López-Ortiz, J. García-López, M. Casimiro and M. J. Iglesias, *J. Org. Chem.* 2016, **81**, 11095–11103.

¹⁸⁰ (a) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Díaz, S. Castillón and C. Claver, *Coord. Chem. Rev.*, 2004, **248**, 2165–2192; (b) S. E. Angell, C. W. Rogers, Y. Zhang, M. O. Wolf and W. E. Jones, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 1829–1841; (c) F. Riobé and N. Avarvari, *Coord. Chem. Rev.*, 2010, **254**, 1523–1533; (d) M. P.; Carroll and P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 819–833.

¹⁸¹ M. Casimiro, G. P. Guedes, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2015, **26**, 53–66.

simplificar el procedimiento sintético y evitar el uso de sustancias peligrosas como son las azidas. Desafortunadamente la reacción *DoLi* con la fosfinamida **108a** condujo al derivado *o*-estannilado **109** con una diastereoselectividad muy baja (dr entre 1:1 y 1.5)¹⁸² y la desimetrización enantioselectiva del grupo Ph₂P de **108b** usando el complejo [ⁿBuLi·(-)-esparteína] como base quiral procedió con una estereoselectividad muy modesta dando los productos **110** con un exceso enantiomérico del 60 % después de la neutralización con el electrófilo (Esquema IV.7).¹⁸³



Esquema IV.7. Reacciones *DoLi* estereoselectivas de *P,P*-difenilfosfinamidas.

Un aumento en la diferencia de tamaños en los grupos unidos al centro estereogénico podría mejorar la inducción quiral de este proceso. El desarrollo de esta estrategia constituye el objetivo del presente capítulo. Tomando como modelo la reacción de *o*-estannilación se ensayará, en primer lugar, el efecto de la sustitución del grupo fenilo del auxiliar quiral de la fosfinamida **108a** por grupos naftilo y *tert*-butilo. Una vez comprobada la mayor eficacia de esta última sustitución se optimizarán las condiciones de reacción, evaluándose el alcance de esta metodología a través de la reacción del intermedio aniónico con una amplia variedad de electrófilos. A continuación, se expondrán una serie de aplicaciones de las fosfinamidas *P*-estereogénicas obtenidas para finalizar discutiendo la estructura molecular de algunos de los compuestos sintetizados.

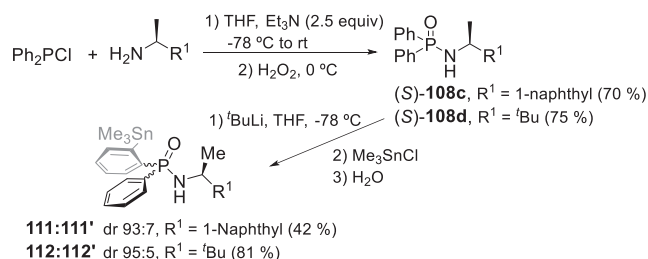
¹⁸² I. Fernández, P. Oña-Burgos, G. Ruiz-Gómez, C. Bled, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Synlett*, 2007, 611–614.

¹⁸³ C. Popovici, P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Roces, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 428–431.

IV.2. Resultados y discusión

IV.2.1. Síntesis de difenilfosfinamidas P-estereogénicas mediante metodología DoLi.

Con objeto de incrementar el impedimento estérico alrededor del centro estereogénico, se emplearon las fosfinamidas **108c** y **108d** resultantes de la sustitución del grupo fenilo del auxiliar quiral de **108a** por un naftilo y por un *tert*-butilo, respectivamente, descritas en la literatura. Así, dichas fosfinamidas se pueden preparar por reducción enantioselectiva de las correspondientes *N*-difenil-fosfinil cetiminas.¹⁸⁴ Igualmente, se ha descrito la síntesis de (*R*)-**108c** mediante sustitución nucleofílica del cloro presente en el cloruro de difenilfosfinilo con (*R*)-1-(naftalen-1-il)etanamina.¹⁸⁵ En el presente trabajo, la síntesis de (*S*)-**108c** y (*S*)-**108d** se ha abordado mediante una ligera modificación de este último procedimiento. Dicha modificación ha consistido en la condensación de la clorodifenilfosfina con la correspondiente amina y posterior oxidación con H₂O₂. La purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna condujo a las fosfinaminas deseadas con rendimientos altos. (Esquema IV.8).



Esquema IV.8. Síntesis de (*S*)-**108c** y (*S*)-**108d** y *ortho* estannilación diastereoselectiva para dar las fosfinamidas **111** y **112**, respectivamente.

Le eficiencia del proceso DoLi estereoselectivo para las fosfinamidas (*S*)-**108c** y (*S*)-**108d** se evaluó a través de la reacción de *o*-estannilación en condiciones análogas a las aplicadas para **108a** (Esquema IV.7), exceptuando la base y la temperatura utilizadas. La temperatura se bajó a -78 °C para propiciar una desprotonación más selectiva lo que obligó a emplear una base más fuerte como *t*BuLi. El mayor tamaño de esta base

¹⁸⁴ (a) B.-M. Park, X. Feng and J. Yun, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2011, **32**, 2960–2964; (b) A. A. Mikhailine, M. I. Maisha, and R. H. Morris, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4638–4641, y referencias allí citadas.

¹⁸⁵ K. D. Berlin and D. H. Burpo, *Proc. Okla. Acad. Sci.*, 1968, **48**, 121–127.

en comparación con *n*BuLi podría igualmente ser beneficioso para el proceso de inducción asimétrica.

El tratamiento de (*S*)-**108c** con 3.5 equivalentes de *t*BuLi en THF (concentración de la reacción: 0.1 M) a -78 °C durante 16 horas seguido de la adición de 3.5 equivalentes de cloruro de trimetilestaño (30 minutos) condujo, tras el procesado acuoso de la reacción, a una mezcla de diastereoisómeros **111:111'** con un rendimiento del 42 % y en relación 93:7. Notablemente, la reacción análoga con (*S*)-**108d** tuvo lugar de forma mucho más eficiente dando una mezcla de **112:112'** en un 81 % de rendimiento y en relación 95:5 (Esquema IV.8). Para asegurar que los datos eran comparables, se realizó la reacción con **108a** en estas mismas condiciones. Como resultado se obtuvo la correspondiente mezcla de isómeros **109:109'** con rendimiento alto (80 %) pero baja diastereoselectividad (dr 80:20). Los resultados obtenidos confirman la hipótesis inicial de que el impedimento estérico resulta esencial para dirigir el curso estereoquímico de la desprotonación en la posición orto de las fosfinamidas **108**. Además, revelan la superioridad de la (*S*)-3,3-dimetilbutan-2-amina con respecto tanto a la (*S*)-1-(naftalen-1-il)etanamina como a la (*R*)-1-feniletanamina, en su acción de inductor quiral.

El paso siguiente consistió en realizar una optimización de las condiciones para la reacción de *o*-estannilación de (*S*)-**108d** (Tabla IV.1). La observación de la decoloración inmediata de la mezcla de reacción tras añadir el cloruro de trimetilestaño sirvió para reducir el tiempo de neutralización a 15 minutos para los siguientes experimentos. El cambio de disolvente de THF a éter dietílico o tolueno en el intervalo de temperatura de -78 °C a -35 °C produjo la recuperación de la fosfinamida **108d** inalterada. Lo mismo sucedió al sustituir la base por LDA, *n*BuLi o el complejo [*n*BuLi·TMEDA]. La reducción del tiempo de metalación con *t*BuLi a 1 hora apenas produjo efecto sobre el rendimiento de la reacción (77%, entrada 2). Por el contrario, la disminución del número de equivalentes, tanto de base como de electrófilo, a 2.5 fue crucial. De acuerdo con la entrada 2 de la Tabla 1, prolongar el tiempo de desprotonación resulta innecesario y esto podría explicar la bajada en rendimiento observada en las condiciones de la entrada 3 como consecuencia de la protonación del anión orto. Estos resultados sugieren que la abstracción de un protón en posición orto de **108d** sería posible utilizando cantidades de *t*BuLi prácticamente estequiométricas, lo cual permitiría, a su vez, reducir la cantidad de electrófilo adicionado. En efecto, la desprotonación de una solución 0.33 M de (*S*)-**108d** en THF con 2.2 equivalentes de *t*BuLi durante 1 hora a -78 °C y posterior reacción del anión

resultante con 1.2 equivalentes de Me_3SnCl y dejando que alcanzara la temperatura ambiente durante 15 minutos, condujo al compuesto (S_P, S_C) -**112** en un 87 % de rendimiento y una relación diastereomérica, dr, de (S_P, S_C) -**112**: (R_P, S_C) -**112** de 95:5. La purificación por cromatografía en columna de esta mezcla permitió el aislamiento de (S_P, S_C) -**112** enantioméricamente puro.

Tabla IV.1. Síntesis de (S_P, S_C) -**112** via orto litiación-estannilación of **108d**.

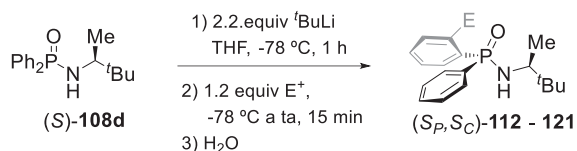
Entrada	Equiv. $t\text{BuLi}^a$	Equiv. Me_3SnCl	Tiempo (h)	[c] (M) THF ^a	Rdto. (%)
1	3.5	3.5	16	0.1	81
2	3.5	3.5	1	0.1	77
3	2.5	2.5	16	0.1	35
4	2.2	1.2	1	0.33	87

^a LDA, $n\text{BuLi}$ o [$n\text{BuLi} \cdot \text{TMEDA}$] no llevan a cabo la desprotonación en ortho.

^b En tolueno o Et_2O como disolvente **108d** se recuperó cuantitativamente.

Mediante recristalización de una mezcla de **112:112'** en acetato de etilo:hexanos se consiguieron cristales de ambos diastereoisómeros adecuados para su estudio por difracción de rayos X. La estructura en estado sólido revela que la configuración absoluta del fósforo en el isómero mayoritario es S_P (ver Figura IV.3a, sección IV.2.3). Esto implica que de los anillos de benceno unidos al fósforo en **108d**, el $t\text{BuLi}$ desprotona selectivamente el *pro-S*.

Una vez determinadas las condiciones de reacción más idóneas para conseguir una alta diastereoselectividad en la reacción *DoLi*-estannilación de (S) -**108d**, se procedió a evaluar el alcance de esta metodología mediante el tratamiento del $\text{N}, \text{C}_{\text{ortho}}$ -dianión, formado en el paso de desprotonación, con una amplia variedad de electrófilos. La elección de los electrófilos se fundamentó en el cumplimiento de una o más de las siguientes propiedades: (1) posibilidad de una posterior derivatización, (2) capacidad de formación de ligandos hemilábiles al proporcionar un nuevo centro donador y (3) aumento de la diferencia de tamaños entre los dos grupos fenilo unidos al átomo de fósforo que constituye el centro estereogénico. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla IV.2.

Tabla IV.2 Síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas (*S_P*,*S_C*)-**112-121**.


Entrada	E ⁺	E	Producto	Rdto. (%) ^a	d.r. ^b (<i>S_P</i> : <i>R_P</i>)
1	Me ₃ SnCl	SnMe ₃	112	87	95:5
2	(ICH ₂) ₂	I	113	80	93:7
3	(BrCH ₂) ₂	Br	114	72	97:3
4	C ₂ Cl ₆	Cl	115	95	93:7
5	Me ₃ SiCl	SiMe ₃	116	54	98:2
6	TsN ₃	N ₃	117	89	95:5
7	O ₂	OH	118	66	95:5
8	Ph ₂ PCl	P(O)Ph ₂	119	93	94:6
9	AllylBr	Allyl	120	74	91:9
10	AllylBr	Allyl	120	64	93:7 ^c
11	Boc ₂ O	C(O)O ^t Bu	121	60	96:4 ^d

^a Rendimiento aislado. ^b Determinado por integración de espectro de RMN ³¹P del crudo de reacción. ^c Reacción llevada a cabo a -84 °C. ^d Adición del electrófilo a -90 °C y hidrólisis a baja temperatura.

La *orto*-halogenación utilizando 1,2-diyodoetano, 1,2-dibromoetano y hexacloroetano como electrófilos transcurrió con alto rendimiento hacia los correspondientes yodo-, bromo- y cloro derivados **113**, **114** y **115** (entradas 2-4). El compuesto **113** cristalizó a partir de una disolución en acetato de etilo:hexanos. Como cabría esperar, la estructura en estado sólido confirmó la asignación de la configuración *S* al átomo de fósforo (ver Figura IV.3b, sección IV.2.3). La reacción con Me₃SiCl condujo al producto *orto*-trimetilsililado **116** con una diastereoselectividad excelente (98:2) aunque en rendimiento moderado (54 %, entrada 5). Las fosfinamidas **112-116** proporcionan un fácil acceso a compuestos P-estereogénicos más elaborados a través de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición. Además, la fosfinamida *orto*-estannilada **112** es un equivalente sintético, estable al aire, de especies *orto*-litiadas que se pueden generar fácilmente mediante reacciones de intercambio estaño/litio.¹⁸¹

Con objeto de introducir nuevos centros de coordinación y así poder ampliar las posibilidades de las fosfinamidas P-estereogénicas como ligandos, se ensayaron varias reacciones de formación de enlace carbono-

heteroátomo. La azida de tosilo se empleó como agente de transferencia del grupo azido al anión orto. El correspondiente derivado **117** se obtuvo con un 89 % y dr de 95:5 (entrada 6). Las azidas orgánicas son valiosos ligandos en química de coordinación y se pueden convertir con facilidad en otros grupos nitrogenados dadores via cicloadiciones dipolares, reacción de Staundiger, reducción, etc.^{181,186} La *orto*-funcionalización con los grupos hidroxilo y difenilfosfinoilo se llevó a cabo por reacción del intermedio litiado con dioxígeno y clorodifenilfosfina, respectivamente. De este modo se sintetizaron los productos **118** y **119** aislados con buen y alto rendimiento, respectivamente (entradas 7 y 8), **119** en forma de óxido de fosfina debido a la oxidación cuantitativa de la agrupación fosfina durante el procesamiento de la reacción.

El bromuro de alilo y el anhídrido Boc₂O se escogieron como representantes de electrófilos basados en carbono para reacciones de alquilación y acilación, respectivamente. Los compuestos **120** y **121** portando un grupo alilo y uno *tert*-butilcarbonilo en posición orto, respectivamente, se formaron en buen rendimiento y alta diastereoselectividad (entradas 9 y 11).

La Tabla IV.2 muestra pequeñas variaciones en dr en función del electrófilo usado. Los datos son totalmente reproducibles indicando que dichas diferencias no son debidas a errores en la integración de los espectros de RMN. Por tanto, esas variaciones deben asociarse con ligeras diferencias en la reactividad de los electrófilos. Aunque el tiempo de neutralización del anión es sólo de 15 minutos, durante ese tiempo se deja que la temperatura aumente. Para los electrófilos menos reactivos puede ocurrir que se produzca algún proceso competitivo como la translocación del anión¹⁸³ produciendo una pequeña epimerización en el átomo de fósforo. El aumento en dr cuando la reacción con bromuro de alilo se lleva a cabo a -84 °C junto con el descenso en el rendimiento de la reacción avala esta hipótesis.

Los resultados que se acaban de exponer ponen de manifiesto que se ha logrado con éxito desarrollar una metodología general para la síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas enantioméricamente puras mediante una estrategia que implica un proceso *DoLi* altamente diastereoselectivo de un precursor C-estereogénico y subsiguiente captura con electrófilos. Esta metodología proporciona una amplia diversidad estructural utilizando reactivos simples y auxiliares quirales fácilmente asequibles en ambas

¹⁸⁶ (a) S. Cenini, E. Gallo, A. Caselli, F. Ragaini, S. Fantauzzi and C. Piangiolino, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 1234–1253; (b) J. D. Crowley and D. A. McMorran, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **28**, 31–84; (c) N. V. Sokolova and V. G. Nenajdenko, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 16212–16242.

formas enantioméricas. Como se discutirá en la próxima sección las fosfinamidas así obtenidas puede derivatizarse posteriormente, sin problemas, a través de transformaciones de grupos funcionales.

IV.2.2. Reacciones de derivatización de difenilfosfinamidas P-estereogénicas (metanolisis, inserción de bencino y complejación)

Las fosfinamidas P-estereogénicas pueden proporcionar acceso a otros compuestos organofosforados quirales, entre los que cabe destacar, por su importancia, las fosfinas P-estereogénicas. La conversión de fosfinamidas a fosfinas implica, en primer lugar, su transformación en alquilfosfinato que, normalmente, se lleva a cabo por alcoholisis del enlace P-N catalizada por ácido.^{172,187} Cuando el sustrato se encuentra muy impedido estéricamente la ruptura del enlace P-N requiere condiciones de reacción severas.¹⁸⁸

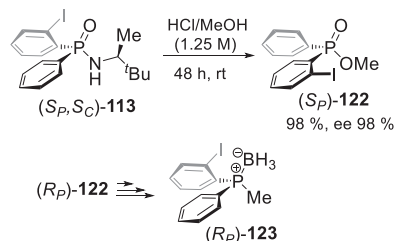
El tratamiento del *orto*-yodo derivado (S_P, S_C)-**113** con una disolución metanólica diluida de HCl durante 48 horas a temperatura ambiente condujo al metilfosfinato **122** en un 80 % de rendimiento en producto aislado y con exceso enantiomérico del 98 % (Esquema IV.9). Además, se recuperó el auxiliar quiral (*S*)-3,3-dimetilbutan-2-amina. Al igual que ocurre en otras reacciones de sustitución análogas, se asume que el proceso tiene lugar con inversión de la configuración en el átomo de fósforo.^{181,187,189}

El fosfinato (S_P)-**122** es la llave para la preparación de fosfinas mediante desplazamiento nucleofílico del grupo metoxi por un reactivo organolítico o de Grignard y posterior reducción del óxido de fosfina formado.^{172,179a} La aplicación de este proceso a la síntesis de complejos fosfinoboranos (R_P)-**123** a partir de (R_P)-**122** se encuentra descrito (Esquema IV.9).¹⁸¹

¹⁸⁷ (a) I. Fernández, G. Ruiz-Gómez, I. Alfonso, M.J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Chem. Commun.*, 2005, 5408–5410; (b) M. Benamer, S. Turcaud and J. Royer, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 645–648.

¹⁸⁸ C. G. Hartung, A. Fecher, B. Chapell and V. Snieckus, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1899–1902.

¹⁸⁹ (a) D. A. Tyssee, L. P. Bausher and P. Haake, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 8066–8072; (b) M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 520–522; (c) M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 1294–1297.

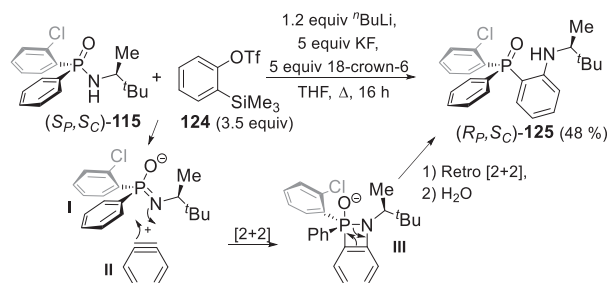


Esquema IV.9. Síntesis formal de fosfinas P-estereogénicas **123** vía metilfosfinato (S_P)-**122**.

La inserción de arinos en el enlace P-N de *N*-arilfosfinamidas se ha propuesto recientemente como un método de síntesis de óxidos de triarilfosfina sustituidos en posición orto por anilina.¹⁹⁰ La extensión de esta metodología a los *N*-alquil derivados con fósforo quiral **112-121** ampliaría, por tanto, el rango de aplicaciones de estos compuestos y, al mismo tiempo, proporcionaría algunas evidencias sobre el curso estereoquímico de la reacción.

La primera prueba realizada empleando las condiciones descritas para *N*-arilfosfinamidas¹⁹⁰ no tuvo éxito. La conversión fue de tan sólo un 4 % hacia productos que no pudieron ser identificados. A la vista de estos resultados se decidió estudiar los parámetros que podrían afectar el progreso de la reacción: estequiometría de los reactantes, disolvente (tolueno, acetonitrilo, THF), base (NaH, KHMDS, Cs₂CO₃, ^{*n*}BuLi), temperatura (intervalo de -78 °C a 40 °C), tiempo (1 - 40 horas) y la fuente de bencino (triflato de 2-(trimetilsili)fenilo, *o*-dibromobenceno). Después de un amplio número de experimentos, se encontró que la reacción del derivado *N*-litiado de (S_P, S_C)-**115** con bencino generado *in situ* a partir de la desililación del triflato de 2-(trimetilsili)fenilo, **124**, promovida por fluoruro potásico a reflujo de THF y en presencia de 18-corona-6 originó, tras 16 horas de reacción, el óxido de *orto*-aminofosfina (R_P, S_C)-**125** como único diastereoisómero en un 48 % de rendimiento (Esquema IV.10).

¹⁹⁰ C. Shen, G. Yang and W. Zhang, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 5722–5725.



Esquema IV.10. Síntesis del óxido de aminofosfina (R_P, S_C) -**125** a través de la inserción de bencino en el enlace de fosfinamida.

Que nosotros sepamos, esta reacción constituye el primer ejemplo de inserción de bencino en una fosfinamida P-estereogénica. El empleo de $n\text{BuLi}$ como base implica que la fosfinamida **115** experimenta una desprotonación dando la especie **I**. La deslocalización de la carga por el enlace $\text{P}=\text{O}$ incrementaría el carácter sp^2 del enlace $\text{P}-\text{N}$. Así, la inserción de bencino en el enlace $\text{P}=\text{N}$ se asemeja a la reacción análoga con fosfacenos que origina sales de *o*-aminofosfonio.¹⁹¹ Suponiendo una ruta estereoespecífica consistente en una cicloadición [2 + 2] y posterior cicloneversión [2 + 2],¹⁹² la inserción de bencino tendrá lugar con retención de la configuración en el fósforo.¹⁹³

La investigación sobre la química de la inserción de arino en dobles enlaces heteroátomo-heteroátomo es escasa,^{190,191} desconociéndose los detalles mecanísticos del proceso.¹⁹⁴ Nosotros hemos llevado a cabo un estudio computacional DFT para la formación de **125** a un nivel teórico M06-2X(SMD, THF)/6-311+G(d,p)//M06-2X/6-31G(d) (Figura IV.1).

¹⁹¹ (a) M. Alajarin, C. López-Leonardo, R. Raja and R.-A. Orenes, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5668–5671; (b) C. López-Leonardo, R. Raja, F. López-Ortiz, M. A. del Águila-Sánchez and M. Alajarin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 1084–1095.

¹⁹² T. Hosoya, T. Itasegawa, Y. Kuriyama and K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3377–3380.

¹⁹³ Reacciones de inserción de arino en las que se encuentran implicados centros P-estereogénicos: (a) E. Rémond, A. Tessier, F. R. Leroux, J. Bayardon and S. Juge, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1568–1571; (b) J. Bayardon, H. Laureano, V. Diemer, M. Dutartre, U. Das, Y. Rousselin, J.-C. Henry, F. Colobert, F. R. Leroux and S. Jugé, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 5759–5769; (c) V. Diemer, A. Berthelot, J. Bayardon, S. Jugé, F. R. Leroux and F. Colobert, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 6117–6127.

¹⁹⁴ Sobre estudios computacionales de cicloadiciones [2 + 2] de bencino a dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$ y posterior apertura de anillo véase: (a) I. Ozkan and A. Kinal, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5390–5394; (b) R. Li, H. Tang, H. Fu, H. Ren, X. Wang, C. Wu, C. Wu and F. Shi, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1344–1355.

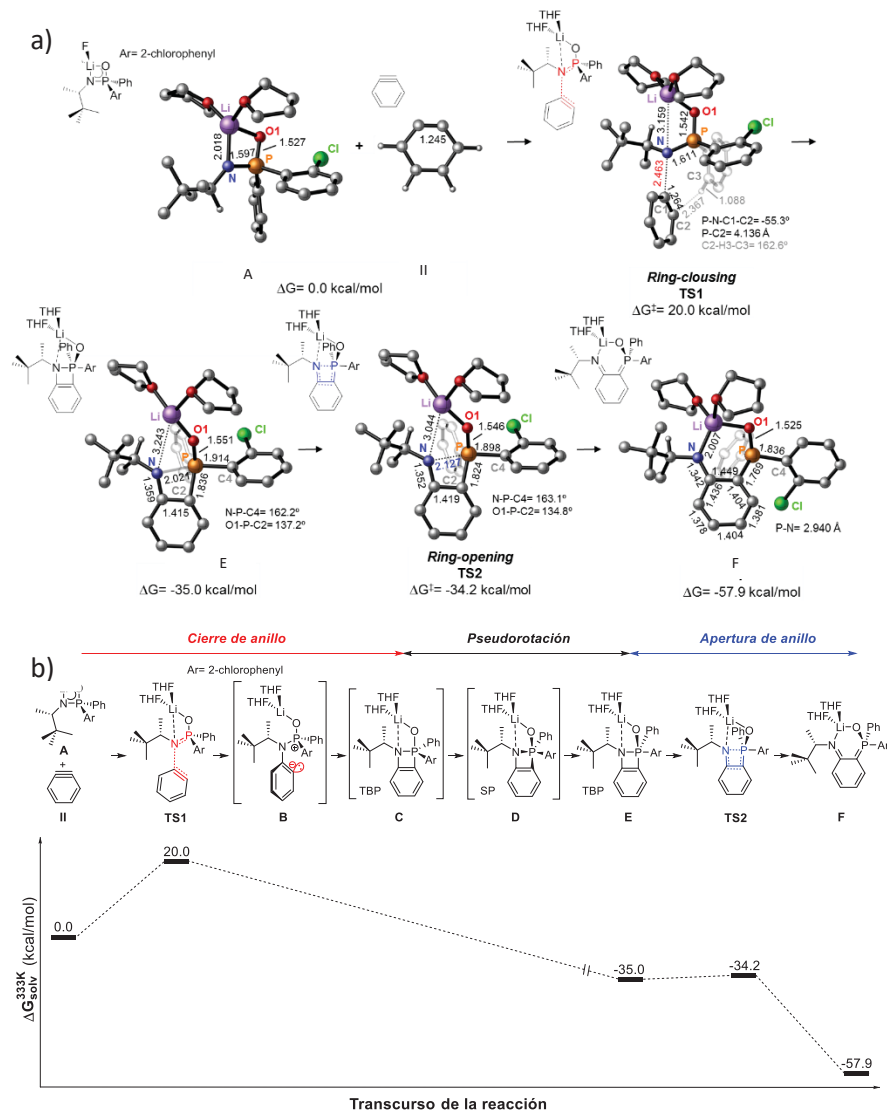


Figura IV.1. (a) Estructuras y (b) ruta calculadas para la reacción entre la fosfinamida *N*-litiada **A** y el benceno **II**.

La desprotonación del grupo N-H de **115** da lugar a la especie **A** en la que el ion litio se encuentra enlazado tanto al nitrógeno como al oxígeno de la unidad fosfinamida y completa su coordinación tetraédrica uniéndose a dos moléculas de THF (Figura IV.1). El metalociclo Li-N-P-O de cuatro miembros en **A** es análogo al heterociclo Li-N-P-C característico de

fosfacenos C_α-litiados.¹⁹⁵ La reacción de **A** con bencino **II** es altamente exotérmica ($\Delta G = -35 \text{ kcal mol}^{-1}$) y procede a través del estado de transición **TS1** (barrera energética de $\Delta G^\ddagger = 20.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) dando el cicloaducto **E**. Al igual que en los estudios computacionales de la olefinación de Wittig vía 1,2-oxafosfetanos como intermedios, el 1,2λ⁵-azafosfeto **E** se origina mediante una doble adición nucleofílica altamente asincrónica de cuatro centros (N a C/C a P). La estructura de **TS1** revela que la formación del enlace N-C1 se encuentra muy avanzada (distancia de 2.463 Å) y tiene lugar con la ruptura simultánea del enlace N-Li (distancia de 3.159 Å). Por el contrario, la interacción entre C2 y el átomo de fósforo es de naturaleza electrostática, ya que la distancia P-C2 (4.136 Å) es más larga que la suma de los respectivos radios de van der Waals (3.5 Å). La orientación *gauche* de la unidad de bencino con respecto al ángulo C-N-P del fragmento fosfinamida parece encontrarse estabilizada por un enlace de hidrógeno entre el átomo C2 cargado negativamente y el átomo de hidrógeno unido al C3 del anillo de fenilo vecino (distancia de 2.367 Å, ángulo C2···H3-C3 de 162.6°). Todas las energías se calcularon a una temperatura de 333 K.

El cálculo de la coordenada de reacción intrínseca (IRC) permitió identificar tres estructuras clave, **B**, **C** y **D**, en la ruta de **TS1** a **E** (Figura IV.2). Al nivel de teoría empleado no se encontraron puntos estacionarios situados sobre las diferentes mesetas a lo largo de IRC. A un IRC de 11.5 % se ha encontrado la betaína **B** procedente de la adición nucleófila formal del nitrógeno de **A** al bencino. La ciclación a través del ataque nucleófilo del carbanión en **B** al átomo de fósforo cargado positivamente conduce a la estructura **C** (IRC de 48.9 %). La geometría del átomo de fósforo en **C** se puede describir como una TBP distorsionada (TP = 0.7) con las posiciones apicales ocupadas por un átomo de oxígeno y el átomo de carbono C2 perteneciente al fragmento de bencino (ángulo O1-P-C2 de 163.3°). La ruptura del enlace P-N en este aducto requiere la salida del átomo de nitrógeno desde una posición apical. La isomerización de **C** en **E** tiene lugar mediante una pseudorotación de Berry utilizando el anillo de fenilo no sustituido unido al fósforo como ligando pivote.¹⁹⁶

¹⁹⁵ (a) F. López-Ortiz, E. Peláez-Arango, B. Tejerina, E. Pérez-Carreño and S. García-Granda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 9972–9981; (b) F. López-Ortiz, *Curr. Org. Synth.*, 2006, **3**, 187–214.

¹⁹⁶ Z. Mucsi, I. Hermech, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia and G. Keglevich, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1868–1878.

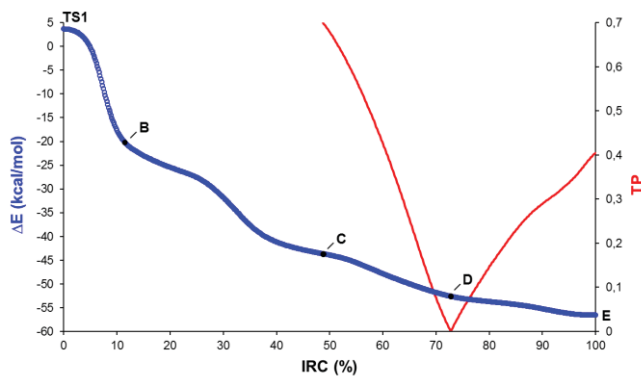


Figura IV.2. Gráfica de energía relativa ΔE (azul) y TP (rojo) a lo largo de IRC para la transformación de **TS1** en el intermedio **E**

A un IRC de 72 % se identifica la estructura **D**, con geometría de pirámide cuadrada (SP) en el fósforo (TP = 0), generada en medio de este proceso. El patrón en forma de V del parámetro topológico¹⁹⁷ en la conexión de **C** y **E** avala la participación de una pseudorotación de Berry en la interconversión $C \rightleftharpoons E$ (Figura IV.3). La cicloversión [2 + 2] de **E** implica la ruptura del enlace P-N/C=C y formación del enlace C=N/C=P. La transformación pasa por el estado de transición **TS2** prácticamente sin barrera de energía ($\Delta G^\ddagger = 0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$) dando la especie litiada de inserción del arino (R_P, S_C)-**F** altamente estable ($\Delta G = -57.9 \text{ kcal mol}^{-1}$). Esta especie presenta, además, una estabilización adicional mediante el enlace formado entre los átomos de nitrógeno y litio (distancia de 2.007 Å) que genera un metalociclo de seis eslabones Li-N-C1-C2-P-O1. Las distancias de enlace alternantes en el carbociclo que contiene los sustituyentes nitrógeno y fósforo indica que la mejor descripción para la especie **F** es la de un iluro estabilizado por conjugación a través de un sistema de 1,3-ciclohexadieno y un doble enlace C=N. Este resultado concuerda con la estructura del intermedio identificado en la inserción de bencino al enlace P=N de fosfacenos.^{191b}

¹⁹⁷ $TP = (\theta_{ax} - \theta_{eq})/60$. E. P. A. Couzijn, J. C. Slootweg, A. W. Ehlers and K. Lammertsma, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 18127–18140.

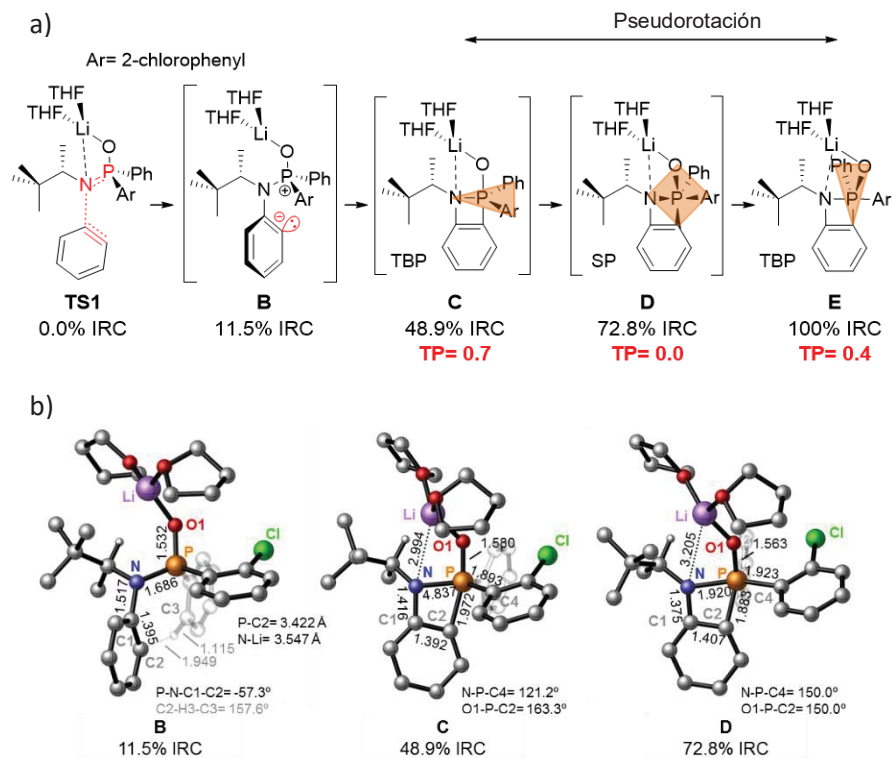
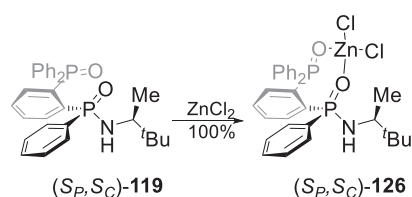


Figura IV.3. (a) Estructuras clave identificadas mediante IRC. (b) Estructuras calculadas para las especies B, C y D incluyendo algunos parámetros geométricos seleccionados.

Debe destacarse que el estudio computacional predice, en concordancia con el resultado experimental, que la reacción de inserción en (*S_P*,*S_C*)-**A** es estereoespecífica y tiene lugar con retención de la configuración en el átomo de fósforo (los cambios en los descriptores estereoquímicos en el átomo de fósforo de **A** y de **F** obedecen a cambios en la prioridad de los sustituyentes).

Finalmente y para ilustrar la aplicación de las fosfinamidas en química de coordinación, se ha explorado la complejación del ligando bidentado **119** con dicloruro de zinc. Como ya se ha comentado en el capítulo II de esta Memoria, los estudios de complejos de zinc con fosfinamidas son escasos, discutiéndose en él la síntesis y caracterización estructural de complejos de zinc (II) con *orto*-difenilfosforil, *orto*-difenilfosforotioil y *orto*-difenilfosforoselenoil fosfinamidas y sus complejos de zinc (II). En dichos complejos, las fosforil-fosfinamidas actúan como ligandos quelantes O, X (X = O, S, Se). La reacción del ligando **119** con ZnCl₂ en una mezcla acetonitrilo:diclorometano (1:1) a

temperatura ambiente condujo a la formación del complejo **126** (Esquema IV.11). Mediante una lenta difusión de éter dietílico en una disolución en acetonitrilo:diclorometano (1:1) del compuesto (ver sección IV.2.3) se obtuvieron monocristales de **126**. La determinación de su peso molecular mediante ESI-TOF empleando voltajes en el intervalo 5 V- 25 V no fue posible. En todos los casos, se detectó únicamente el ion cuasimolecular correspondiente al ligando libre. Este resultado sugiere que en el complejo **126** la unión entre el ligando y el metal ha de ser muy débil.



Esquema IV.11. Síntesis del complejo fosfinamida-zinc (S_P, S_C)-**126**.

IV.2.3. Estructura molecular de los compuestos **112**, **112'**, **113** y **126**.

El compuesto **112** cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ y contiene cuatro moléculas monoméricas discretas en la celda unidad. Su isómero **112'** lo hace en el grupo espacial tetragonal $P4_32_12$ con una celda unidad formada por ocho moléculas. Las estructuras cristalinas de ambos compuestos se encuentran representadas en la Figura IV.4 y un listado de datos estructurales seleccionados en la Tabla IV.2. Debido a la similitud de dichos datos para los dos isómeros, su discusión se hará en la forma **112/112'**.

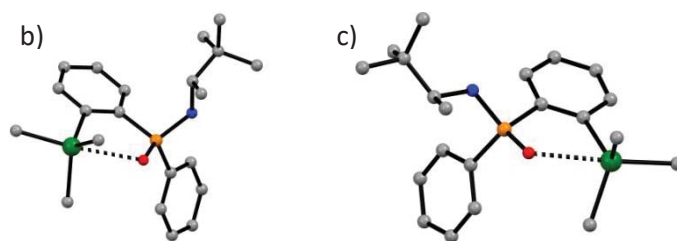


Figura IV.4. Estructuras cristalinas de (a) (S_P, S_C)-**112** y (b) (R_P, S_C)-**112'**. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Código de colores: gris: carbono; naranja: fósforo; azul: nitrógeno; rojo: oxígeno y verde: estaño.

El grupo $\text{P}=\text{O}$ está orientado directamente hacia el estaño mostrando una disposición prácticamente lineal de los átomos O1, Sn1 y C19 (ángulo: $174.7(2)^\circ/176(2)^\circ$). Esta linealidad indica la existencia de una

interacción débil entre el estaño y el oxígeno. La geometría del estaño se encuentra en un punto intermedio entre una bipirámide trigonal y un tetraedro, como refleja la desviación en 0.496 Å/0.474 Å que presenta el átomo de estaño con respecto al plano definido por los átomos C2, C20 y C21 (valor límite para un tetraedro ideal: 0.71 Å) así como la diferencia entre la suma de los ángulos ecuatorial $\Sigma\theta_{eq}$ y axial $\Sigma\theta_{ax}$, $\Delta\Sigma\theta = \Sigma\theta_{eq} - \Sigma\theta_{ax} = 35.2^\circ/37.9^\circ$ (los valores límite son 0° para un tetraedro y 90° para una bipirámide trigonal).¹⁹⁸

Tabla IV.2. Datos seleccionados de distancias (Å) y ángulos de enlace ($^\circ$) para los compuestos **112** y **112'**

	112	112'
P1-O1	1.492(4)	1.496(4)
P1-N1	1.648(5)	1.652(5)
P1-C1	1.813(6)	1.813(6)
P1-C7	1.813(6)	1.806(6)
Sn1-C2	2.175(6)	2.170(6)
Sn1-C19	2.149(5)	2.196(8)
Sn1-C20	2.167(6)	2.118(7)
Sn1-C21	2.143(7)	2.134(6)
O1-P1-N1	119.9(3)	119.2(2)
O1-P1-C1	108.5(3)	109.0(3)
O1-P1-C7	110.6(3)	110.6(2)
C1-P1-C7	110.8(3)	108.6(3)
P1-N1-C13	121.2(4)	123.3(4)
C2-Sn1-C19	109.4(2)	115.2(2)
C2-Sn1-C20	102.7(2)	101.6(3)
C2-Sn1-C21	120.0(3)	115.0(2)
C19-Sn1-C20	104.8(2)	103.0(3)
C19-Sn1-C21	115.5(3)	115.5(3)
O1-P1-C1-C2	1.3(6)	14.7(6)
N1-P1-C1-C2	-128.0(5)	142.9(5)
P1-C1-C2-Sn1	-8.0(7)	-6.8(7)

¹⁹⁸ La posición de la transición TBP-tetraedro se define mediante $\Delta\Sigma\theta = \Sigma\theta_{eq} - \Sigma\theta_{ax}$, siendo $\Sigma\theta_{eq}$ and $\Sigma\theta_{ax}$ la suma de los ángulos ecuatorial y axial, respectivamente. Los valores límite son 0° para un tetraedro y 90° para la arreglar.bipirámide trigonal. U. Kolb and M. Dräger, *Organometallics*, 1991, **10**, 2737-2742.

La coordinación Sn-O se sustenta en la distancia Sn1-O1, que presenta un valor de 2.717(4) Å/2.713(4) Å, aproximadamente 1 Å más corta que la suma de los correspondientes radios de van der Waals (3.69 Å), y similar a la distancia Sn-O encontrada en *orto*-trifenilestannilfosfonatos (2.803(3)-2.793(2) Å).¹⁹⁹ En concordancia con este contacto Sn-O, la distancia de enlace Sn-Me para el grupo metilo pseudoaxial C20 (2.167(6) Å/2.196(8) Å) es ligeramente más larga que la de los enlaces Sn-Me pseudoecuatoriales (valores límite de 2.118(7) y 2.149(5) Å) y el enlace P1-O1 (1.492(4) Å/1.496(4) Å) está ligeramente elongado con respecto al de (*N*-alquil)-*P,P*-difenilfosfinamidas no coordinadas (valor promedio de 1.485 Å).²⁰⁰ Sin embargo, esta interacción parece muy débil dado que la distancia del enlace P=O coincide con la de (*R*)-**108a**.^{201,202}

El compuesto **113** cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ conteniendo cuatro moléculas en la celdilla unidad. Su estructura molecular y los parámetros que de ella se derivan aparecen en la Figura IV.5 y Tabla IV.3, respectivamente. El enlace de hidrógeno intermolecular N-H \cdots O (H1 \cdots O1 = 2.235, \angle O1-H1 \cdots N1 = 162° y N1 \cdots O1ⁱ = 2.976(5), $i = x - 1/2, -y + 5/2, -z + 2$) genera una red tridimensional de cadenas paralelas a lo largo del eje *a*. Resulta interesante que el átomo de yodo y el grupo P=O se encuentren en el mismo plano (ángulo de torsión O1-P1-C1-C2 de 176.5(3)°) con el primero dirigido hacia el átomo de fósforo. La distancia I1 \cdots P1, 3.607(1) Å, es significativamente más corta que la suma de los

¹⁹⁹ M. Mehring, M. Schurmann and Jurkschat, K. *Organometallics*, 1998, **17**, 1227–1236.

²⁰⁰ (a) Una búsqueda en la base de datos “Cambridge Structural Database” para fragmentos Ph₂P(O)NHR proporcionó 28 resultados: min/max P-O distancias de 1.478/1.494 Å. (b) En el compuesto análogo *P*-(2-(clorodimetilestannil)fenil)-*N,N*-diisopropil-*P*-phenilfosfonamida la distancia del enlace P=O, 1.506(2) Å, es notablemente más larga debido al efecto electroattractor del átomo de cloro en posición anti con respecto al oxígeno: P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Rocés, L. Torre-Fernández, S. García-Granda and F. López-Ortiz, *Organometallics*, **2009**, *28*, 1739–1747.

²⁰¹ M. Wiecko, D. Girnt, M. Rastatter, T. K. Panda and P. W. Roesky, *Dalton Trans.*, 2005, 2147–2150.

²⁰² La estructura cristalina de **38/38'** no presenta enlace con el NH. La distancias P=O en fosfinamidas secundarias pueden estar alteradas por el enlace de hidrógeno con el NH. (a) I. N. Francesco, A. Wagner and F. Colobert, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2139–2141; (b) E. M. Vieira, M. L. Snapper, and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 3332–3335; (c) F. W. Patureau, M. A. Siegler, A. L. Spek, A. J. Sandee, S. Jugé, S. Aziz, A. Berkessel and J. N. H. Reek, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, 496–503.

radios de van der Waals (3.78 Å). Sin embargo, no parece existir coordinación I⋯P.

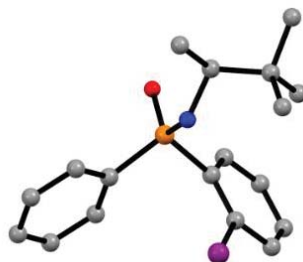


Figura IV.5. Estructura cristalina de (S_P, S_C)-**113**. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Código de colores: gris: carbono; naranja: fósforo; azul: nitrógeno; rojo: oxígeno y púrpura: yodo.

El átomo de fósforo presenta la esperada geometría tetraédrica con ángulos de enlace min./max. de 105.0(2)°/113.2(2)° y una distancia de enlace P1-O1 de 1.467(3) Å, por tanto, más corta que la encontrada en *N*-alquildifenilfosfinamidas.²⁰⁰ Únicamente se han descrito tres estructuras moleculares que contengan grupos P=O y yodo en posiciones orto relacionadas con **113**. Se trata de óxidos de fosfina en los que el oxígeno y el yodo están orientados en *syn* mutuamente (ángulo de torsión O-P-C-C, -14.40°)²⁰³ o *gauche* (ángulos de torsión O-P-C-C de -46.09° y 61.55°).²⁰⁴ La disposición *anti* del oxígeno y el yodo en **113**, para la que no existen precedentes, puede deberse al efecto combinado producido por el enlace de hidrógeno intermolecular y la interacción Coulombiana intramolecular entre ambos heteroátomos.

El complejo **126** es un monómero que cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico ($P2_12_12_1$) cuya estructura molecular se encuentra representada en la Figura IV.6. Los datos seleccionados de distancias y ángulos de enlace se recogen en la Tabla IV.3.

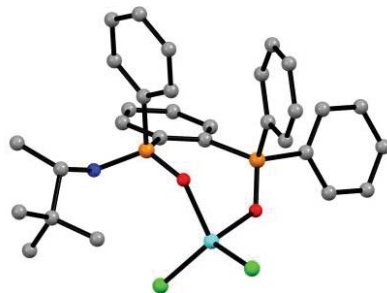
La estructura y los parámetros de enlace en el complejo **126** son muy similares a los del complejo entre la fosfinamida racémica y el zinc discutidos en el capítulo II (ver estructura **47a**, Tabla II.4). Como cabía esperar, el compuesto **119** actúa como un ligando *O,O*-quelato que se enlaza al átomo de zinc del ZnCl₂. Este modo de coordinación origina un

²⁰³ J. M. Breunig, F. Lehmann, M. Bolte, H.-W. Lerner and M. Wagner, *Organometallics*, 2014, **33**, 3163–3172.

²⁰⁴ (a) M. Widhalm and K. Mereiter, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2003, **76**, 1233–1244; (b) B. V. Meprathu, M. W. Justik and J. D. Protasiewicz, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 5187–5190.

metalociclo de siete eslabones con una conformación de bote retorcido. El átomo de zinc se sitúa en el centro de un tetraedro distorsionado delimitado por los dos átomos de oxígeno y los dos de cloro de la molécula.

Figura IV.6. Estructura cristalina del complejo **126**. Los átomos de hidrógeno se



han omitido por claridad. Código de colores: gris: carbono; naranja: fósforo; azul: nitrógeno; rojo: oxígeno, ciano: zinc y verde: cloro.

Las principales diferencias entre las estructuras del complejo **126** y su análogo con la fosfinamida racémica (compuesto **47a**, capítulo II) se encuentran en la geometría del metalociclo que implica al centro metálico. El ángulo de enlace C11-Zn1-Cl2 aumenta desde $114.89(5)^\circ$ en el complejo con la fosfinamida racémica **47a** hasta $120.75(3)^\circ$ en **126**, mientras que el metalociclo de este último complejo se encuentra menos retorcido (ángulos de torsión O1-Zn1-O2-P2 de 21.47° y 3.77° en el complejo con la fosfinamida racémica **47a** y **126**, respectivamente. Como se comentó para los complejos de estaño **112/112'** no se observa enlace de hidrógeno para el grupo N-H de **126**.

La geometría del fragmento de benzometalociclo presente en **126** se puede considerar como una semisilla distorsionada en la que el metal se sitúa en el vértice de la subestructura de bote conectada con el plano definido por anillo de benceno condensado y los átomos de fósforo. Con esta disposición, la aproximación al átomo de zinc por la cara *pro-S* se vería favorecida. Por el contrario, el acceso al ion metálico por la cara *pro-R* estaría impedida por los dos sustituyentes *P*-fenilo pseudoaxiales. El complejo **126** constituye el primer ejemplo de un complejo de zinc enantiómericamente puro que posee un ligando mixto fosfinamida-óxido de fosfina.

Tabla IV.3. Datos seleccionados de distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para los compuestos **113** y **126**

	113		126
P1-O1	1.467(3)	P1-O1	1.502(2)
P1-N1	1.629(4)	P1-N1	1.621(2)
P1-C1	1.831(4)	P1-C1	1.817(3)
P1-C7	1.801(4)	P1-C7	1.798(3)
I1-C2	2.098(4)	P2-O2	1.506(2)
O1-P1-N1	113.2(2)	P2-C19	1.793(3)
O1-P1-C1	107.4(2)	P2-C25	1.807(3)
O1-P1-C7	113.2(2)	Zn1-O1	1.992(2)
C1-P1-C7	105.0(2)	Zn1-O2	2.002(2)
P1-N1-C13	124.2(3)	Zn1-Cl1	2.2129(8)
O1-P1-C1-C2	176.5(3)	Zn1-Cl2	2.2129(8)
N1-P1-C1-C2	52.3(4)	O1-P1-N1	117.9(1)
		O1-P1-C1	111.6(1)
		O1-P1-C7	107.8(1)
		C1-P1-C7	108.8(1)
		O2-P2-C2	113.6(1)
		O2-P2-C19	113.8(1)
		O2-P2-C25	107.2(1)
		C19-P2-C25	105.8(1)
		Zn1-O1-P1	134.0(1)
		Zn1-O2-P2	127.1(1)
		O2-Zn1-O1	90.38(7)
		Cl1-Zn1-Cl2	120.75(3)
		Cl2-Zn1-O2	108.24(6)
		O1-P1-C1-C2	-21.6(3)
		P1-C1-C2-P2	5.4(4)
		O2-P2-C2-C1	64.8(3)
		C1-P1-O1-Zn1	-55.8(2)

IV.3. Conclusiones

Se ha desarrollado una metodología nueva para sintetizar de forma eficaz diarilfosfinamidas P-estereogénicas. El método consiste en la litiación dirigida hacia la posición orto de (*S*)-*N*-(3,3-dimetilbutan-2-il)-*P,P*-difenilfosfinamida, mediante su tratamiento con 2.2 equivalentes de *t*-BuLi a -78 °C, y posterior reacción del anión generado con una gran variedad de electrófilos. Entre las principales ventajas de esta estrategia están el excelente estereocontrol del paso de desprotonación con una diastereoselectividad que llega a 98:2, la viabilidad de introducir una amplia diversidad estructural mediante reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo (C-N, C-O, C-Si, C-P, C-halógeno, siendo el halógeno Cl, Br y I), la disponibilidad de ambos enantiómeros del material de partida y las condiciones suaves de reacción. El curso estereoquímico de la reacción se ha podido establecer a través del estudio por difracción de rayos-X de ambos diastereoisómeros del derivado *orto*-estannilado y del isómero mayoritario del *orto*-yodado.

El auxiliar quiral se puede recuperar mediante la metanólisis en medio ácido del enlace P-N de una fosfinamida P-estereogénica. El fosfinato de metilo, así formado, constituye un acceso bien conocido a óxidos de fosfina y fosfinas P-estereogénicos por aplicación de procedimientos establecidos.

Se ha logrado llevar a cabo, por vez primera, la inserción de bencino en el enlace P-N de una fosfinamida P-estereogénica. Esta reacción proporciona óxidos de *orto*-aminofosfina con retención de la configuración en el fósforo como se ha demostrado mediante estudios computacionales. Además, son factibles otras derivatizaciones a través de transformaciones de grupo funcional que impliquen a los sustituyentes que ocupan la posición orto.

La capacidad de los nuevos compuestos P-estereogénicos para actuar como ligandos se sustenta en la síntesis y caracterización estructural mediante difracción de rayos-X del complejo formado en la reacción del derivado fosfinamida-óxido de fosfina con cloruro de zinc.

**Capítulo V. Descripción experimental y
caracterización de compuestos nuevos**

V.1. Materiales y métodos

Todas las reacciones y manipulaciones se llevaron a cabo en una atmósfera de gas N₂ seco utilizando procedimientos estándar de Schlenk. El THF se destiló con sodio/benzofenona inmediatamente antes de su uso. El tolueno provenía de un sistema Pure Solv 400-4-MD. Los reactivos comerciales se destilaron antes de su uso, excepto los alquil litios, las aminas quirales y el trifluorometanosulfonato de 2-(trimetilsilil)fenilo. En la reacción con oxígeno molecular se usó un globo lleno de O₂ gas. La cromatografía en capa fina se realizó en placas Merck con gel de sílice 60 F₂₅₄ soportada sobre aluminio. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (40-63 μm) de Scharlau y diferentes mezclas de acetato de etilo:hexano como eluyente. La fosfinamida **44** se preparó como se describe en bibliografía.²⁰⁵

Los espectros de RMN se midieron en espectrómetros Bruker Avance 300 (¹H, 300.13 MHz; ¹³C, 75.47 MHz; ³¹P, 121.49 MHz) y Bruker Avance 500 equipado con un tercer canal de radiofrecuencia (¹H, 500.13 MHz; ¹³C, 125.76 MHz; ³¹P, 202.45 MHz; ⁷⁷Se, 95.38 MHz) utilizando una sonda QNP ¹H/¹³C/¹⁹F/³¹P de 5 mm y una sonda triple TBO ¹H/³¹P/BB de 5 mm directa, respectivamente. Las referencias espectrales utilizadas fueron tetrametilsilano interno (a través de la señal residual del disolvente) para ¹H y ¹³C, H₃PO₄ al 85% externo para ³¹P y Me₂Se externo para ⁷⁷Se. Las diastereoselectividades se determinaron por integración de los espectros de RMN ³¹P de los crudos de reacción. Las mediciones cuantitativas de RMN ³¹P se realizaron utilizando la secuencia de pulso de activación inversa, un pulso de excitación de 15° y un tiempo de repetición de 7 segundos. En las rutinas de adquisición y procesamiento de espectros se empleó el software estándar de Bruker (Topspin 3.6.2). Los análisis elementales se determinaron en un analizador CHNS Perkin Elmer 2400 serie II. Los espectros infrarrojos se registraron en un equipo Bruker Alpha FTIR. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un equipo Agilent HP 1100 MSD (LC/MSD TOF) usando ionización por electrospray. Los

²⁰⁵ C. Popovici, P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Roces, S. García-Granda, M. J. Iglesias and F. López-Ortiz, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 428-431.

puntos de fusión se registraron en un aparato de punto de fusión capilar Büchi B-540 y no fueron corregidos.

V.2. Cristalografía de Rayos X

Los datos cristalográficos para el ligando **46b** y el complejo **70** se recogieron en un difractor CCD Enapf Nonius Bruker KAPPA, usando radiación monocromática de grafito MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente. Los parámetros finales de la celda unitaria se basaron en el ajuste de todas las posiciones de reflexión usando DIRAX.²⁰⁶ Las reflexiones recogidas se integraron utilizando el programa EVALCCD.²⁰⁷ Con el programa SADABS²⁰⁸ se realizaron correcciones empíricas de absorción multiescan utilizando reflexiones equivalentes. La recopilación de datos de los cristales de los complejos **47a**, **47b**, **68**, **69**, **71**, **73** y **74** se realizó en un difractor Agilent Gemini Ultra, utilizando radiación monocromática de grafito MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a 150 K. El procesamiento de datos (incluida la integración, el escalado y la corrección de absorción) se realizó utilizando el software CrysAlisPro.²⁰⁹ Los datos de cristal de los compuestos **112**, **113** y del complejo **47c** se midieron a 100 K en un difractor Bruker Smart 1000 CCD con radiación monocromática de grafito MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). El refinamiento de la célula y la reducción de datos se realizaron utilizando el software Saint²¹⁰ y se realizaron correcciones empíricas de absorción multiescan con el programa SADABS. Las estructuras se resolvieron utilizando Charge Flipping implementado en Superflip.²¹¹ Los refinamientos de mínimos cuadrados se realizaron con el programa SHELXL-2013.²¹² Los datos de rayos X de **65**, **66**, **67** y **72** se obtuvieron en un difractor Bruker D8 Venture usando radiación

²⁰⁶ R.W.W. Hooft, *COLLECT*, Nonius Software, The Netherlands, 1998.

²⁰⁷ A. J. M. Duisenberg, *J. Appl. Crystallogr.*, 1992, **25**, 92-96.

²⁰⁸ G. M. Sheldrick, *SADABS*, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data, University of Göttingen, Germany, 1996.

²⁰⁹ Agilent Technologies; *CrysAlisPro Software System*, version 1.171.35.21, Xcalibur CCD System; Agilent Technologies UK Ltd.: Oxford, UK, 2011.

²¹⁰ Siemens Analytical X-ray Instruments Inc. *SAINT: Area-Detector Integration Software*. Siemens Industrial Automation, Inc.: Madison, WI, 1995.

²¹¹ L. Palatinus and G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.*, 2007, **40**, 786-790.

²¹² G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A*, 2008, **64**, 112-122.

monocromática de grafito MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente y los del complejo **126** en este mismo equipo pero utilizando radiación monocromática de grafito CuK α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) a 100 K. La obtención, el refinamiento y la reducción de datos se realizaron con los programas Bruker Instrument Service v4.2.2, APEX2²¹³ y SAINT,²¹⁴ respectivamente. La corrección de la absorción utilizando reflexiones equivalentes se realizó con el programa SADABS. Las soluciones de estructura y los refinamientos de mínimos cuadrados de matriz completa basados en F2 se realizaron con los programas SHELXS-97 y SHELXL-2014. Todos los átomos, excepto el hidrógeno, se refinaron anisotrópicamente. A los átomos de hidrógeno se les realizó un refinamiento restringido. Los datos característicos de estas estructuras cristalinas se pueden observar en las Tablas V.1-8. Las medidas fueron realizadas en el Instituto de Química de la Universidad Federal Fluminense de Niterói, Rio de Janeiro, bajo la dirección del Prof. Guillherme y la Prof. María Vaz.

²¹³ Bruker. APEX2 v2014.5-0. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, (2007).

²¹⁴ Bruker. SAINT v8.34A. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, (2013).

Tabla V.1 Datos cristalinos seleccionados para el ligando **46b** y para el complejo **47a**

	46b	47a
Formula empírica	$C_{30}H_{33}NOP_2S \cdot C_2H_3N$	$C_{30}H_{33}Cl_2NO_2P_2Zn$
M	558.63	637.788
Sistema cristalino	Triclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P -1	P 2 ₁ /c
Temperatura/K	293	150
$a/\text{Å}$	9.1412 (13),	10.7651 (4)
$b/\text{Å}$	9.8502 (17),	15.5932 (5)
$c/\text{Å}$	17.910 (4)	17.9816 (6)
$\alpha(^{\circ})$	93.263 (18)	
$\beta(^{\circ})$	94.429 (17)	91.666 (3)
$\gamma(^{\circ})$	109.92 (2)	
$V/\text{Å}^3$	1505.6 (5)	3017.16 (18)
Z	2	4
μ/mm^{-1}	0.24	1.13
Medidas refls.	10485	12064
Refls. única	5486	5516
$R1 [I \geq 2\sigma(I)]$	0.048	0.046
$wR2$ (all data)	0.112	0.137
GOF on F^2	0.93	1.11

Tabla V.2 Datos cristalinos seleccionados para los complejos **47b** y **47c**

	47b	47c
Formula empírica	C ₃₀ H ₃₃ Cl ₂ NO ₂ P ₂ SZn	C ₃₀ H ₃₃ Cl ₂ NO ₂ P ₂ SeZn
<i>M</i>	653.87	700.74
Sistema cristalino	Monoclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c
Temperatura/K	150	100
<i>a</i> /Å	10.7119 (3)	10.780 (3)
<i>b</i> /Å	15.7322 (7)	15.617 (4)
<i>c</i> /Å	18.1799 (7)	18.356 (5)
α (°)		
β (°)	93.429 (3)	93.696 (7)
γ (°)		
<i>V</i> /Å ³	3058.2 (2)	3083.9 (14)
<i>Z</i>	4	4
μ /mm ⁻¹	1.18	2.28
Medidas refls.	16631	16631
Refls. única	5446	5572
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.031	0.053
<i>wR</i> 2 (all data)	0.090	0.0109
<i>GOF</i> on <i>F</i> ²	1.15	1.06

Tabla V.3 Datos cristalinos seleccionados para los ligandos **65**, **66** y **67**

	65	66	67
Formula empírica	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ OPO	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ OPS	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ OPSe
<i>M</i>	371.19	387.48	434.38
Sistema cristalino	orthorhombic	monoclinic	monoclinic
Grupo espacial	<i>P2₁2₁2₁</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
Temperatura/K	293	293	150
<i>a</i> /Å	8.8584(3)	10.9822(5)	10.9570(3)
<i>b</i> /Å	10.6159(4)	16.6331(7)	16.5504(5)
<i>c</i> /Å	23.0929(8)	23.726(1)	23.6593(8)
α (°)	90	90	90.00
β (°)	90	98.818(2)	98.020(1)
γ (°)	90	90	90.00
<i>V</i> /Å ³	2171.65(13)	4282.8	4248.5(2)
<i>Z</i>	4	8	8
μ /mm ⁻¹	0.14	0.24	1.86
Medidas refls.	16492	35107	41590
Refls. única	6134	8804	8072
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.065	0.104	0.051
<i>wR</i> 2 (all data)	0.096	0.129	0.083
<i>GOF</i> on F ²	1.05	1.02	1.03

Tabla V.4 Datos cristalinos seleccionados para los complejos **68** y **69**

	68	69
Formula empírica	C ₅₂ H ₅₈ CuF ₁₂ N ₄ O ₈ P ₂ ·2(C ₃₁ H ₃₀ CuF ₁₂ N ₂ O ₆ P)·2(C ₇ H ₁₆)	C ₇₂ H ₆₂ Co ₃ F ₃₆ N ₄ O ₁₆ P ₂ ·2(C ₇ H ₁₆)
<i>M</i>	3119.09	2362.39
Sistema cristalino	Monoclinic	Triclinic
Grupo espacial	P 2 ₁ /n	P-1
Temperatura/K	120(2)	293(2)
<i>a</i> /Å	12.0520(3)	13.0336(9)
<i>b</i> /Å	30.2136(7)	13.2483(9)
<i>c</i> /Å	20.5874(6)	16.6020(11)
α (°)	90	79.807(5)
β (°)	99.114(3)	86.092(5)
γ (°)	90	73.575(6)
<i>V</i> /Å ³	7401.9(3)	2705.8(3)
<i>Z</i>	2	1
μ /mm ⁻¹	0.58	0.60
Medidas refls.	83125	16437
Refls. única	13082	9561
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.821	0.154
<i>wR</i> 2 (all data)	0.1429	0.170
<i>GOF</i> on <i>F</i> ²	1.03	1.01

Tabla V.5 Datos cristalinos seleccionados para los complejos **70** y **71**

	70	71
Formula empírica	C ₃₁ H ₃₀ F ₁₂ CoN ₂ O ₆ P	C ₃₁ H ₃₀ F ₁₂ MnN ₂ O ₆ P
<i>M</i>	844.47	840.48
Sistema cristalino	Tetragonal	Tetragonal
Grupo espacial	I 4 ₁ cd	I 4 ₁ cd
Temperatura/K	293(2)	120(2)
<i>a</i> /Å	28.414(4)	28.2516(7)
<i>b</i> /Å	28.414(4)	28.2516(7)
<i>c</i> /Å	18.162(4)	17.7052(9)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
<i>V</i> /Å ³	14663(5)	14131.5(9)
<i>Z</i>	16	16
μ /mm ⁻¹	0.62	0.53
Medidas refls.	56145	15052
Refls. única	6429	6222
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.083	0.051
<i>wR</i> 2 (all data)	0.121	0.120
<i>GOF</i> on F ²	1.12	1.06

Tabla V.6 Datos cristalinos seleccionados para los complejos **72**, **73** y **74**

	72	73	74
Formula empírica	C ₅₁ H ₃₈ F ₃₆ Gd ₂ N ₂ O ₁₆ P	C ₅₁ H ₃₈ F ₃₆ Tb ₂ N ₂ O ₁₆ P	C ₅₁ H ₃₈ F ₃₆ Dy ₂ N ₂ O ₁₆ P
<i>M</i>	1964.31	1967.67	1974.81
Sistema cristalino	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Grupo espacial	C2/ <i>c</i>	C2/ <i>c</i>	P2 ₁ / <i>c</i>
Temperatura/K	150	293	293
<i>a</i> /Å	32.8296(15)	33.0390(16)	20.4967(3)
<i>b</i> /Å	12.4888(5)	12.7209(5)	16.9495(3)
<i>c</i> /Å	37.9053(17)	38.326(2)	20.1647(3)
α (°)	90	90	90
β (°)	109.696(1)	109.627(6)	93.318(2)
γ (°)	90	90	90
<i>V</i> /Å ³	14632.0(11)	15172.0(14)	6993.65
<i>Z</i>	8	8	4
μ /mm ⁻¹	1.97	2.02	2.30
Medidas refls.	256700	46445	290213
Refls. única	12901	13391	18973
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.057	0.067	0.089
<i>wR</i> 2 (all data)	0.079	0.112	0.149
<i>GOF</i> on F ²	1.03	1.06	1.05

Tabla V.7 Datos cristalinos seleccionados para los compuestos **112** y **112'**

	112	112'
Formula empírica	C ₂₁ H ₃₂ NOPSn	C ₂₁ H ₃₂ NOPSn
<i>M</i>	464.16	464.16
Sistema cristalino	Orthorhombic	Tetragonal
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 4 ₃ 2 ₁ 2
Temperatura/K	100	100
<i>a</i> /Å	9.9935(14)	9.3648(2)
<i>b</i> /Å	14.054(2)	9.3648(2)
<i>c</i> /Å	15.830(2)	51.2257(12)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
<i>V</i> /Å ³	2223.2(5)	4492.5(2)
<i>Z</i>	4	8
μ /mm ⁻¹	1.23	9.77
Medidas refls.	9380	13912
Refls. única	3936	3243
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.045	0.053
<i>wR</i> 2 (all data)	0.094	0.138
<i>GOF</i> on F ²	1.06	1.05

Tabla V.8 Datos cristalinos seleccionados para el compuesto **113** y el complejo **126**

	113	126
Formula empírica	C ₁₈ H ₂₃ INOP	C ₃₀ H ₃₃ Cl ₂ NO ₂ P ₂ Zn
<i>M</i>	427.24	637.80
Sistema cristalino	Orthorhombic	Orthorhombic
Grupo espacial	<i>P2</i> ₁ <i>2</i> ₁ <i>2</i> ₁	<i>P2</i> ₁ <i>2</i> ₁ <i>2</i> ₁
Temperatura/K	293	100
<i>a</i> /Å	10.1337(7)	9.8384(2)
<i>b</i> /Å	10.2928(7)	17.1397(4)
<i>c</i> /Å	18.6620(13)	17.4704(4)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
<i>V</i> /Å ³	1946.5(2)	2945.99(11)
<i>Z</i>	4	4
μ /mm ⁻¹	1.73	4.08
Medidas refls.	9653	17913
Refls. única	3176	5811
<i>R</i> 1 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.032	0.029
<i>wR</i> 2 (all data)	0.082	0.069
<i>GOF</i> on F ²	1.10	1.07

V.3. Métodos computacionales

Las geometrías de todos los compuestos se optimizaron con la densidad meta-híbrida funcional M06-2X²¹⁵ y una base 6-31G (d) establecida en fase gaseosa. Los cálculos de energía de un sólo punto se realizaron con el programa M06-2X funcional y una base 6-311 + G (d, p). El modelo de solvatación SMD²¹⁶ se utilizó en los cálculos de energía de punto único M06-2X. Se usó THF como disolvente. Todos los puntos estacionarios se caracterizaron como estados mínimos o de transición y se verificaron mediante análisis vibracional. Las interacciones orbitales se analizaron utilizando el método de enlace natural orbital (NBO).²¹⁷ Las energías libres y las entalpías informadas incluyen energías de punto cero y correcciones térmicas calculadas en 298K. Todos los cálculos se realizaron con Gaussian 09.²¹⁸ Las estructuras 3D de las moléculas se generaron utilizando CYLView (<http://www.cylview.org>). Los cálculos computacionales en sistemas de capa cerrada se llevaron a cabo en la Universidad de Almería bajo la dirección del Dr. Jesús García López.

V.4. Medidas magnéticas

Las mediciones de susceptibilidad magnética a temperatura variable y magnetización isotérmica se llevaron a cabo en muestras en

²¹⁵ Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **120**, 215-241.

²¹⁶ A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378-6396.

²¹⁷ Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO Version 3.1. (1 ed.)

²¹⁸ Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

polvo usando un magnetómetro criogénico SX-600 SQUID (68, 69 y 71) o en un susceptómetro Quantum Design PPMS (65, 66, 67, 70, 72, 73 y 74) en el rango de temperatura 2–300 K y rango de campo 0 a 6,5 T. La muestra se colocó en una cápsula de gelatina y se corrigieron los datos para el diamagnetismo y para el soporte de la muestra. Los datos magnéticos se ajustaron utilizando el software Magprop, disponible dentro del paquete DAVE.²¹⁹ Estas medidas se llevaron a cabo en el Instituto de Química de la Universidad Federal Fluminense de Niterói, Rio de Janeiro, bajo la dirección de la Prof. María Vaz.

V.5. Medidas de luminiscencia

Las mediciones de luminiscencia se realizaron en estado sólido utilizando muestras de polvo. Los espectros de luminiscencia y excitación se midieron con un espectrofluorómetro Fluoromax 4 (Horiba). Las ranuras de emisión y excitación variaron entre 0.05 y 1 nm. Las desintegraciones de la luminiscencia se midieron utilizando la característica de "desintegración por retraso" del modo de fosforescencia. Los espectros de emisión se registraron usando una longitud de onda sintonizable (de 210 a 2300 nm) en un equipo NT340 Series EKSPLA OPO (Oscilador Óptico Paramétrico) operado a 10 Hz como fuente de luz de excitación. El láser de longitud de onda sintonizable tenía un ancho de línea $<4\text{ cm}^{-1}$ con un paso de exploración que variaba de 0,05 a 0,1 nm. La energía del pulso de salida varió en el rango de 1.9 - 22 mJ. Como sistema de detección, se utilizó una cámara intensificada CCD (iCCD-Andor Technology) acoplada a un espectrógrafo (Shamrock 303i, Andor). Los espectros de emisión resueltos en el tiempo se recogieron en el rango espectral de 400 nm $<\lambda_{em}<900$ nm utilizando la técnica de "boxcar". La ganancia de la placa de microcanal (ganancia MCP) se ajustó a 100. Se detectó luminiscencia con una resolución espectral de hasta 0,05 nm y la ranura de entrada del espectrógrafo se ajustó a 10 μm . La temperatura del iCCD se redujo a -20 °C para mejorar su relación señal/ruido. Las mediciones de luminiscencia se registraron a temperatura ambiente y a 80 K mediante el uso de un

²¹⁹ R. T. Azuah, L. R. Kneller, Y. Qiu, P. L. W. Tregenna-Piggott, C. M. Brown, J. R. D. Copley and R. M. Dimeo, *J. Res. Natl. Inst. Stan. Technol.*, 2009, **114**, 341.

criostato de intercambio de gas. Estas medidas se llevaron a cabo en el National Institute for Laser, Plasma and Radiation de Magurele (Romania), bajo la dirección del Prof. Marius Andruh.

V.6. Procedimiento experimental y caracterización estructural

Síntesis de la amida fosfínica 45: La síntesis de **45** se realizó mediante el método descrito en bibliografía²²⁰ ligeramente modificado. A una disolución de la amida fosfínica **44** (0.7 g, 2.31 mmol) en 20 ml de tolueno y TMEDA (0.49 ml, 2.54 mmol) se añadió una disolución de *n*-BuLi (1.6 ml, 1.6 M en hexano, 2.54 mmol) a -78 °C (acetona/CO₂). Después de una hora de metalación, se añadió clorodifenilfosfina (0.46 g, 2.54 mmol) y se dejó que la temperatura subiera gradualmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vertió en agua con hielo, se extrajo con diclorometano (3x15 ml), se lavó con tiosulfato de sodio (2x15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco. La purificación por cromatografía en columna (Acetato de etilo:hexano 1:3) proporcionó **45** con un rendimiento del 85 %. Los datos de RMN coinciden con los descritos en bibliografía.²²⁰ Se obtuvieron resultados similares cuando la ortolitiación se realizó con *t*-BuLi (1.5 ml, 1.7 M en hexano, 2.54 mmol) en THF como disolvente a -78 °C durante 2 h.

Procedimiento general para la síntesis de ligandos mixtos de amida o-calcogenofosforilfosfínico 46: Método A. A una disolución de **45** (0.5 g, 1 mmol) en tolueno (15 ml) a -10 °C se le añadieron 1.1 mmol de oxidante (0.12 ml de H₂O₂ 30% para **46a**, 35 mg de S₈ para **46b**, 87 mg de Se sólido para **46c**). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente para **46a**, 12 h para **46b** y 12 h a reflujo para **46c**. El disolvente se evaporó a vacío, se disolvió en diclorometano y se diluyó con agua (en el caso de **46c**, el ligero exceso de

²²⁰ (a) M. Kuzdrowska, B. Murugesapandian, L. Hartenstein, M. T. Gamer, N. Arleth, S. Blechert and P. W. Roesky, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, 4851-4857. (b) D. B. G. Williams, S. J. Evans, H. de Bod, M.S. Mokhadinyana and T. Hughes, *Synthesis*, 2009, 3106-3112.

selenio sin reaccionar se separó por filtración), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. *Método B* (un solo paso). Mediante la reacción de síntesis de **45** (2.31 mmol), anteriormente descrita, en tolueno (o THF) a -10 °C se añadió *in situ* el oxidante (0.28 mL de H₂O₂ 30 % para **46a**, 81 mg de S₈ para **46b**, 0.2 g de Se sólido para **46c**). A partir de aquí, se aplicó el mismo procedimiento que el descrito en el método A. Los productos **46a-c** se purificaron mediante cromatografía en columna. (acetato de etilo:hexano 4:1) y se trituraron con Et₂O para obtener **46a-c** como sólidos que se usaron posteriormente en reacciones de complejación. Los espectros de RMN de ³¹P mostraron que los compuestos **46a-c** se formaron cuantitativamente. El esquema de numeración utilizado se muestra en la Figura V.1

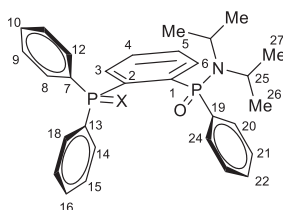
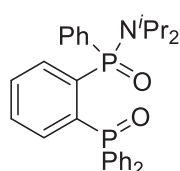
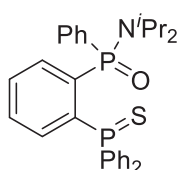


Figura V.1. Esquema de numeración utilizado para los ligandos **46a-c**



Compuesto 46a. Rendimiento 79 %. Sólido blanco. PF: 195-196 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) δ 1.05 (d, 6H, ³J_{HH} 6.8 Hz, H26/27), 1.12 (d, 6H, ³J_{HH} 6.8 Hz, H26/27), 3.44 (dh, 2H, ³J_{PH} 15.1, ³J_{HH} 6.8 Hz, H25), 7.01 (m, 2H, H15), 7.10 (m, 2H, H21), 7.18 (m, 1H, H16), 7.22 (m, 2H, H20), 7.28 (m, 1H, H22), 7.36 (m, 2H, H14), 7.37 (m, 2H, H9), 7.45 (m, 1H, H10), 7.73 (m, 1H, H4) 7.74 (m, 1H, H5), 7.80 (m, 2H, H8), 8.18 (m, 1H, H6), 8.58 (m, 1H, H3). RMN de ¹³C (CDCl₃, 125.76 MHz) δ 23.10 (d, ³J_{PC} 2.6 Hz, C27/26), 23.42 (d, ³J_{PC} 2.9 Hz, C26/27), 47.66 (d, ²J_{PC} 4.1 Hz, C25), 127.26 (d, ³J_{PC} 12.9 Hz, C15), 127.47 (d, ³J_{PC} 12.4 Hz, C21), 127.50 (d, ³J_{PC} 12.7 Hz, C9), 130.38 (d, ⁴J_{PC} 2.8 Hz, C22), 130.65 (d, ⁴J_{PC} 2.8 Hz, C16), 130.69 (dd, ³J_{PC} 11.0, ⁴J_{PC} 2.6 Hz, C5), 130.83 (d, ⁴J_{PC} 2.8 Hz, C10), 131.03 (dd, ³J_{PC} 11.0, ⁴J_{PC} 2.5 Hz, C4), 131.61 (d, ²J_{PC} 10.2 Hz, C14), 132.29 (d, ²J_{PC} 9.7 Hz, C20), 132.42 (d, ²J_{PC} 9.8 Hz, C8), 132.86 (d,

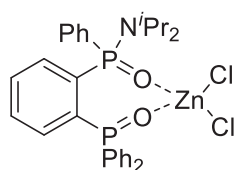
$^1J_{PC}$ 123.4 Hz, C19), 134.07 (d, $^1J_{PC}$ 111.4 Hz, C7), 134.22 (t, $^2J_{PC} = ^3J_{PC}$ 9.3 Hz, C6), 134.34 (d, $^1J_{PC}$ 111.7 Hz, C13), 136.11 (dd, $^1J_{PC}$ 96.4, $^2J_{PC}$ 12.0 Hz, C2), 137.23 (dd, $^2J_{PC}$ 9.1, $^3J_{PC}$ 10.9 Hz, C3), 138.0 (dd, $^1J_{PC}$ 127.6, $^2J_{PC}$ 9.2 Hz, C1) ppm. RMN de ^{31}P ($CDCl_3$, 202.45 MHz) δ 28.91 (d, $^3J_{PP}$ 5.4 Hz, NP=O), 33.36 (d, $^3J_{PP}$ 5.4 Hz, P=O) ppm. IR (KBr) ν 1157 (P=O, s), 1215 (NP=O, s) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{30}H_{34}NO_2P_2$: 502.2065 (MH^+), obtenida: 502.2066.



Compuesto 46b. Rendimiento 85 %. Sólido blanco. PF: 177-178 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ 1.05 (d, 6H, $^3J_{HH}$ 6.8 Hz, H26/27), 1.13 (d, 6H, $^3J_{HH}$ 6.8 Hz, H27/H26), 3.42 (dh, 2H, $^3J_{PH}$ 14.9, $^3J_{HH}$ 6.8 Hz, H25), 7.13 (m, 2H, H15), 7.2 (m, 2H, H21), 7.23 (m, 1H, H16), 7.26 (m, 2H, H9), 7.34 (m, 1H, H22), 7.36 (m, 1H, H10), 7.38 (m, 2H, H20), 7.57 (m, 1H, H4), 7.58 (m, 2H, H14), 7.7 (m, 1H, H5), 7.71 (m, 2H, H8), 8.18 (bm, 1H, H3), 8.23 (m, 1H, H6) ppm. RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz) δ 22.96 (d, $^3J_{PC}$ 2.8 Hz, C27/C26), 23.47 (d, $^3J_{PC}$ 2.6 Hz, C26/C27), 47.65 (d, $^2J_{PC}$ 4.0 Hz, C25), 127.44 (d, $^3J_{PC}$ 12.7 Hz, C15 and C21), 127.56 (d, $^3J_{PC}$ 13.0 Hz, C9), 129.97 (d, $^4J_{PC}$ 3.1 Hz, C16), 130.15 (d, $^4J_{PC}$ 3.1 Hz, C10), 130.22 (dd, $^3J_{PC}$ 11.1, $^4J_{PC}$ 2.9 Hz, C5), 130.7 (d, $^4J_{PC}$ 2.7 Hz, C22), 130.78 (dd, $^3J_{PC}$ 12.5, $^4J_{PC}$ 2.5 Hz, C4), 131.48 (d, $^2J_{PC}$ 10.5 Hz, C14), 131.85 (d, $^2J_{PC}$ 10.6 Hz, C8), 132.65 (d, $^2J_{PC}$ 9.6 Hz, C20), 133.02 (d, $^1J_{PC}$ 122.4 Hz, C19), 134.87 (dd, $^2J_{PC}$ 8.9, $^3J_{PC}$ 9.4 Hz, C6), 135.07 (d, $^1J_{PC}$ 90.3 Hz, C7), 135.7 (d, $^1J_{PC}$ 89.9 Hz, C13), 136.97 (dd, $^2J_{PC}$ 11.1, $^1J_{PC}$ 79.3 Hz, C2), 137.22 (dd, $^2J_{PC}$ 13.4, $^3J_{PC}$ 11.4 Hz, C3), 137.51 (dd, $^2J_{PC}$ 9.1, $^1J_{PC}$ 127.5 Hz, C1) ppm. RMN de ^{31}P ($CDCl_3$, 202.45 MHz) δ 28.11 (d, $^3J_{PP}$ 4.5 Hz, P=O), 50.07 (d, $^3J_{PP}$ 4.5 Hz, P=S) ppm. IR (KBr) ν 605 (P=S, s), 1215 (NP=O, s) cm^{-1} . HR-MS (ESI) calculada para $C_{30}H_{34}NOP_2S$: 518.1836 (MH^+), obtenida: 518.1838.

Procedimiento general para la síntesis de los complejos 47: A una disolución de 0.10 mmol del ligando correspondiente **46a-c** en 5 ml de una mezcla diclorometano:acetonitrilo (1:1) se añadieron 0.10 mmol de $ZnCl_2$ (0.1 ml, 1.0 M en éter dietílico, 1 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y el disolvente se evaporó a presión

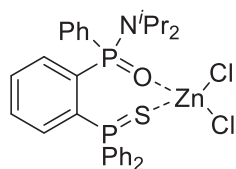
reducida. Los espectros de RMN de ^{31}P de los sólidos obtenidos mostraron que los complejos **47a-c** se formaron cuantitativamente. Los cristales adecuados para el análisis de rayos X se obtuvieron mediante difusión lenta de vapor de éter dietílico en una disolución del complejo en diclorometano:acetonitrilo (1:1). Para los complejos **47a-c** se ha mantenido la misma numeración que para los ligandos **46a-c** (Figura V.1).



Complejo 47a. Rendimiento 61 %. Sólido blanco.

PF: 285-286 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 1.02 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H26/27), 1.25 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H27/26), 3.56 (dh, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ 17.3, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H25), 6.99 (m, 2H, H21), 7.04 (m, 2H, H15), 7.18

(m, 2H, H14), 7.25 (m, 1H, H22), 7.28 (m, 2H, H20), 7.29 (m, 1H, H16), 7.33 (m, 1H, H3), 7.39 (m, 2H, H9), 7.53 (m, 1H, H10), 7.57 (m, 2H, H8), 7.64 (m, 1H, H4), 7.91 (m, 1H, H5), 8.37 (m, 1H, H6) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 22.98 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 1.5 Hz, C26/27), 23.30 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C27/26), 48.10 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 4.4 Hz, C25), 126.49 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 108.1 Hz, C13), 127.88 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.3 Hz, C21), 128.28 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.0 Hz, C15), 128.36 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 126.7 Hz, C19), 128.65 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.9 Hz, C9), 129.87 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 115.3 Hz, C7), 131.11 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.6 Hz, C14), 132.02 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 12.7, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C4), 132.15 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 11.0 Hz, C20), 132.26 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C22), 132.4 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 11.4, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C5), 132.58 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.1 Hz, C16), 132.66 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.5 Hz, C8), 132.8 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Hz, C10), 133.73 (dd, $^2J_{\text{PC}}$ 13.3, $^1J_{\text{PC}}$ 97.9 Hz, C2), 135.89 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 127.5, $^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Hz, C1), 136.02 (t, $^2J_{\text{PC}} = ^3J_{\text{PC}}$ 9.7 Hz, C6), 137.71 (dd, $^2J_{\text{PC}}$ 11.8, $^3J_{\text{PC}}$ 14.7 Hz, C3) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 37.47 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 8.2 Hz, NP=O), 41.27 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 8.2 Hz, P=O) ppm. IR (KBr) ν 1118 (P=O, s), 1175 (NP=O, s) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClNO}_2\text{P}_2\text{Zn}$: 600.0967 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$), obtenida: 600.0978.

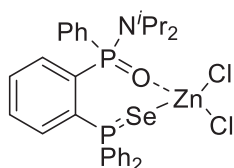


Complejo 47b. Rendimiento 51 %. Sólido blanco.

PF: 273-275 °C, RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 1.09 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H26/27), 1.28 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H27/H26), 3.61 (dh, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ 16.1, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H25), 6.98 (m, 2H, H15), 7.21 (m, 2H, H21),

7.27 (m, 1H, H16), 7.30 (m, 1H, H3), 7.36 (m, 2H, H20), 7.42 (m, 4H, H8 and H14), 7.43 (m, 1H, H22), 7.45 (m, 2H, H9), 7.55 (m, 1H, H10), 7.59

(m, 1H, H4), 7.86 (m, 1H, H5), 8.43 (m, 1H, H6) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 23.12 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.2 Hz, C26/27), 24.1 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.8 Hz, C27/26), 48.7 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Hz, C25), 124.6 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 86.0 Hz, C13), 128.16 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.6 Hz, C15), 128.49 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Hz, C21), 128.96 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 130.9 Hz, C19), 129.02 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.7 Hz, C9), 130.93 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 90.8 Hz, C7), 131.64 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 11.3, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C5), 132.3 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 12.7, $^4J_{\text{PC}}$ 3.5 Hz, C4), 132.39 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.1 Hz, C10), 132.41 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C22), 132.54 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Hz, C8), 132.72 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.7 Hz, C14/C20), 132.75 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Hz, C20/C14), 132.95 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.3 Hz, C16), 135.24 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 133.4, $^2J_{\text{PC}}$ 9.7 Hz, C1), 135.65 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 80.7, $^2J_{\text{PC}}$ 12.7 Hz, C2), 137.11 (t, $^2J_{\text{PC}} = ^3J_{\text{PC}}$ 9.7 Hz, C6), 138.04 (t, $^2J_{\text{PC}} = ^3J_{\text{PC}}$ 11.8 Hz, C3) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 34.53 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 5.2 Hz, P=O), 48.76 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 5.2 Hz, P=S). IR (KBr) ν 533 (P=S, s), 1125 (NP=O, s) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClINOP}_2\text{SZn}$: 616.0738 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$), obtenida: 616.0741.



Complejo 47c. Rendimiento 70 %. Sólido marrón claro. PF: 273-275 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 1.09 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H26/27), 1.31 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H27/H26), 3.60 (dh, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ 15.6, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz, H25), 6.99 (m, 2H, H15), 7.23 (m, 5H,

H3, H10 and H21), 7.28 (m, 1H, H16), 7.40 (m, 2H, H14), 7.42 (m, 2H, H20), 7.44 (m, 2H, H9), 7.45 (m, 1H, H22), 7.53 (m, 2H, H8), 7.58 (m, 1H, H4), 7.86 (m, 1H, H5), 8.44 (m, 1H, H6) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 23.18 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C26/27), 24.02 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Hz, C27/26), 48.85 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 3.4 Hz, C25), 123.23 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 79.1 Hz, C13), 128.35 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.6 Hz, C15), 128.57 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.6 Hz, C21), 129.06 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.3 Hz, C9), 129.22 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 132.9 Hz, C19), 130.71 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 80.7 Hz, C7), 131.13 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 11.6 Hz, C14/20), 131.62 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 12.1, $^4J_{\text{PC}}$ 3.6 Hz, C5), 132.33 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 12.2, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, C4), 132.34 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Hz, C22), 132.44 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, C10), 132.88 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8 Hz, C8), 132.97 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.4 Hz, C16), 133.17 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.7 Hz, C20/14), 134.55 (dd, $^2J_{\text{PC}}$ 10.9, $^1J_{\text{PC}}$ 71.1 Hz, C2), 135.38 (dd, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3, $^1J_{\text{PC}}$ 135.1 Hz, C1) 137.08 (t, $^2J_{\text{PC}} = ^3J_{\text{PC}}$ 9.7 Hz, C6), 137.55 (t, $^2J_{\text{PC}} = ^3J_{\text{PC}}$ 12.0 Hz, C3) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 34.15 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 4.4 Hz, P=O), 37.24 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 4.4 Hz, P=Se) ppm; $^1J_{\text{SeP}}$ 650 Hz. IR (KBr) ν 536 (P=Se, s), 1118 (NP=O, s) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para

C₃₀H₃₃ClNOP₂SeZn: 664.0178 (M⁺ - Cl), obtenida: 664.0169.

Procedimiento general para la adición de Et₂Zn a aldehídos catalizados por los ligandos 45 y 46a-c: Se utilizó un procedimiento similar al descrito por Ishihara y colaboradores.²²¹ Se cargó un tubo Schlenk bien seco con el ligando **45** o **46a-c** (0.05 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió Et₂Zn (1.5 ml, 1.0 M en hexano, 1.5 mmol) y la suspensión se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A esta suspensión, se le añadió el aldehído (0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Después de este tiempo, se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1-24 h (véase la Tabla II.6). Cuando terminó la reacción, se añadieron 10 ml de disolución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con diclorometano (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El rendimiento de la reacción se determinó mediante espectroscopía de RMN de ¹H mediante la integración de las señales de los productos finales y la señal a δ 5.57 correspondiente a cuatro protones olefínicos de ciclooctadieno (0.06 ml, 0.5 mmol).²²² La muestra de RMN para determinar la coordinación del ligando **46a** a Et₂Zn se preparó usando menos cantidades de reactivos en comparación con las reacciones a escala de laboratorio en las mismas condiciones. Se obtuvieron disoluciones saturadas de **46a** en hexano añadiendo 0.75 ml de hexano a un Schlenk cargado con 12.5 mg de **46a**. En ambos casos se obtuvieron disoluciones heterogéneas. Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, se colocaron 0.5 ml de la solución sobrenadante en un tubo de RMN de 5 mm que contenía un capilar casero de CDCl₃ (diámetro exterior de aproximadamente 1.5 mm) para ajustar el lock. Los espectros de RMN de ¹H-, ¹H{³¹P} y ³¹P se adquirieron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker Avance 500 (Figura II.9). El espectro de RMN de ¹H del complejo **46a**·Et₂Zn reveló que la cantidad de ligando presente en la solución era de 5 mg. En este caso, la integral de los protones de metileno de Et₂Zn se utilizó como estándar interno.

²²¹ M. Hatano, T. Miyamoto and K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4535-4538

²²² T. R. Hoye, B. M. Eklov, and M. Voloshin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2567-2570.

Procedimiento experimental para la síntesis de las fosfinamidas radicálicas 65-67: A una disolución de trietilamina (2 ml, 14 mmol) y radical libre 4-amino-TEMPO (957 mg, 5.6 mmol) en THF o tolueno (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió clorodifenilfosfina (1 ml, 5.6 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Entonces, la mezcla se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió H_2O_2 al 30 % v/v (0,7 ml, 6,2 mmol) y se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente para **65**, se añadió azufre en polvo (0,2 g, 6,2 mmol) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente para **66** y se añadió selenio en polvo (0,5 g, 6,2 mmol) y se agitó durante toda la noche a reflujo de tolueno para **67**. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Los productos se purificaron por cromatografía flash en columna (metanol:acetato de etilo, 3%). Los espectros de RMN de ^{31}P mostraron que los compuestos **65-67** se formaron cuantitativamente. El esquema de numeración utilizado para las asignaciones de RMN se describe en la Figura V.4:

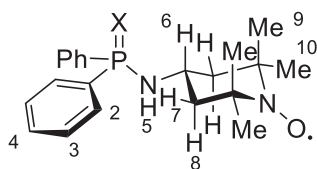
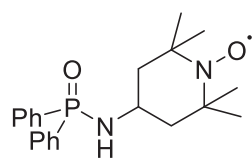
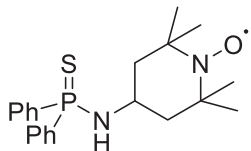


Figura V.4. Esquema de numeración general para los compuestos **65-67**

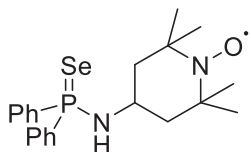


Compuesto 65: Rendimiento: 80 %. Sólido rosa pálido. PF: $161\text{-}162\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ 7.61 (sa, 6H, H3 + H4), 7.80 (sa, 6H, H2) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) δ 25.14 ppm. IR (ATR, $\nu\text{ cm}^{-1}$) 3175 (bs, NH), 2975 (b), 2937 (b), 1438 (w), 1361 (w), 1302 (w, PN), 1187 (b), 1113 (b), 1082 (b), 907 (w), 723 (b), 695 (w), 645 (w). HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$: 371.1888 (M^+), obtenida: 371.1898. La asignación estructural se confirmó mediante la adición de fenilhidracina a la muestra de RMN para obtener la amida *N*-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P,P*-difenilfosfinica. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ 0.91 (s, 6H, H9), 1.10 (s, 6H, H10), 1.49 (t, 2H,

$^3J_{\text{HH}}$ 12.9 Hz, H8), 1.91 (ddt, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 12.9 Hz, 3.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 10.2 Hz, $^3J_{\text{PH}}$ 5.7 Hz, H5), 3.23 (m, 1H, H6), 7.36 (m, 6H, H3 + H4), 7.80 (ddd, 4H, $^3J_{\text{PH}}$ 12.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Hz, H2). RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) δ 23.66 ppm.



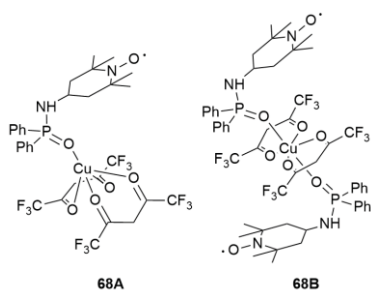
Compuesto 66: Rendimiento: 49 %. Sólido rosa pálido. PF: 132-133 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ 7.60 (sa, 6H, H3 + H4), 8.10 (sa, 6H, H2) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) δ 60.01 ppm. IR (ATR, $\nu \text{ cm}^{-1}$) 3277 (bs, NH), 2976 (b), 2938 (m), 1435 (s), 1362 (w), 1304 (w, PN), 1106 (s), 632 (s, P=S). HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OPS}$: 388.1740 (M+1), obtenida: 388.1738. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OPS}$: C, 65.09 %; H, 7.28 %; N, 7.23 %, obtenido: C, 64.72 %; H, 7.16 %; N, 7.40 %. UV-Vis; λ_{max} : 455 nm. La asignación estructural se confirmó mediante la adición de fenilhidracina a la muestra de RMN para obtener la amida *N*-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P,P*-difenilfosfinotioica: ^1RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ 1.08 (s, 6H, H9), 1.20 (s, 6H, H10), 1.50 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Hz, H8), 2.02 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 11.9 Hz, H7), 2.39 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Hz, $^3J_{\text{PH}}$ 7.3 Hz, H5), 3.65 (m, 1H, H6), 7.51 (m, 6H, H3 + H4), 8.01 (m, 4H, H2). RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) δ 58.54 ppm.



Compuesto 67: Rendimiento: 37 %. Sólido rojo. PF: 133-134 °C RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ 7.59 (sa, 6H, H3 + H4), 8.08 (sa, 6H, H2) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) δ 56.84 ppm. RMN de ^{77}Se (CDCl_3 , 95.38 MHz) δ -259.42 (d, $^1J_{\text{SeP}}$ 755.2 Hz) ppm. IR (ATR, $\nu \text{ cm}^{-1}$) 3270 (bs, NH), 2975 (b), 2937 (m), 1435 (s), 1362 (w), 1302 (w, PN), 1081 (s), 551 (s, P=Se). HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OPSe}$: 436.1184 (M+1), obtenida: 436.1211. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OPSe}$: C, 58.06 %; H, 6.50 %; N, 6.45 %, obtenido: C, 57.64 %; H, 6.42 %; N, 6.55 %. UV-Vis; λ_{max} : 440 nm. La asignación estructural se confirmó añadiendo fenilhidrazina a la muestra de RMN para dar la amida *N*-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P,P*-difenilfosfinoselenoica: ^1RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ 1.08 (s, 6H,

H9), 1.20 (s, 6H, H10), 1.49 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Hz, H8), 1.99 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Hz, H7), 2.39 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Hz, $^3J_{\text{PH}}$ 5.5 Hz, H5), 3.65 (m, 1H, H6), 7.51 (m, 6H, H3 + H4), 8.01 (m, 4H, H2). RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) δ 55.10 (d, $^1J_{\text{SeP}}$ 747.8 Hz) ppm.

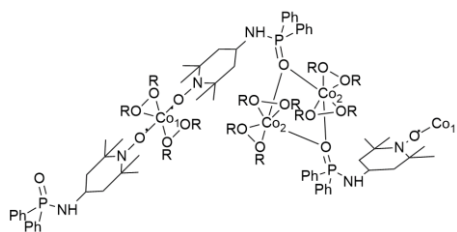
Procedimiento general para la síntesis de los complejos 68-74: 0,053 mmol de $[\text{M}(\text{hfac})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{M}=\text{Cu}^{\text{II}}$, Co^{II} or Mn^{II}) se suspendieron en 10 ml de *n*-heptano y se calentaron hasta su completa disolución. Después, se añadieron 0.0530 mmol del radical dppnTEMPO disuelto en CHCl_3 con agitación constante. La disolución resultante se mantuvo a 10 °C y después de 6-8 días se obtuvieron cristales de color verde oscuro ($\text{M} = \text{Cu}^{\text{II}}$) o rojos ($\text{M} = \text{Co}^{\text{II}}$ o Mn^{II}). Estos cristales se filtraron, se lavaron con *n*-heptano y se secaron al aire. En la reacción con iones Co^{II} se obtuvieron dos tipos de cristales individuales **69** y **70** que se consiguieron separar manualmente.



Complejo 68: Análisis elemental calculado para (**68B**.**268A**·2heptano).

$\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{CuF}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}_2 \cdot 2(\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{CuF}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}) \cdot 2(\text{C}_7\text{H}_{16})$: C, 49.30 %; H, 4.85 %, N, 3.59 %, obtenido: C 49.13 %; H, 4.90 %; N, 3.60 %.

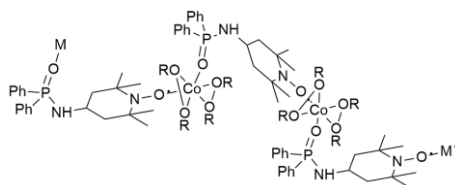
IR (ATR) ν 3253 (b, NH), 3075 (w), 2983 (w) 2924 (w), 2853 (w) 1640 (m, CO), 1481 (w), 1303 (w, PN), 1253 (s), 1146 (bs), 794 (w), 729 (w), 695 (w), 675 (w) cm^{-1} .



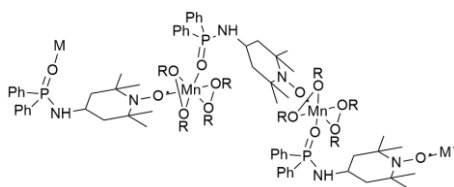
Complejo 69: Análisis elemental calculado para

$\text{C}_{72}\text{H}_{62}\text{Co}_3\text{F}_{36}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{P}_2 \cdot (\text{C}_7\text{H}_{16})$: C, 41.94 %; H, 3.47 %; N, 2.48 %, obtenido: C 40.29 %; H, 3.53 %; N, 2.75 %.

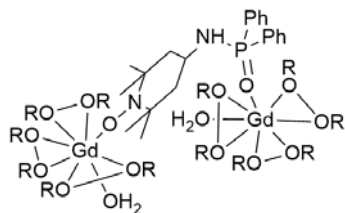
IR (ATR) ν 3251 (b, NH), 3065 (w), 2990 (w), 2979 (w), 2938 (w), 2857 (w), 1644 (m, CO), 1485 (b), 1302 (w, PN), 1255 (m), 1142 (bs), 789 (w), 731 (w), 692 (w), 669 (w) cm^{-1} .



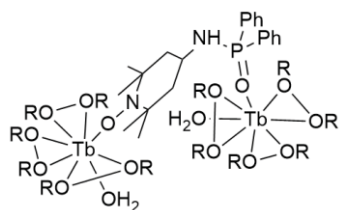
Complejo 70: Análisis elemental calculado para $C_{31}H_{30}F_{12}CoN_2O_6P$: C, 44.09 %; H, 3.58 %; N, 3.32 %, obtenido: C, 43.77 %; H, 3.78 %; N, 3.16 %. IR (ATR) ν 3417 (b, NH), 2929 (w), 2861 (w), 1645 (m, CO), 1497 (w), 1257 (m), 1190 (s), 1142 (s), 795 (w), 730 (w), 697 (w), 667 (w) cm^{-1} .



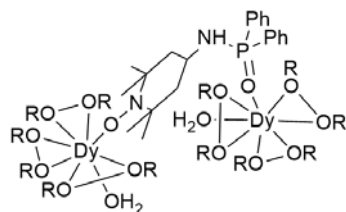
Complejo 71: Análisis elemental calculado para $C_{31}H_{30}F_{12}MnN_2O_6P$: C, 44.30 %; H, 3.60 %; N, 3.33 %, obtenido: C 44.25 %; H, 3.64 %; N, 3.18 %. IR (ATR) ν 3427 (sh, NH), 3061 (w), 2986 (w), 2938 (w), 2861 (w), 1650 (m, CO), 1497 (w), 1252 (m), 1185(s), 1139 (bs), 794 (w), 731 (w), 697 (w), 661 (w) cm^{-1} .



Complejo 72: Análisis elemental calculado para $C_{51}H_{38}F_{36}N_2O_{16}P_1Gd_2$: C, 31.18 %; H, 1.95 %; N, 1.43 %, obtenido: C, 30.96 %; H, 1.95%; N, 1.37%. IR (ATR) ν 3390 (w, NH), 1652 (m, C-O), 1540 (m), 1489 (m), 1418 (w), 1255 (m), 1204 (m), 1183 (m), 1132 (m), 817 (m), 755 (w), 664 (m) cm^{-1} .

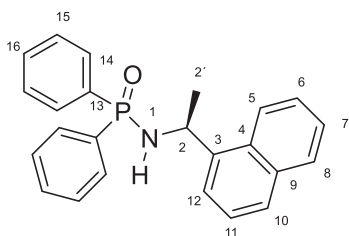


Complejo 73: Análisis elemental calculado para $C_{51}H_{38}F_{36}N_2O_{16}P_1Tb_2$: C, 31.13 %; H, 1.95 %; N, 1.42 %, obtenido: C, 31.46 %; H, 1.99 %; N, 1.39 %. IR (ATR) ν 3390 (w, NH), 1652 (m, C-O), 1540 (m), 1489 (m), 1418 (w), 1255 (m), 1204 (m), 1183 (m), 1132 (m), 817 (m), 755 (w), 664 (m) cm^{-1} .



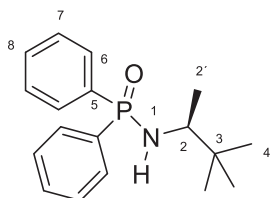
Complejo 74: Análisis elemental calculado para $C_{51}H_{38}F_{36}N_2O_{16}P_1Dy_2$: C, 31.02 %; H, 1.94 %; N, 1.42 %, obtenido: C, 31.34 %; H, 2.01 %; N, 1.38 %. IR (ATR) ν 3390 (w, NH), 1652 (m, C-O), 1540 (m), 1489 (m), 1418 (w), 1255 (m), 1204 (m), 1183 (m), 1132 (m), 817 (m), 755 (w), 664 (m) cm^{-1} .

Procedimiento general para la preparación de las amidas fosfínicas 108c y 108d. A una disolución de 1,1 equivalentes de amina quiral y 2,5 equivalentes de Et_3N en THF a $-78\text{ }^\circ C$ se le añadió 1,0 equivalente de cloruro de difenilfosfina lentamente. Se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Luego, se añadieron 0,3 ml/mmol de H_2O_2 30 % a $0\text{ }^\circ C$. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La purificación se realizó por cromatografía en columna (acetate de etilo:hexano como eluyente).



Compuesto (S)-108c: Rendimiento: 70 %. Sólido blanco. PF: 165-166 $^\circ C$. $[\alpha]_D^{20} +60.6$ (c 0.9, CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ 1.72 (d, 3H, $^3J_{HH}$ 6.7 Hz, H2'), 3.49 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ 9.1 Hz, $^2J_{PH}$ 5.7 Hz, H1), 5.26 (tc, 1H, $^3J_{PH} = ^3J_{HH}$ 9.1, $^3J_{HH}$ 6.7 Hz, H2), 7.26 (m, 2H, H15), 7.37 (m, 1H, H16), 7.43 (m, 1H, H6), 7.44 (m, 2H, H15'), 7.47 (m, 1H, H7), 7.49 (m, 1H, H16'), 7.50 (m, 1H, H11), 7.66 (m, 1H, H12), 7.77 (m, 1H, H10), 7.78 (m, 2H, H14), 7.84 (m, 1H, H8), 7.89 (m, 1H, H5), 7.94 (m, 2H, H14') ppm. RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz) δ 26.1 (d, $^3J_{PC}$ 2.5 Hz, C2'), 47.1 (d, $^2J_{PC}$ 0.6 Hz, C2), 122.5 (s, C12), 123.0 (s, C5), 125.4 (s, C11), 125.6 (s, C7), 126.0 (s, C6), 127.8 (s, C10), 128.3 (d, $^3J_{PC}$ 12.7 Hz, C15), 128.4 (d, $^3J_{PC}$ 12.4 Hz, C15'), 128.7 (s, C8), 130.1 (s, C4), 131.7 (d, $^4J_{PC}$ 2.8 Hz, C16), 131.8 (d, $^4J_{PC}$ 2.8 Hz, C16'), 131.9 (d, $^2J_{PC}$ 9.3 Hz, C14), 132.1 (d, $^1J_{PC}$ 130.0 Hz, C13), 132.2 (d, $^2J_{PC}$ 9.8 Hz, C14'), 133.3 (d, $^1J_{PC}$ 127.5 Hz, C13'), 133.8 (s, C9), 141.1 (s,

$^3J_{PC}$ 7.0 Hz, C3) ppm. RMN de ^{31}P ($CDCl_3$, 202.45 MHz) δ 23.7 (s) ppm. IR (ATR) ν 3175 (bs, NH), 1183 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{24}H_{23}PNO$: 372.1517 (MH) $^+$, encontrada: 372.1515.

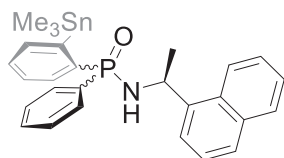


Compuesto (S)-108d: Rendimiento: 75 %.

Sólido blanco. PF: 143-144 °C. $[\alpha]_D^{20} +121.4$ (c 0.9, CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ 0.90 (s, 9H, H4), 1.21 (d, 3H, $^3J_{HH}$ 6.7 Hz, H2'), 2.68 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ 11.1 Hz, $^2J_{PH}$ 5.2 Hz, H1), 2.90

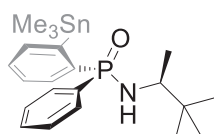
(ddc, 1H, $^3J_{HH}$ 11.1, $^3J_{PH}$ 8.7, $^3J_{HH}$ 6.7 Hz, H2), 7.45 (m, 6H, H7-H8), 7.92 (m, 4H, H6) ppm. RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz) δ 19.2 (d, $^3J_{PC}$ 1.9 Hz, C2'), 26.4 (s, C4), 34.8 (d, $^3J_{PC}$ 7.2 Hz, C3), 56.0 (d, $^2J_{PC}$ 2.7 Hz, C2), 128.2 (d, $^3J_{PC}$ 12.6 Hz, C7), 128.4 (d, $^3J_{PC}$ 12.4 Hz, C7'), 131.6 (d, $^4J_{PC}$ 2.8 Hz, C8), 131.7 (d, $^4J_{PC}$ 2.7 Hz, C8'), 132.0 (d, $^2J_{PC}$ 9.4 Hz, C6), 132.3 (d, $^2J_{PC}$ 9.0 Hz, C6'), 132.6 (d, $^1J_{PC}$ 130.2 Hz, C5), 133.6 (d, $^1J_{PC}$ 127.9 Hz, C5') ppm. RMN de ^{31}P ($CDCl_3$, 202.45 MHz) δ 22.5 (s) ppm. IR (ATR) ν 3298 (bs, NH), 1185 (s, P=O), 1106 (s) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{25}PNO$: 302.1674 (MH) $^+$, obtenida: 302.1671.

Procedimiento experimental optimizado para la síntesis diastereoselectiva de amidas fosfónicas P-quirales 111-121. A una disolución de amida fosfónica **108c-d** (1 g, 3,32 mmol) en 10 ml de THF, se le añadió una disolución de *tert*-BuLi (4,3 ml, 1,7 M en pentano, 2,2 mmol) a -78 °C. Después de una hora de metalación, se añadió el electrófilo correspondiente (1,2 mmol), se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La purificación se realizó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano como eluyente). Los diastereómeros puros se obtuvieron por recristalización usando acetato de etilo:hexano como disolvente. La numeración utilizada para los compuestos **111-121** deriva de sus productos de partida **108c-d** en los que tiene prioridad el anillo aromático sustituido sobre el que no tiene sustituyentes.



Compuesto 111 o 111': Rendimiento 40 %.

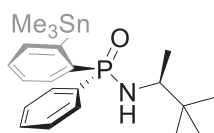
Sólido blanco. PF: 165-166 °C. $[\alpha]_D^{20} +85.2$ (c 0.6, CH₂Cl₂). RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) δ 0.42 (d, 9H, ³J_{SnH} 55.6 Hz, H14'), 1.73 (d, 3H, ³J_{HH} 6.7 Hz, H2'), 3.38 (dd, 1H, ³J_{HH} 8.9, ²J_{PH} 5.5 Hz, H1), 5.16 (tc, 1H, ³J_{PH} = ³J_{HH} 8.9, ³J_{HH} 6.7 Hz, H2), 7.13 (tdd, 1H, ³J_{HH} 7.5, ⁴J_{PH} 3.6, ⁴J_{HH} 1.3 Hz, H17), 7.37 (m, 1H, H16), 7.46 (m, 2H, H21), 7.5 (m, H6+H7+H11+H22), 7.63 (m, 1H, H12), 7.65 (m, 1H, H18), 7.78 (m, 1H, H15), 7.79 (m, 1H, H10), 7.81 (m, 1H, H5), 7.86 (m, 1H, H8), 7.96 (m, 2H, H20) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 125.76 MHz) δ -4.8 (dd, ⁴J_{PC} 0.9, ¹J_{SnC} 380.1 Hz, C14'), 26.1 (d, ³J_{PC} 2.5 Hz, C2'), 47.3 (s, C2), 122.6 (s, C12), 122.9 (s, C5), 125.5 (s, C11), 125.6 (s, C7), 126.1 (s, C6), 127.8 (s, C10), 127.8 (d, ³J_{PC} 12.7 Hz, C17), 128.6 (d, ³J_{PC} 12.3 Hz, C21), 128.9 (s, C8), 130.1 (s, C4), 130.7 (d, ⁴J_{PC} 3.3 Hz, C16), 131.9 (d, ⁴J_{PC} 2.9 Hz, C22), 131.9 (d, ²J_{PC} 9.5 Hz, C20), 132.4 (d, ²J_{PC} 13.4 Hz, C18), 133.6 (d, ¹J_{PC} 125.6 Hz, C19), 133.9 (s, C9), 136.4 (d, ¹J_{PC} 134.2 Hz, C13), 137.0 (d, ²J_{PC} 17.7 Hz, C15), 141.1 (s, ³J_{PC} 7.3 Hz, C3), 151.3 (d, ²J_{PC} 18.7 Hz, C14) ppm. RMN de ³¹P (CDCl₃, 202.45 MHz) δ 25.3 (d, ³J_{SnP} = 19.3 Hz) ppm. IR (ATR) ν 3228 (bs, NH), 1174 (bs, P=O) cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para C₂₆H₂₇NOPSn: 520.0858 (M-Me)⁺, obtenida: 520.0856.



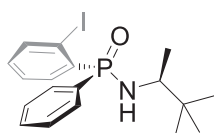
Compuesto (S_P,S_C)-112: Rendimiento: 80 %. Sólido blanco.

PF: 123-124 °C. $[\alpha]_D^{20} +234.3$ (c 1.2, CH₂Cl₂). RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) δ 0.36 (d, 9H, ²J_{SnH} 55.6 Hz, H6'), 0.91 (s, 9H, H4), 1.25 (d, 3H, ³J_{HH} 6.5 Hz, H2'), 2.67 (dd, 1H, ³J_{HH} 11.2, ²J_{PH} 3.0 Hz, H1), 2.82 (ddc, 1H, ³J_{HH} 11.4, ³J_{PH} 8.1, ³J_{HH} 6.6 Hz, H2), 7.39 (tdd, 1H, ³J_{HH} 7.4, ⁴J_{PH} 3.6, ⁴J_{HH} 1.4 Hz, H9), 7.46 (m, 1H, H8), 7.47 (m, 3H, m, H13+H14), 7.80 (m, 1H, H7), 7.90 (m, 1H, H10), 7.95 (m, 2H, H12) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 125.76 MHz) δ -4.7 (dd, ⁴J_{PC} 0.9, ¹J_{SnC} 381.5 Hz, C6'), 19.3 (d, ³J_{PC} 1.2 Hz, C2'), 26.5 (s, C4), 34.9 (d, ³J_{PC} 8.4 Hz, C3), 56.0 (d, ²J_{PC} 2.9 Hz, C2), 127.8 (d, ³J_{PC} 12.5 Hz, C9), 128.5 (d, ³J_{PC} 12.2 Hz, C13), 130.5 (d, ⁴J_{PC} 3.4 Hz, C8), 131.7 (d, ⁴J_{PC} 2.7 Hz, C14), 131.8 (d, ²J_{PC} 9.0 Hz, C12), 132.7 (d, ²J_{PC} 13.1 Hz, C10), 134.1 (d, ¹J_{PC} 125.8 Hz, C11), 136.5 (d, ¹J_{PC} 136.5 Hz, C5), 136.9 (d, ³J_{PC} 17.5 Hz, C7), 151.7 (d, ²J_{PC} 18.6 Hz, C6) ppm. RMN de ³¹P (CDCl₃,

202.45 MHz) δ 24.4 (d, $^3J_{\text{SnP}}$ 17.5 Hz) ppm. IR (ATR) ν 3339 (w, NH), 1180 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{PNOSnNa}$: 488.1145 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, obtenida: 488.1155.

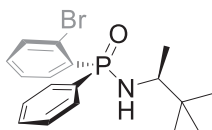


Compuesto (R_P, S_C)-112': Rendimiento 4 %. Sólido blanco. PF: 111-112 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58.3 (c 0.6, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.33 (d, 9H, $^2J_{\text{SnH}}$ 55.8 Hz, $\text{H6}'$), 0.92 (s, 9H, H4), 1.16 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, $\text{H2}'$), 2.66 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 11.1, $^2J_{\text{PH}}$ 6.1 Hz, H1), 2.88 (ddc, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 11.1, $^3J_{\text{PH}}$ 9.1, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2), 7.47 (m, 5H, $\text{H8}+\text{H9}+\text{H13}+\text{H14}$), 7.80 (m, 1H, H7), 7.97 (m, 3H, $\text{H10}+\text{H12}$) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ -4.8 (dd, $^4J_{\text{PC}}$ 0.9, $^1J_{\text{SnC}}$ 380.5 Hz, $\text{C6}'$), 19.1 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.5 Hz, $\text{C2}'$), 26.6 (s, C4), 34.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Hz, C3), 56.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C2), 127.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 11.9 Hz, C9), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 11.9 Hz, C13), 130.6 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.6 Hz, C8), 131.6 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C14), 132.1 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 12.8 Hz, C10), 132.3 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.6 Hz, C12), 133.2 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 127.4 Hz, C11), 137.1 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 17.3 Hz, C7), 138.1 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 133.5 Hz, C5), 151.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 18.4 Hz, C6) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 24.3 (d, $^3J_{\text{SnP}}$ 18.8 Hz) ppm. IR (ATR) ν 3382 (d, NH), 1193 (bs, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NOPSn}$: 450.1012 (M-Me) $^+$, obtenida: 450.1012.



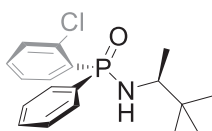
Compuesto (S_P, S_C)-113: Rendimiento: 80 %. Sólido blanco. PF: 121-122 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +148.1 (c 0.9, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.80 (s, 9H, H4), 1.30 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, $\text{H2}'$), 3.24 (dd, 1H, $^2J_{\text{PH}}$ 14.3, $^3J_{\text{HH}}$ 10.3 Hz, H1), 3.41 (ddc, 1H, $^3J_{\text{PH}}$ 19.7, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2), 7.17 (tdd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7, $^4J_{\text{PH}}$ 1.2 Hz, H8), 7.42 (m, 2H, H13), 7.51 (m, 2H, $\text{H14}+\text{H9}$), 7.66 (m, 2H, H12), 7.91 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{PH}}$ 3.9, $^4J_{\text{HH}}$ 0.7 Hz, H7), 8.31 (ddd, 1H, $^3J_{\text{PH}}$ 12.1, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Hz, H10) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 19.6 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, $\text{C2}'$), 26.4 (s, C4), 34.7 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 4.1 Hz, C3), 55.3 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 1.8 Hz, C2), 98.8 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 7.8 Hz, C6), 127.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 10.8 Hz, C9), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.2 Hz, C13), 131.5 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8 Hz, C12), 131.8 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, C14), 132.6 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C8), 133.6 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 129.3 Hz, C11), 136.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 7.8 Hz, C10), 137.2 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 126.7 Hz, C5), 140.9 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 9.9 Hz, C7) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45

MHz) δ 26.6 ppm. IR (ATR) ν 3402 (bs, NH), 1193 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{PNOI}$: 428.0640 (MH)⁺, obtenida: 428.0629.



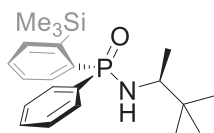
Compuesto (*S_P,S_C*)-114: Rendimiento 72 %. Sólido blanco. PF: 139-140 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +121.1$ (c 0.6, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.83 (s, 9H, H4), 1.32 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2'), 3.16 (dd, 1H, $^2J_{\text{PH}}$ 14.4, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Hz, H1), 3.40 (tc, 1H, $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}}$ 10.1, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2), 7.39 (tdd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9, $^4J_{\text{PH}}$ 1.4 Hz, H8), 7.43 (m, 2H, H13), 7.50 (m, 1H, H9), 7.52 (m, 1H, H14), 7.60 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{PH}}$ 4.2, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Hz, H7), 7.69 (m, 2H, H12), 8.30 (ddd, 1H, $^3J_{\text{PH}}$ 12.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Hz, H10) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 19.6 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C2'), 26.3 (3C, s, C4), 34.6 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 4.1 Hz, C3), 55.1 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 1.7 Hz, C2), 124.7 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 5.9 Hz, C6), 127.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 10.7 Hz, C9), 128.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.3 Hz, C13), 131.1 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.9 Hz, C12), 131.7 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C14), 132.9 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C8), 133.7 (1d, $^3J_{\text{PC}}$ 8.4 Hz, C7), 134.3 (1d, $^1J_{\text{PC}}$ 124.9 Hz, C11), 134.4 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 130.7 Hz, C5), 136.0 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Hz, C10) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 24.9 ppm. IR (ATR) ν 3229 (bs, NH), 1184 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{PNOBr}$: 380.0779 (MH)⁺, obtenida: 380.0779.

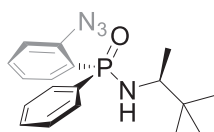


Compuesto (*S_P,S_C*)-115: Rendimiento: 95 %. Sólido blanco. PF: 142-143 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +121.1$ (c 0.9, CH_2Cl_2).

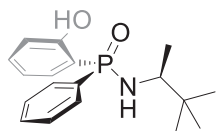
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.81 (s, 9H, H4), 1.28 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2'), 3.05 (dd, 1H, $^2J_{\text{PH}}$ 13.4, $^3J_{\text{HH}}$ 10.4 Hz, H1), 3.34 (ddc, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 10.4, $^3J_{\text{PH}}$ 9.7, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2), 7.43 (m, 6H, H8+H9+H10+ H13+H14), 7.72 (m, 2H, H12), 8.23 (m, 1H, H7) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 19.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C2'), 26.3 (s, C4), 34.5 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 4.2 Hz, C3), 55.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 1.8 Hz, C2), 126.7 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8 Hz, C9), 128.2 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Hz, C13), 130.2 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.8 Hz, C7), 131.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 11.0 Hz, C12), 131.6 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C14), 132.3 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 124.4 Hz, C11), 132.8 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Hz, C8), 134.4 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 131.6 Hz, C5), 135.3 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 4.7 Hz, C6), 135.4 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Hz, C10) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 23.5 ppm. IR (ATR) ν 3231 (bs, NH), 1186 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{PNOCl}$: 336.1284 (MH)⁺, obtenida: 336.1276.



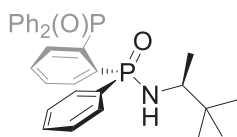
Compuesto (S_P,S_C)-116: Rendimiento: 54 %. Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} +238.3$ (c 0.9, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.45 (s, 9H, H6'), 0.90 (s, 9H, H4), 1.25 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2'), 2.59 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 10.6, $^2J_{\text{PH}}$ 4.5 Hz, H1), 2.88 (ddc, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 10.6, $^3J_{\text{PH}}$ 8.3, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2), 7.41 (m, 4H, H9+H13+ H14), 7.45 (m, 1H, H8), 7.78 (m, 1H, H7), 7.90 (m, 2H, H12), 7.92 (m, 1H, H10) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 2.1 (s, C6'), 19.0 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 1.7 Hz, C2'), 26.5 (s, C4), 34.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.2 Hz, C3), 56.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 2.8 Hz, C2), 128.0 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.6 Hz, C9), 128.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.2 Hz, C13), 130.4 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.1 Hz, C14), 131.3 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Hz, C8), 131.8 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.0 Hz, C12), 133.7 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 12.3 Hz, C10), 135.1 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 123.4 Hz, C11), 136.1 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 16.3 Hz, C7), 137.3 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 133.7 Hz, C5), 147.1 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 18.0 Hz, C6) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 25.1 ppm. IR (ATR) ν 3065 (d, NH), 1110 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{PNOSi}$: 374.2069 (MH) $^+$, obtenida: 374.2068.



Compuesto (S_P,S_C)-117: Rendimiento: 89 %. Aceite marrón. $[\alpha]_D^{20} -45.1$ (c 0.5, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.88 (s, 9H, H4), 1.21 (m, 3H, H2'), 3.22 (m, 2H, H1+H2), 7.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1, $^4J_{\text{PH}}$ 5.1, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0 Hz, H7), 7.27 (tdd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^3J_{\text{PH}}$ 2.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0 Hz, H9), 7.44 (m, 3H, H13+ H14), 7.53 (tdd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6, $^4J_{\text{PH}}$ 1.0 Hz, H8), 7.79 (m, 2H, H12), 8.07 (ddd, 1H, $^3J_{\text{PH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Hz, H10) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 19.2 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C2'), 26.3 (s, C4), 34.6 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Hz, C3), 55.1 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 1.6 Hz, C2), 118.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Hz, C7), 124.9 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 11.4 Hz, C9), 125.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 121.5 Hz, C5), 128.2 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.1 Hz, C13), 131.4 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.6 Hz, C12), 131.5 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, C14), 133.0 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C8), 134.8 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Hz, C10), 135.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 130.0 Hz, C11), 140.5 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 4.1 Hz, C6) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 23.00 ppm. IR (ATR) ν 3246 (bs, NH), 2126 (s, N=N), 2094 (s, N=N), 1189 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{PN}_4\text{O}$: 343.1688 (MH) $^+$, obtenida: 343.1684.

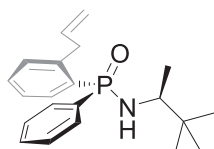


Compuesto (S_P,S_C)-118: Rendimiento: 66 %. Sólido blanco. PF: 139-141 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +38.1 (c 0.5, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.92 (s, 9H, H4), 1.31 (m, 3H, H2'), 2.94 (m, 2H, H1+H2), 6.83 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3, $^4J_{\text{PH}}$ 2.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0 Hz, H9), 6.91 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, $^4J_{\text{PH}}$ 5.3, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Hz, H7), 7.36 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8, $^4J_{\text{PH}}$ 1.3, H8), 7.41 (m, 1H, H10), 7.50 (m, 2H, H13), 7.55 (m, 1H, H14), 7.96 (m, 2H, H12) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 19.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 1.4 Hz, C2'), 26.4 (s, C4), 34.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.8 Hz, C3), 56.6 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C2), 110.9 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 131.6 Hz, C5), 118.0 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 9.5 Hz, C7), 118.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.1 Hz, C9), 128.7 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.6 Hz, C13), 131.7 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.6 Hz, C12), 132.3 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, C14), 132.4 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 130.9 Hz, C11), 132.5 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 7.7 Hz, C10), 134.4 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C8), 164.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 5.4 Hz, C6) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 32.2 ppm. IR (ATR) ν 3358 (bs, NH) 1158 (bs, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$: 318.1623 (MH)⁺, obtenida: 318.1626.



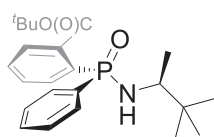
Compuesto (S_P,S_C)-119: Rendimiento: 93 %. Sólido blanco. PF: 189-191 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -118.8 (c 0.6, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.83 (s, 9H, H4), 1.34 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Hz, H2'), 3.51 (tc, 1H, $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}}$ 10.7, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Hz, H2), 5.83 (dd, 1H, $^2J_{\text{PH}}$ 12.2, $^3J_{\text{HH}}$ 10.7 Hz, H1), 7.00 (m, 5HAr), 7.21 (m, 3HAr), 7.44 (m, 9HAr), 7.72 (m, 1H, H8), 8.84 (m, 1H, H7) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 19.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 3.2 Hz, C2'), 26.6 (s, C4), 34.8 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0 Hz, C3), 54.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 1.8 Hz, C2), 127.1 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.5 Hz, CH), 128.2 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.4 Hz, CH), 128.5 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.3 Hz, CH), 129.6 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 12.7, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Hz, CH), 130.4 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 105.8 Hz, C), 130.7 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Hz, CH), 131.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.6 Hz, CH), 131.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Hz, CH), 131.3 (dd, $^3J_{\text{PC}}$ 10.3, $^4J_{\text{PC}}$ 3.1 Hz, CH), 131.3 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, CH), 131.6 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 100.3, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8 Hz, C), 131.7 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Hz, CH), 132.0 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, CH), 133.9 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 106.0 Hz, C), 134.6 (dd, $^2J_{\text{PC}}$ 13.9, $^3J_{\text{PC}}$ 10.5 Hz, CH), 135.2 (dd, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8, $^3J_{\text{PC}}$ 6.7 Hz, CH), 136.3 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 130.0 Hz, C), 141.7 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 111.5 Hz, $^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Hz, C) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 26.5 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 11.2 Hz, PON), 33.2 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 11.2 Hz, P=O) ppm. IR (ATR) ν 3283 (bs, NH), 1185 (bs, NP=O), 1118 (w, P=O)

cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para C₃₀H₃₄NO₂P₂: 502.2065 (MH)⁺, obtenida: 502.2068.



Compuesto (*S_P,S_C*)-120: Rendimiento: 70 %. Sólido blanco. PF: 128-129 °C. [α]_D²⁰ +108.9 (c 1.1, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) δ 0.91 (s, 9H, H4), 1.12 (d, 3H, *J*_{HH} 6.6 Hz, H2'), 2.66 (dd, 1H, *J*_{HH} 10.2, *J*_{PH} 9.4 Hz, H1), 3.03 (ddc, 1H, ³*J*_{PH} 9.2, ³*J*_{HH} 10.2, ³*J*_{HH} 6.5 Hz, H2), 3.84 (m, 2H, H15), 4.91 (dc, 1H, ³*J*_{HH} 17.0, ²*J*_{HH} = ⁴*J*_{HH} 1.6 Hz, H17_{trans}), 4.99 (dc, 1H, ³*J*_{HH} 10.3, ²*J*_{HH} = ⁴*J*_{HH} 1.7 Hz, H17_{cis}), 5.88 (ddt, 1H, ³*J*_{HH} 17.0, ³*J*_{HH} 10.3, ³*J*_{HH} 6.4 Hz, H16), 7.23 (tdd, 1H, ³*J*_{HH} 7.6, ⁴*J*_{PH} 2.6, ⁴*J*_{HH} 1.4 Hz, H9), 7.28 (m, 1H, H7), 7.44 (tt, ³*J*_{HH} 7.6, ⁵*J*_{PH} =, ⁴*J*_{HH} 1.4 Hz, H8), 7.46 (m, 2H, H13), 7.52 (m, 1H, H14), 7.73 (ddd, 1H, ⁴*J*_{PH} 13.5, ³*J*_{HH} 7.6, ⁴*J*_{HH} 1.4 Hz, H10), 7.83 (m, 2H, H12) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 125.76 MHz) δ 18.8 (d, ³*J*_{PC} 2.8 Hz, C2'), 26.5 (s, C4), 34.8 (d, ³*J*_{PC} 5.5 Hz, C3), 38.2 (d, ³*J*_{PC} 3.8 Hz, C15), 56.0 (d, ²*J*_{PC} 2.4 Hz, C2), 116.0 (s, C17), 125.6 (d, ³*J*_{PC} 12.5 Hz, C9), 128.3 (d, ³*J*_{PC} 12.5 Hz, C13), 131.1 (d, ³*J*_{PC} 11.6 Hz, C7), 131.2 (d, ¹*J*_{PC} 125.8 Hz, C5), 131.5 (d, ⁴*J*_{PC} 2.8 Hz, C14), 131.6 (d, ⁴*J*_{PC} 2.7 Hz, C8), 132.2 (d, ²*J*_{PC} 9.7 Hz, C12), 133.0 (d, ²*J*_{PC} 10.6 Hz, C10), 134.2 (d, ¹*J*_{PC} 126.1 Hz, C11), 137.6 (d, ⁴*J*_{PC} 0.7 Hz, C16), 144.1 (d, ²*J*_{PC} 9.8 Hz, C6) ppm. RMN de ³¹P (CDCl₃, 202.45 MHz) δ 25.6 ppm. IR (ATR) ν 3261 (bs, NH), 1182 (s, P=O) cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para C₂₁H₂₉PNO: 342.1987 (MH)⁺, obtenida: 342.1986.

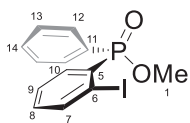


Compuesto (*S_P,S_C*)-121: Rendimiento: 60 %. Sólido blanco. PF: 126-127 °C. [α]_D²⁰ -37.5 (c 0.3, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) δ 0.77 (s, 9H, H17), 1.24 (s, 9H, H4), 1.34 (d, 3H, ³*J*_{HH} 6.7 Hz, H2'), 3.53 (tc, 1H, ³*J*_{PH} = ³*J*_{HH} 10.7, ³*J*_{HH} 6.8 Hz, H2), 4.11 (dd, 1H, ²*J*_{PH} 12.1, ³*J*_{HH} 10.7 Hz, H1), 7.33 (m, 2H, H13), 7.39 (m, 1H, H14), 7.56 (m, 1H, H8), 7.59 (m, 2H, H12), 7.69 (ddt, 1H, ³*J*_{HH} 7.7, ⁴*J*_{PH} = ⁴*J*_{HH} 1.6 Hz, H9), 7.83 (ddd, 1H, ³*J*_{HH} 7.9, ⁴*J*_{PH} 4.6, ⁴*J*_{HH} 1.2 Hz, H7), 8.55 (ddd, 1H, ³*J*_{PH} 12.6, ³*J*_{HH} 7.6, ⁴*J*_{HH} 1.2 Hz, H10) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 125.76 MHz) δ 19.9 (d, ³*J*_{PC} 3.3 Hz, C2'), 26.4 (s, C17), 27.6 (s, C4), 34.6 (d, ³*J*_{PC} 3.6 Hz, C3), 54.0 (d, ²*J*_{PC} 1.6 Hz, C2), 82.0 (s, C16), 127.8 (d, ³*J*_{PC} 13.6 Hz, C13), 130.1 (d, ³*J*_{PC} 9.1

Hz, C7), 130.3 (d, $^2J_{PC}$ 11.3 Hz, C12), 130.6 (d, $^4J_{PC}$ 2.0 Hz, C8/C14), 130.7 (d, $^4J_{PC}$ 2.5 Hz, C14/C8), 131.4 (d, $^3J_{PC}$ 10.9 Hz, C9), 134.0 (d, $^2J_{PC}$ 7.2 Hz, C6), 134.3 (d, $^2J_{PC}$ 6.2 Hz, C10), 136.1 (d, $^1J_{PC}$ 113.6 Hz, C5), 136.9 (d, $^1J_{PC}$ 132.8 Hz, C11), 166.6 (d, $^3J_{PC}$ 3.0 Hz, C15) ppm. RMN de ^{31}P ($CDCl_3$, 202.45 MHz) δ 27.6 ppm. IR (ATR) ν 3403 (bs, NH), 1703 (s, C=O), 1169 (s, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{23}H_{33}PNO_3$: 402.2198 (MH) $^+$, obtenida: 402.2195.

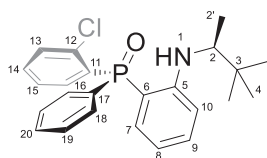
Procedimiento experimental para la síntesis del fosfinato de metilo 122: La amida fosfínica **113** (70 mg; 0,16 mmol) se disolvió en una disolución de HCl en metanol (0,64 ml; 1,25 M, 0,8 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Luego, se añadió diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se lavó con una disolución de NaOH 1 M (3x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna.



Compuesto (S_P)-122: Rendimiento: 75 %. Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} +3.8$ (c 0.4, CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ 3.81 (d, 3H, $^3J_{PH}$ 11.3 Hz, H1), 7.22 (tdd, 1H, $^3J_{HH}$ 7.6, $^4J_{HH}$ 1.8, $^5J_{PH}$ 1.2 Hz, H8), 7.47 (m, 2H, H13), 7.51 (tdd, 1H, $^3J_{HH}$ 7.6, $^4J_{PH}$ 2.5, $^4J_{HH}$ 1.2 Hz, H9), 7.57 (m, 1H, H14), 7.82 (m, 2H, H12), 7.99 (ddd, 1H, $^3J_{HH}$ 7.6, $^4J_{PH}$ 4.1, $^4J_{HH}$ 1.2 Hz, H7), 8.10 (ddd, 1H, $^3J_{PH}$ 12.1, $^3J_{HH}$ 7.6, $^4J_{HH}$ 1.2 Hz, H10) ppm. RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz) δ 51.6 (d, $^2J_{PC}$ 6.0 Hz, C1), 98.0 (d, $^2J_{PC}$ 8.3 Hz, C6), 127.7 (d, $^3J_{PC}$ 11.3 Hz, C9), 128.4 (d, $^3J_{PC}$ 13.7 Hz, C13), 129.9 (d, $^1J_{PC}$ 141.9 Hz, C11), 132.3 (d, $^4J_{PC}$ 4.2 Hz, C14), 132.4 (d, $^2J_{PC}$ 10.7 Hz, C12), 133.5 (d, $^4J_{PC}$ 3.0 Hz, C8), 134.5 (d, $^1J_{PC}$ 138.3 Hz, C5), 135.9 (d, $^2J_{PC}$ 8.3 Hz, C10), 141.8 (d, $^3J_{PC}$ 11.3 Hz, C7) ppm. RMN de ^{31}P ($CDCl_3$, 202.45 MHz) δ 33.2 ppm. IR (ATR) ν 1225 (bs, P=O), 1033 (bs, C-O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{13}H_{13}IO_2P$: 358.9698 (MH) $^+$, obtenida: 358.9699.

Procedimiento experimental para la reacción de inserción de bencino en la síntesis de 125: A una mezcla de fluoruro de potasio (30 mg, 0.6 mmol), éter corona 18-corona-6 (133 mg, 0.6 mmol) y **115** (40 mg, 0.12 mmol) en THF a $-78^\circ C$, se le añadió *n*-BuLi (0.11 mL, 1.6 M en hexanos, 0.144 mmol) y se dejó que se fuera calentando gradualmente hasta

temperatura ambiente. A esta temperatura, se le añadió trifluorometanosulfonato de 2-(trimetilsilil)fenilo (0,09 ml, 0,42 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h con agitación constante. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.



Compuesto (R_P, S_C)-125: Rendimiento: 48 %.

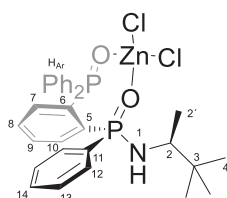
Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} +22.89$ (c 0.8, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.82 (s, 9H, H4), 1.05 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2'), 3.24 (dc, 1H,

$^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Hz, H2), 6.49 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3, $^4J_{\text{PH}}$ 2.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0 Hz, H8), 6.72 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, $^4J_{\text{PH}}$ 5.4 Hz, H10), 6.85 (m, 1H, H7), 6.87 (d, 1H, $^4J_{\text{PH}}$ 8.7 Hz, H1), 7.27 (m, 1H, H15), 7.33 (m, 1H, H9), 7.40 (m, 1H, H16), 7.49 (m, 4H, H13+H14+H19), 7.56 (m, 1H, H20), 7.71 (m, 2H, H18) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 15.2 (d, C2'), 26.3 (s, C4), 34.7 (d, C3), 56.5 (d, C2), 110.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 110.3 Hz, C6), 111.0 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 8.3 Hz, C10), 114.0 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.7 Hz, C8), 126.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 10.7 Hz, C15), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.5 Hz, C19), 131.2 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 103.1 Hz, C11/C17), 131.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 6.6 Hz, C13), 131.9 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, C20), 132.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 107.3 Hz, C17/C11), 132.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Hz, C18), 133.2 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Hz, C14), 133.5 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 11.9 Hz, C7), 133.7 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 1.8 Hz, C9), 135.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.1 Hz, C16), 138.4 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Hz, C12), 153.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 4.8 Hz, C5) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 36.1 ppm. IR (ATR) ν 3314 (bs, NH), 1175 (m, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNOP}$: 412.1597 (MH) $^+$, obtenida: 412.1599.

Procedimiento experimental para la síntesis del complejo 126. A una disolución de **119** (50 mg, 0,10 mmol) en 5 ml de una mezcla de diclorometano:acetonitrilo (1:1) se le añadió ZnCl_2 (0,1 ml, 1,0 M en éter dietílico, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, se añadió diclorometano para disolver el precipitado formado, se filtró para eliminar impurezas y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los cristales adecuados para el análisis de rayos

X se obtuvieron mediante difusión lenta de vapor de éter dietílico en una disolución del complejo en diclorometano:acetonitrilo (1:1).



Complejo (S_P, S_C)-126: Rendimiento 85 %. Sólido blanco. PF: 278-280 °C (dec.). $[\alpha]_D^{20}$ -2.32 (c 0.6, CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ 0.91 (s, 9H, H4), 1.08 (dd, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7, $^4J_{\text{HH}}$ 0.8 Hz, H2'), 2.46 (tc, 1H, $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}}$ 11.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Hz, H2), 3.76

(d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 11.0 Hz, H1), 7.07 (m, 2HAr), 7.15 (m, 2HAr), 7.22 (m, 2HAr), 7.30 (m, 1H, H7), 7.33 (m, 3HAr), 7.45 (m, 1HAr), 7.50 (m, 2HAr), 7.61 (m, 2H, H8), 7.67 (m, 2HAr), 7.88 (tc, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Hz, H9), 8.46 (m, 1H, H10) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ 18.9 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.5 Hz, C2'), 26.5 (s, C4), 34.7 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 1.8 Hz, C3), 59.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 2.7 Hz, C2), 126.6 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 139.0 Hz, C), 128.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Hz, C^m), 128.6 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Hz, C^m), 128.7 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 117.0 Hz, C), 128.9 (d, $^3J_{\text{PC}}$ 12.3 Hz, C^m), 129.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 107.2 Hz, C), 131.0 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 10.9 Hz, C^o), 131.6 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Hz, C^o), 132.1 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.1 Hz, C^p), 132.2 (m, C9/C8), 132.3 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Hz, C^p), 132.8 (m, C8/C9), 132.9 (d, $^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Hz, C^o), 132.9 (d, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Hz, C^p), 134.4 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 98.6, $^2J_{\text{PC}}$ 12.4 Hz, C), 136.4 (dd, $^1J_{\text{PC}}$ 132.8, $^2J_{\text{PC}}$ 8.6 Hz, C), 137.0 (m, C10/C7), 137.1 (m, C7/C10) ppm. RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) δ 32.6 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 7.5 Hz, PON), 42.5 (d, $^3J_{\text{PP}}$ 7.5 Hz, P=O) ppm. IR (KBr) ν 3558 (bs, NH), 1166 (bs, P=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{P}_2\text{ZnCl}_2$: 636,0733 (MH) $^+$, obtenida: 502.2059, que corresponde a [MH] $^+$ del ligando **119**.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN

Contenido

Espectros de RMN del compuesto 46a	158-161
Espectros de RMN del compuesto 46b	162-163
Espectros de RMN del compuesto 47a	164-167
Espectros de RMN del compuesto 47b	167-169
Espectros de RMN del compuesto 47c	169-172
Espectros de RMN de los crudos de reacción de las reacciones de catálisis para dar los compuestos 59	172-181
Espectros de RMN del compuesto 65	182-184
Espectros de RMN del compuesto 66	184-186
Espectros de RMN del compuesto 67	187-189
Espectros de RMN del compuesto 108c	190
Espectros de RMN del compuesto 108d	191
Espectros de RMN del compuesto 111 o 111'	192
Espectros de RMN del compuesto 112	193
Espectros de RMN del compuesto 112'	194
Espectros de RMN del compuesto 113	195
Espectros de RMN del compuesto 114	196
Espectros de RMN del compuesto 115	197
Espectros de RMN del compuesto 116	198
Espectros de RMN del compuesto 117	199
Espectros de RMN del compuesto 118	200
Espectros de RMN del compuesto 119	201
Espectros de RMN del compuesto 120	202
Espectros de RMN del compuesto 121	203
Espectros de RMN del compuesto 122	204
Espectros de RMN del compuesto 125	205
Espectros de RMN del compuesto 126	206

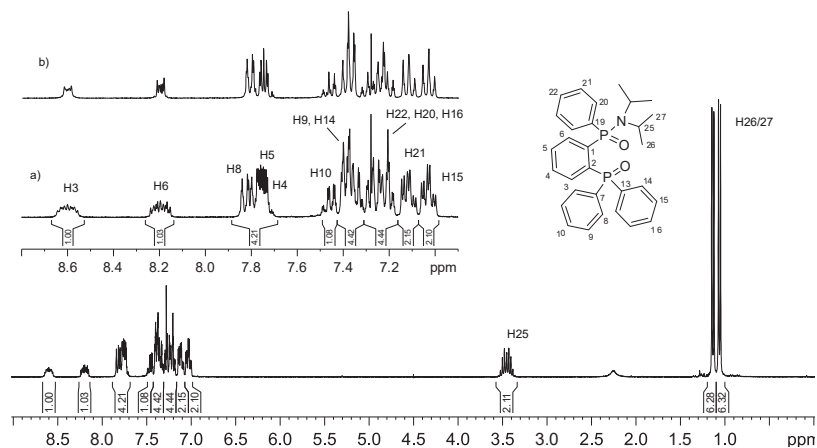


Figura 1.1. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y de (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ del ligando **46a**.

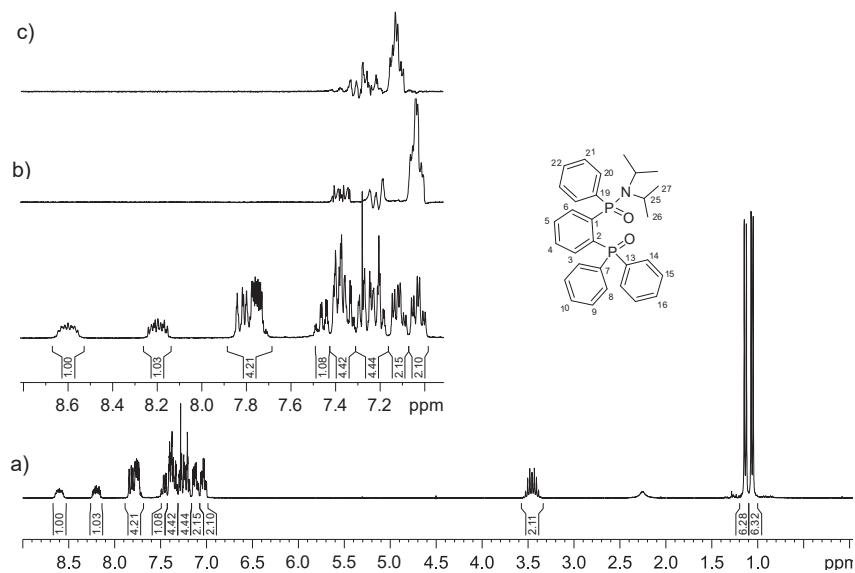


Figura 1.2. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y de (b – c) TOCSY-1D del ligando **46a** con irradiación selectiva de (b) H15 a δ 7.01 ppm y de (c) H21 a δ 7.10 ppm.

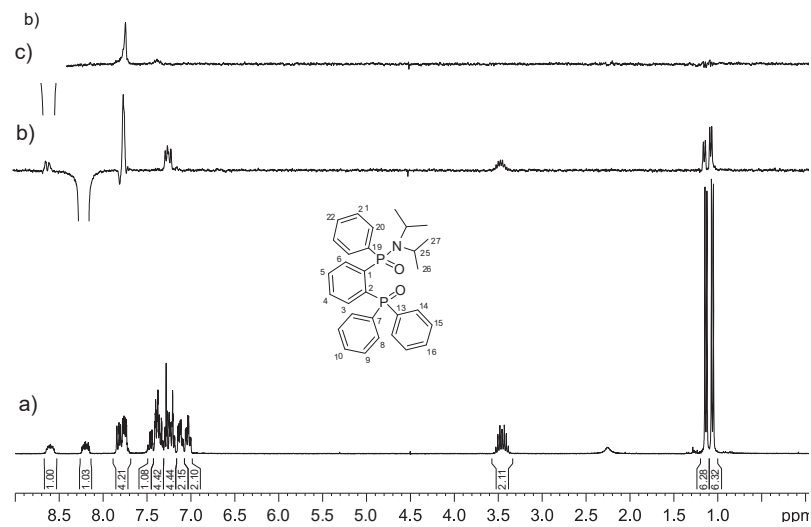


Figura 1.3. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b – c) NOESY-1D del ligando **46a** con inversión selectiva de (b) H6 a δ 8.18 ppm y de (c) H3 a δ 8.58 ppm.

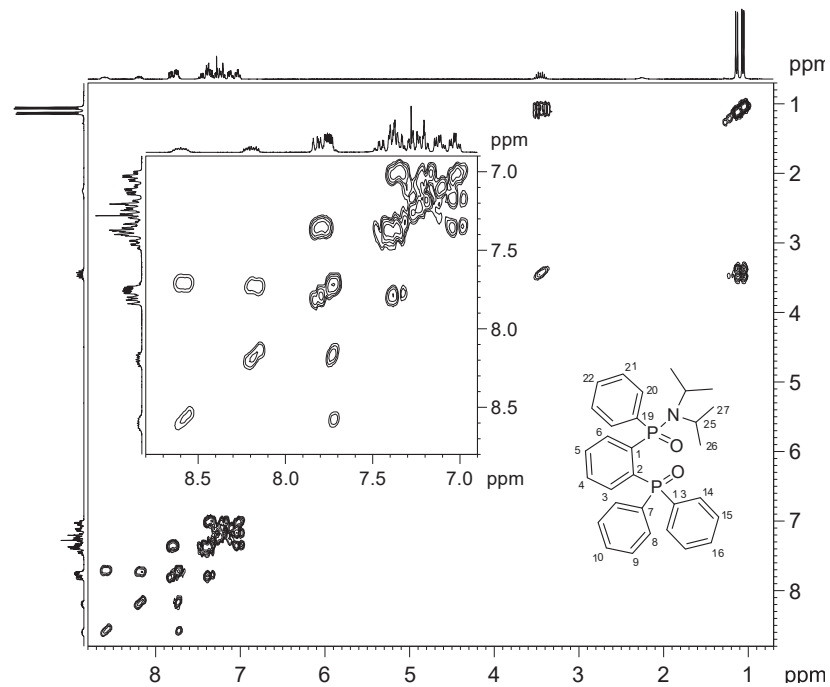


Figura 1.4. Espectro de RMN de $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY45 (CDCl_3 , 500.13 MHz) del ligando **46a**. Se incluye una expansión de la región aromática.

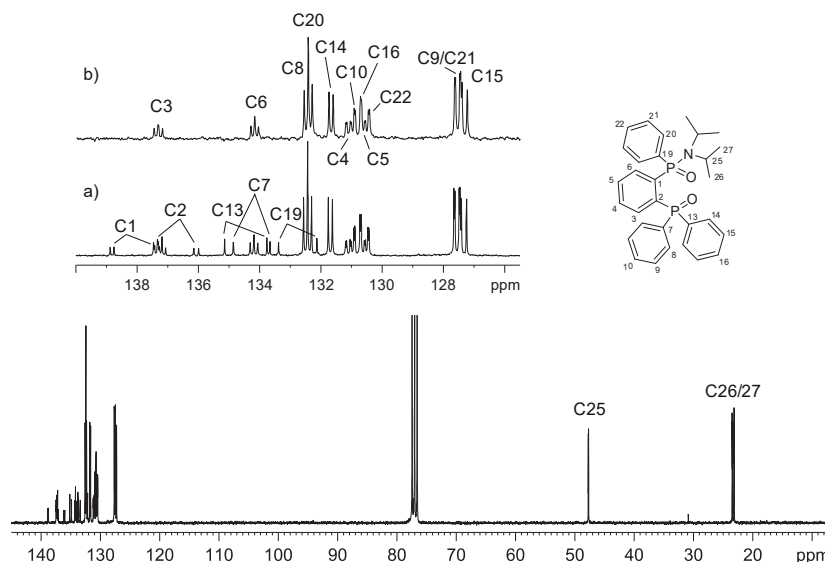


Figura 1.5. Espectros de RMN de (a) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) y de (b) dept135 (CDCl_3 , 125.76 MHz) de la región aromática del ligando **46a**.

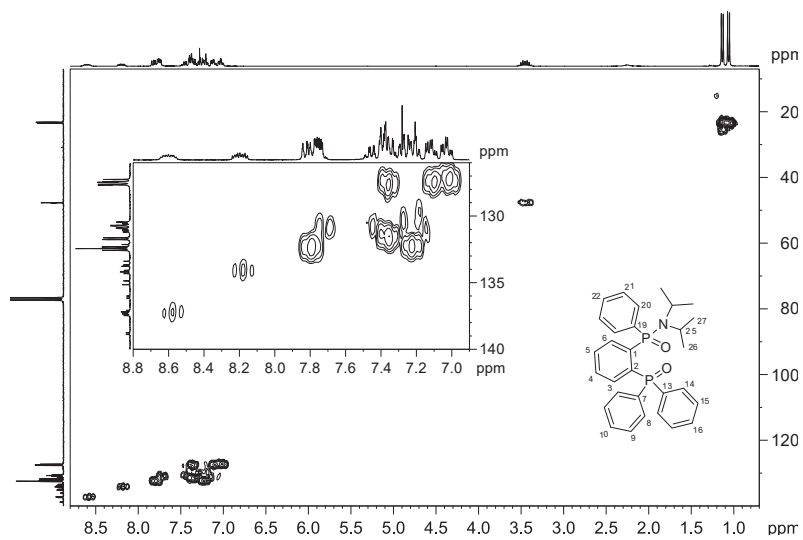


Figura 1.6. Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (CDCl_3 , 500.13 MHz) del ligando **46a**. Se incluye una expansión de la región aromática.

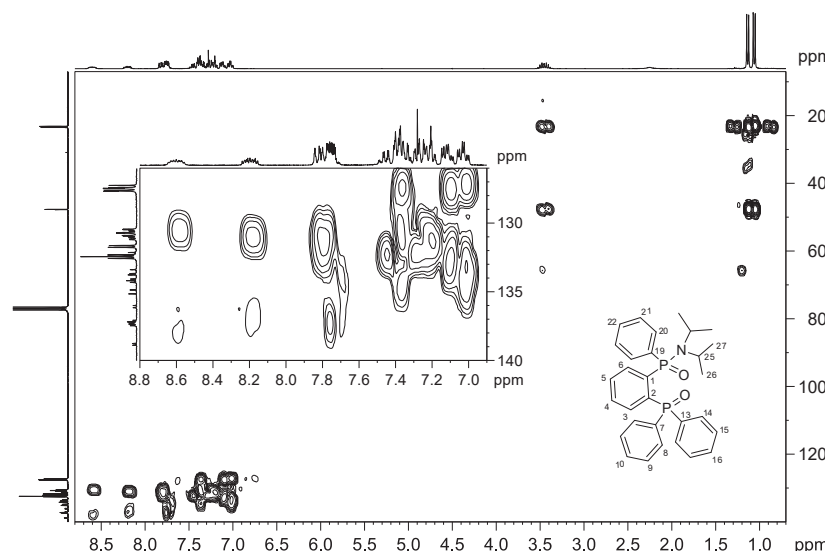


Figura 1.7. Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (CDCl_3 , 500.13 MHz) del ligando **46a**. Se incluye una expansión de la región aromática.

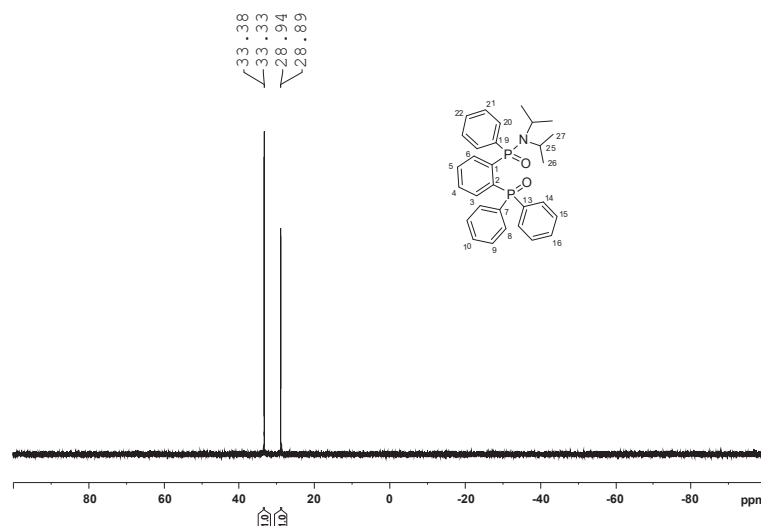


Figura 1.8. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) del ligando **46a**.

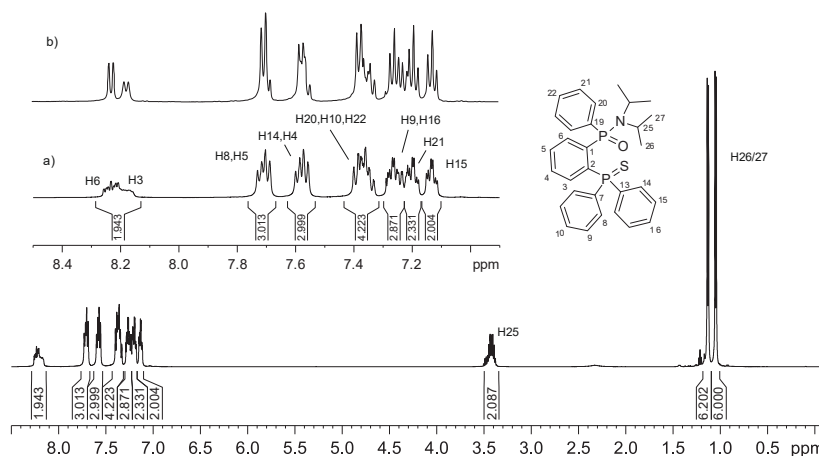


Figura 1.9. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ del ligando **46b**.

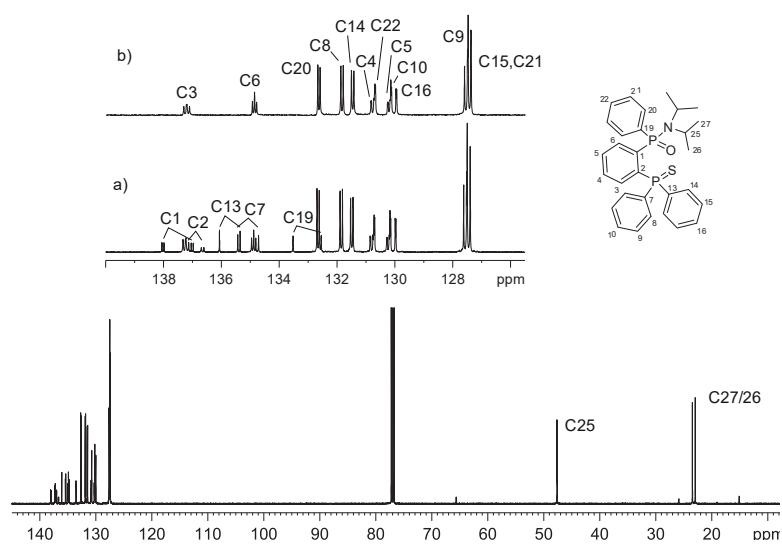


Figura 1.10. Espectros de RMN de (a) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) y de (b) dept135 de la región aromática del ligando **46b**.

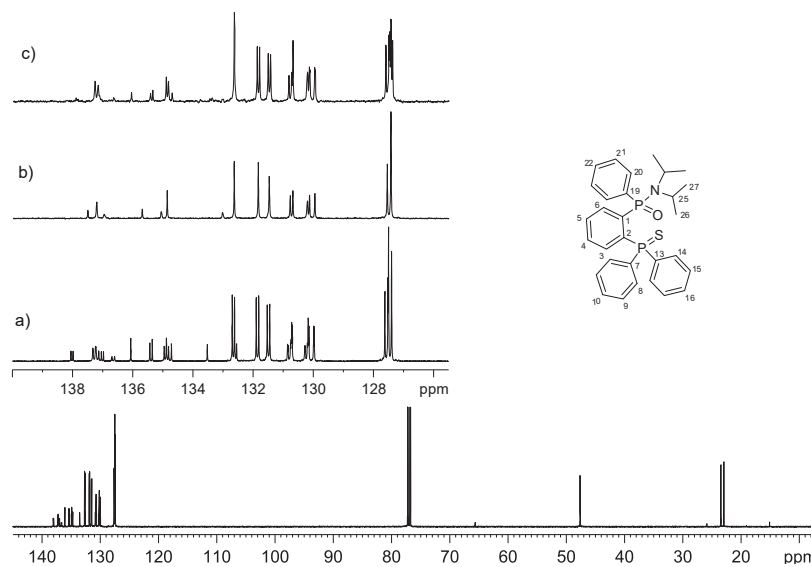


Figura 1.11. Espectros de RMN de (a) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz), de (b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$ y de (c) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}=\text{O}\}$ (desacoplamiento selectivo de la señal de ^{31}P a δ 28.11 ppm) del ligando **46b**. En (b) y (c) solo se muestra la región aromática.

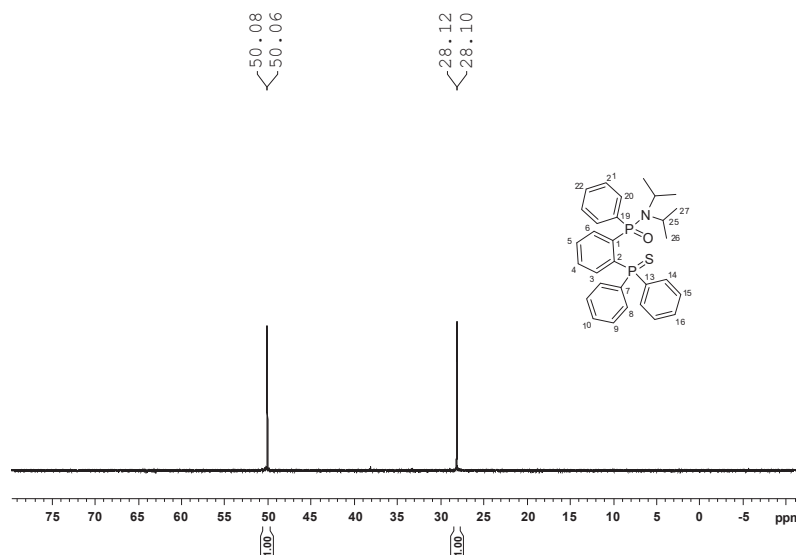


Figura 1.12. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) del ligando **46b**.

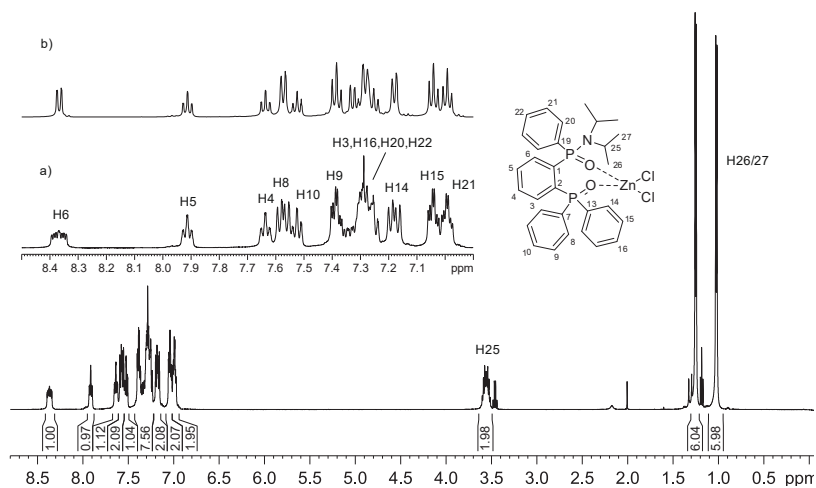


Figura 1.13. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ del complejo 47a.

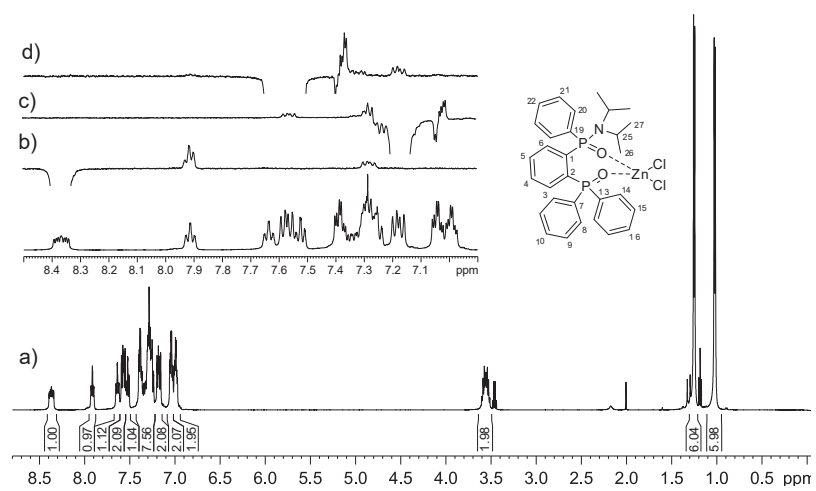


Figura 1.14. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b – d) NOESY-1D de la región aromática del complejo 47a con inversión selectiva de (b) H6 a δ 8.37 ppm y de (c) H14 a δ 7.18 ppm y de (d) H8 a δ 7.57 ppm

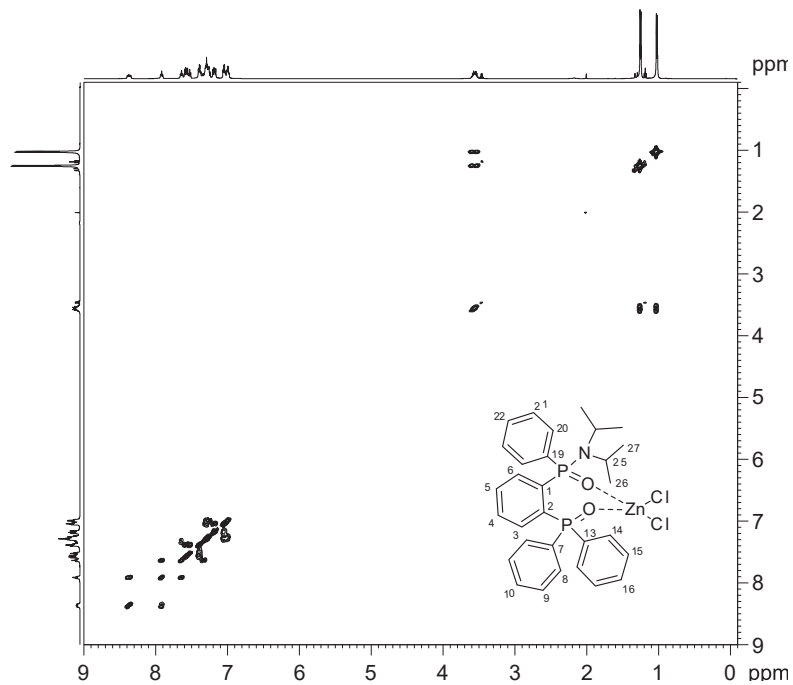


Figura 1.15. Espectros de RMN de ^1H , ^1H -COSY45 (CDCl_3 , 500.13 MHz) del complejo **47a**.

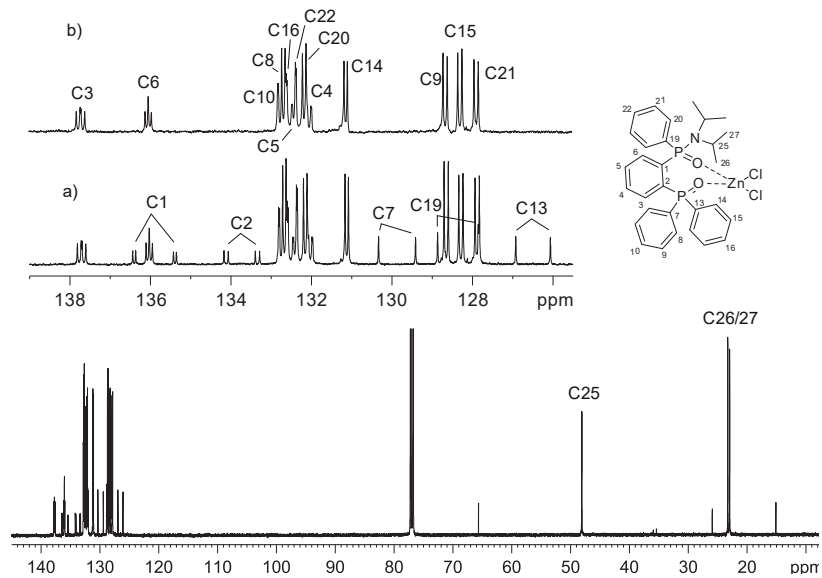


Figura 1.16. Espectros de RMN de (a) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz) y (b) dept135 de la región aromática del complejo **47a**.

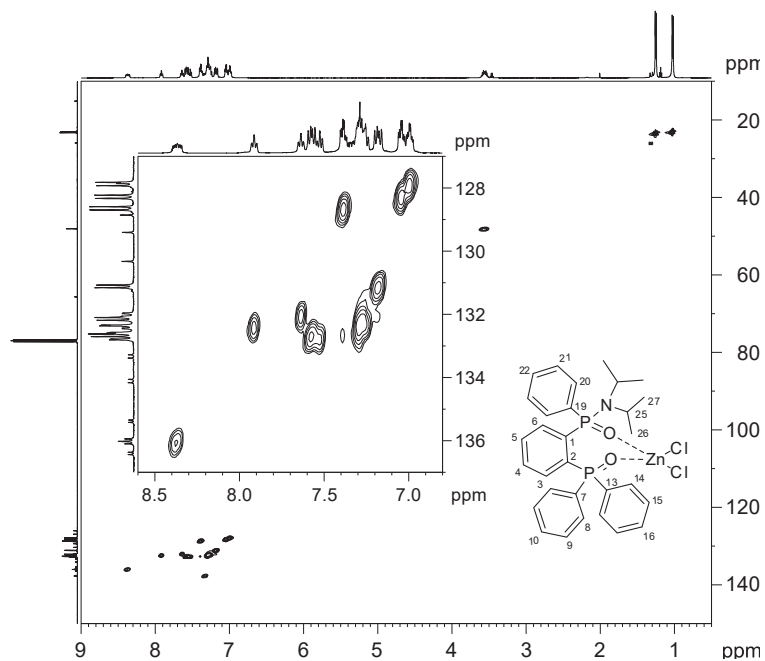


Figura 1.17. Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (CDCl_3 , 500.13 MHz) del complejo **47a**. Se incluye una expansión de la zona aromática.

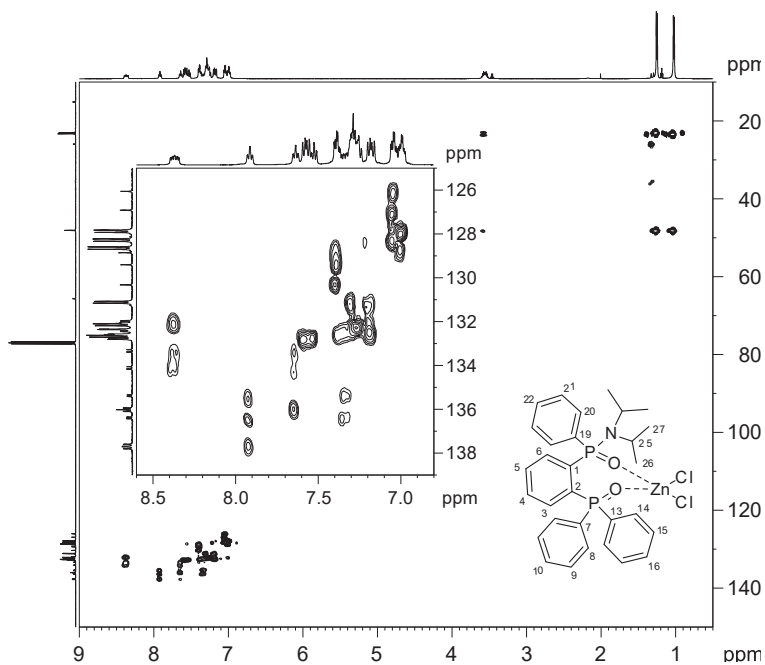


Figura 1.18. Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (CDCl_3 , 500.13 MHz) del complejo **47a**. Se incluye una expansión de la región aromática.

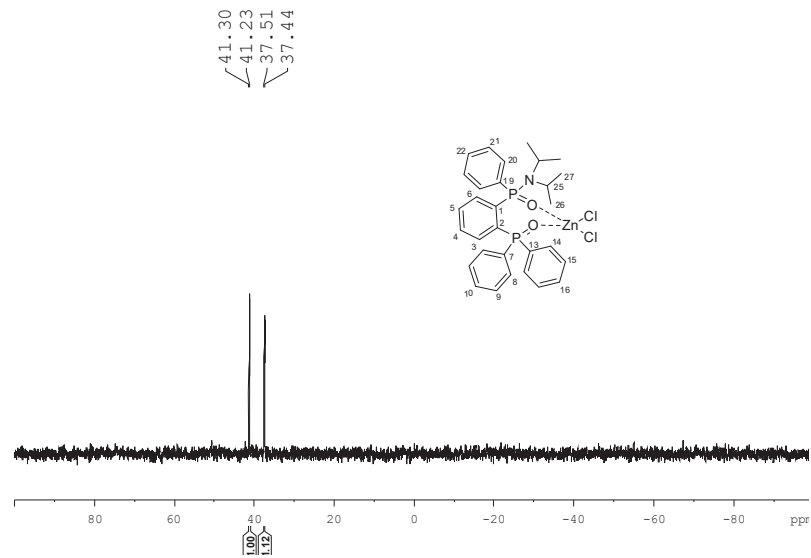


Figura 1.19. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) del complejo **47a**.

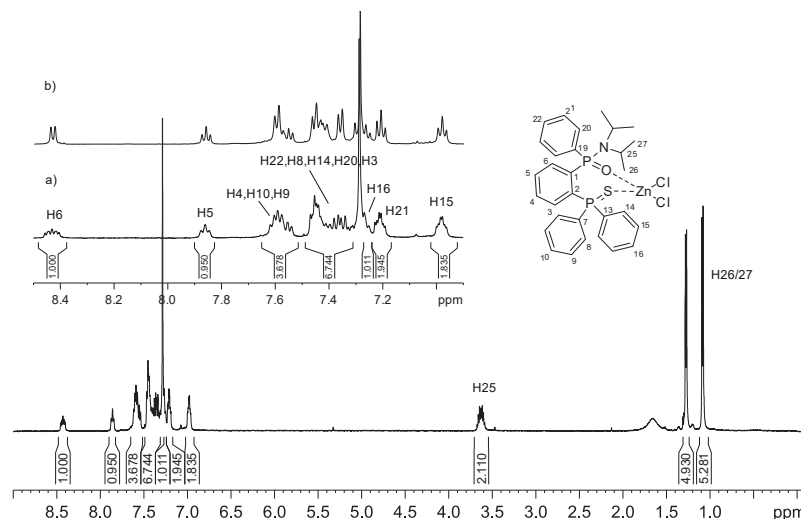


Figura 1.20. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ del complejo **47b**.

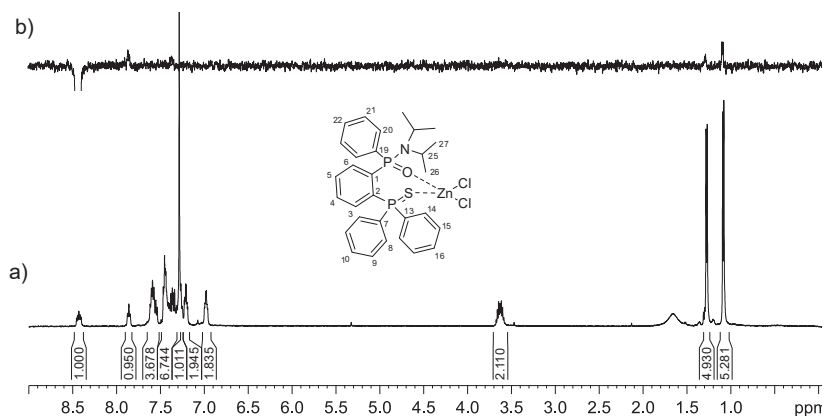


Figura 1.21. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b) NOESY-1D (inversión selectiva de H6 a δ 8.18 ppm) del complejo **47b**.

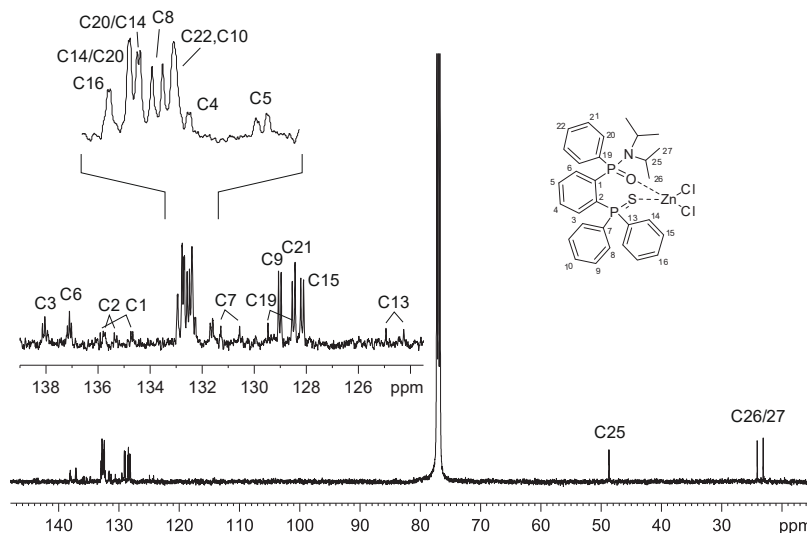


Figura 1.22. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del complejo **47b**.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN.

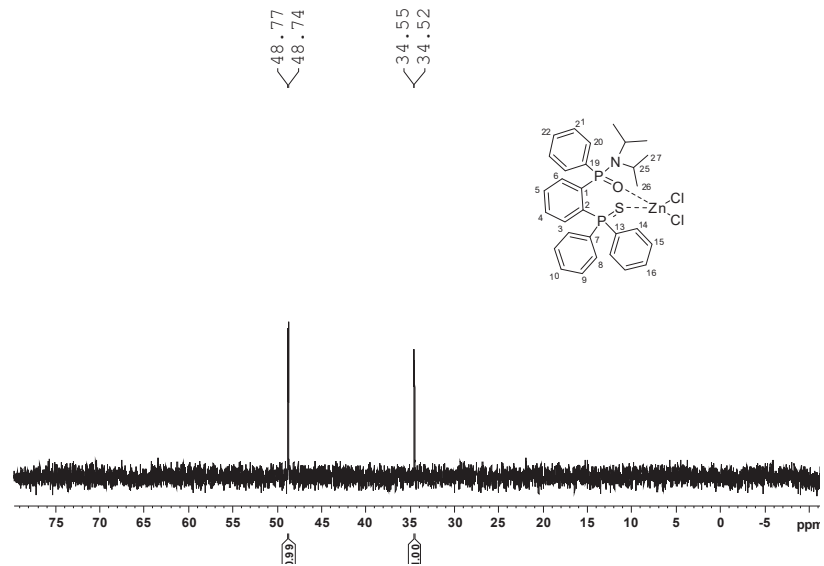


Figura 1.23. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) del complejo **47b**.

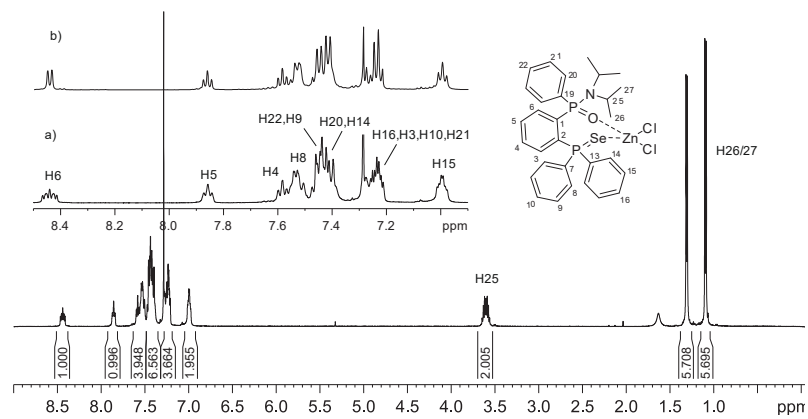


Figura 1.24. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ del complejo **47c**.

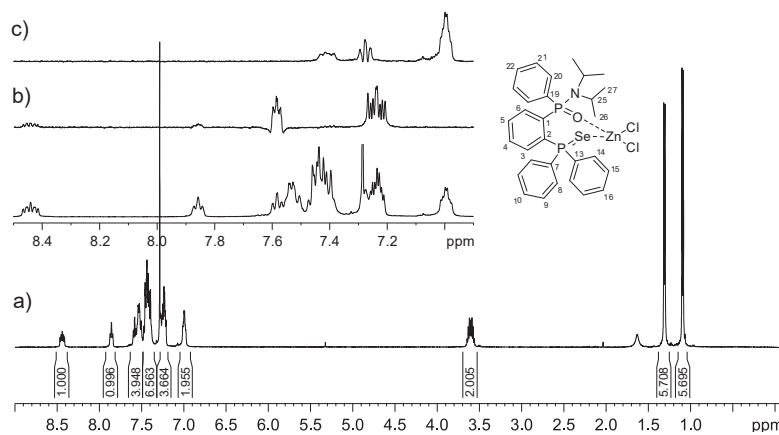


Figura 1.25. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y de (b – c) TOCSY-1D del complejo **47c** con irradiación selectiva de (b) H6 a δ 8.44 ppm y de (c) H15 a δ 6.99 ppm.

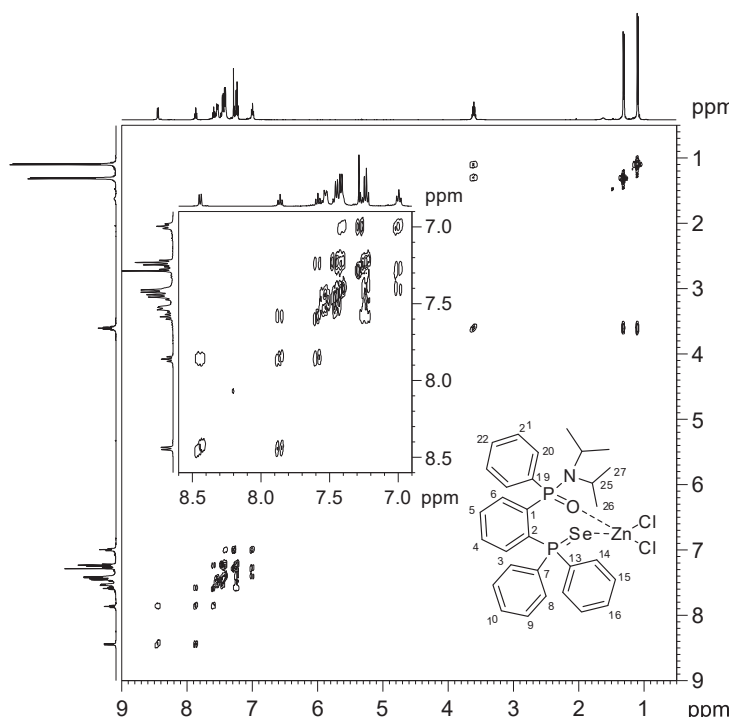


Figura 1.26. Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY45 (CDCl_3 , 500.13 MHz) del complejo **47c**. Se incluye expansión de la región aromática.

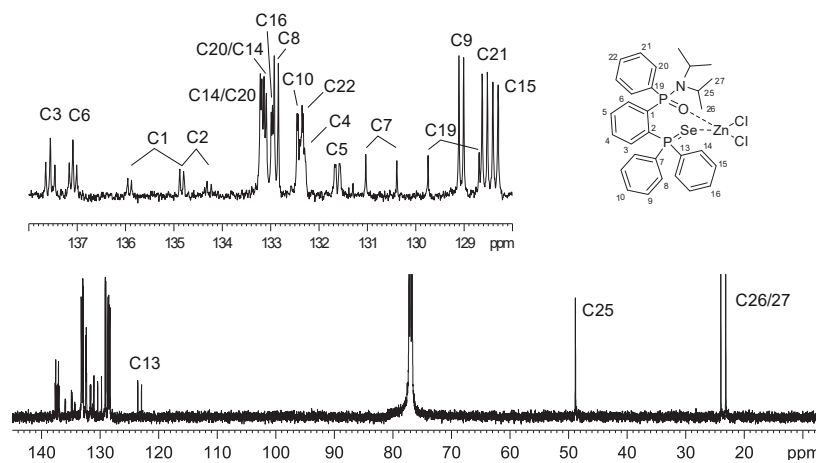


Figura 1.27. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del complejo 47c.

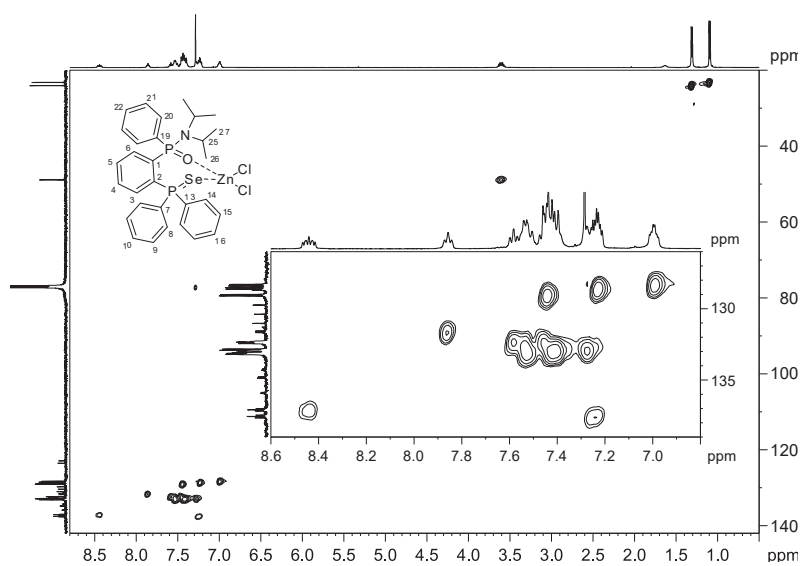


Figura 1.28. Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (CDCl_3 , 500.13 MHz) del complejo 47c. Se incluye una expansión de la región aromática.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN.

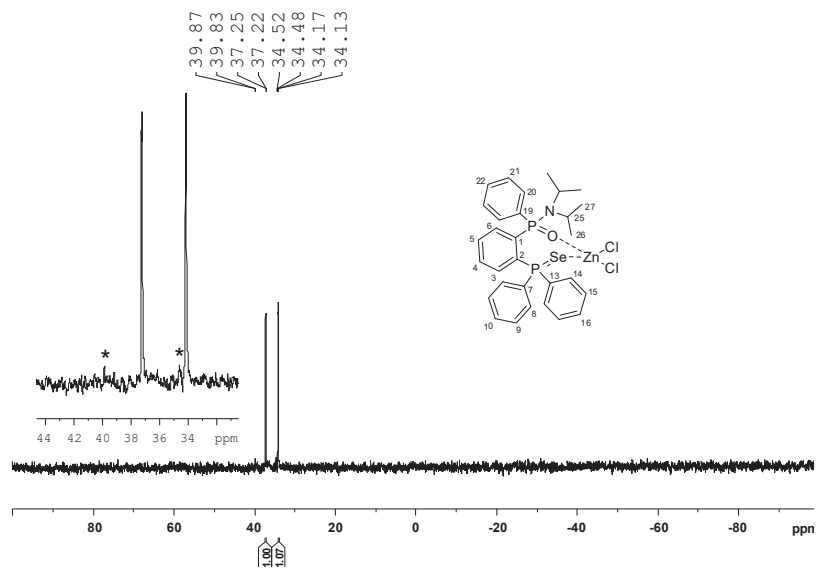


Figura 1.29. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 202.45 MHz) del complejo 47c. Los satélites de ^{77}Se se indican con un asterisco.

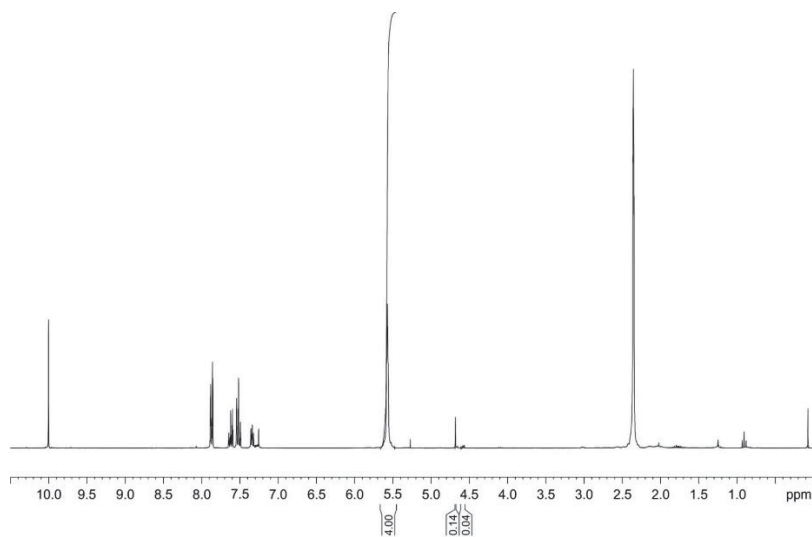


Figura 1.30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a benzaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), el alcohol bencílico (14 %) y el producto 59a (4 %).

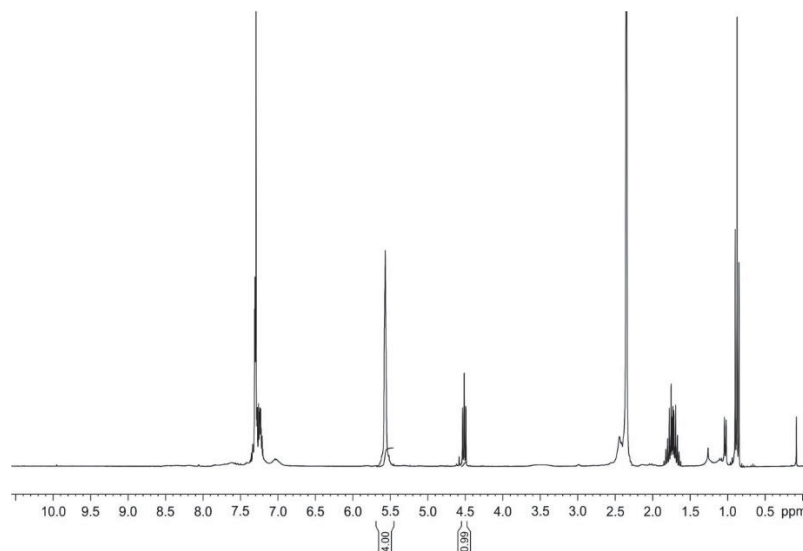


Figura 1.31. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a benzaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD) y el producto **59a** (99 %).

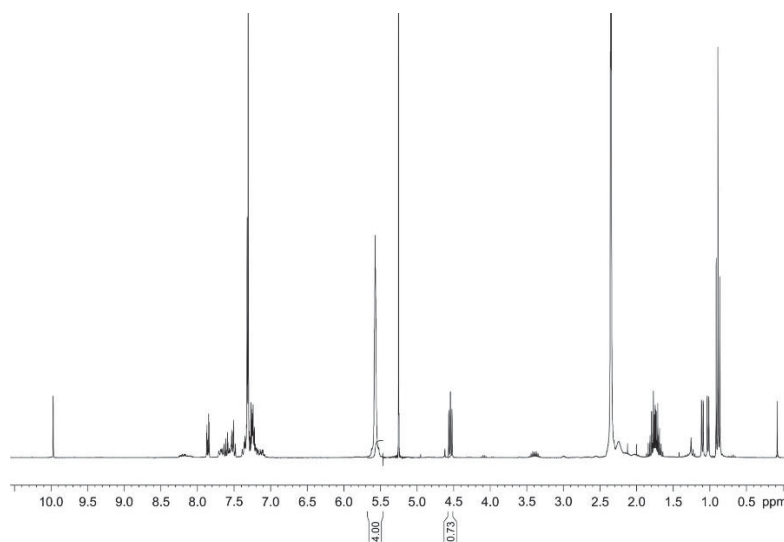


Figura 1.32. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a benzaldehído en presencia del ligando **46b** (10 mol%). Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD) y el producto **59a** (73 %).

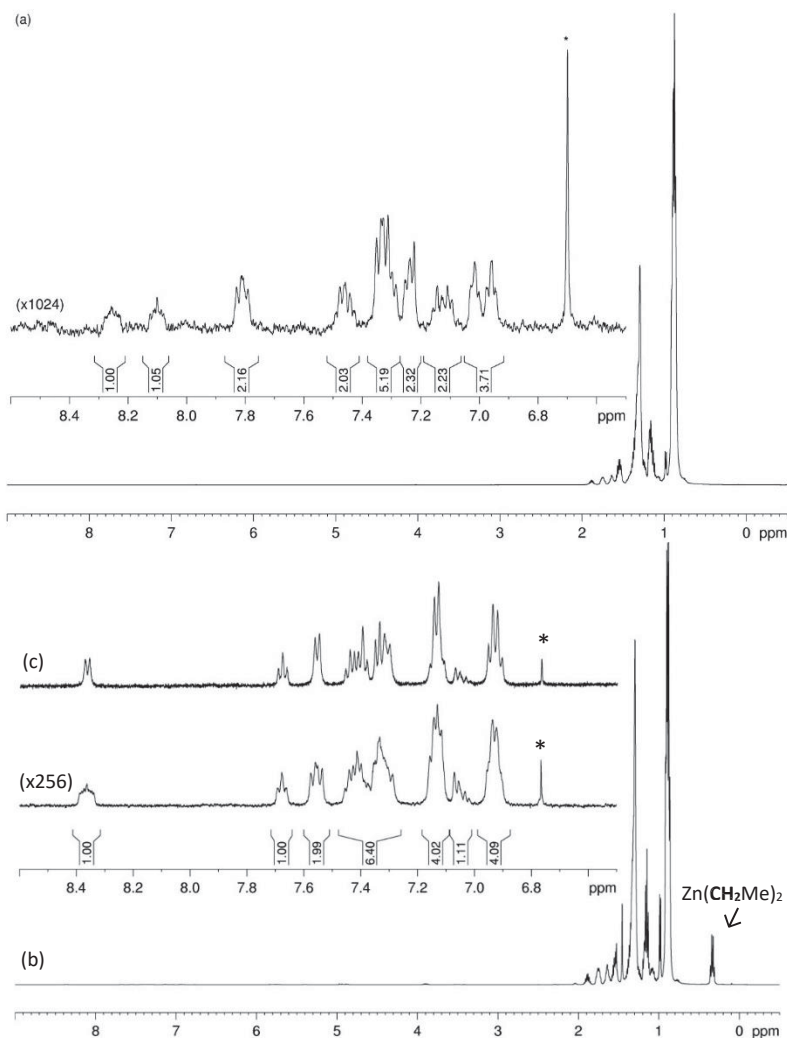


Figura 1.33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) de (a) una disolución saturada de **46a** en hexano (NS 200, factor de escalado vertical de 1024); (b) una disolución saturada del complejo **46a-ZnEt₂** (5.1 mg/ml) en una disolución 1.0 M de Et_2Zn en hexano (NS = 80, factor de escalado vertical de 128); (c) expansión del espectro de RMN de $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ de la muestra. Multiplicación exponencial por un LB = 1 y la corrección de línea base se aplicó a todos los espectros. Los asteriscos indican la señal residual del CDCl_3 apantallado 0.54 ppm debido a las diferencias en la susceptibilidad magnética.

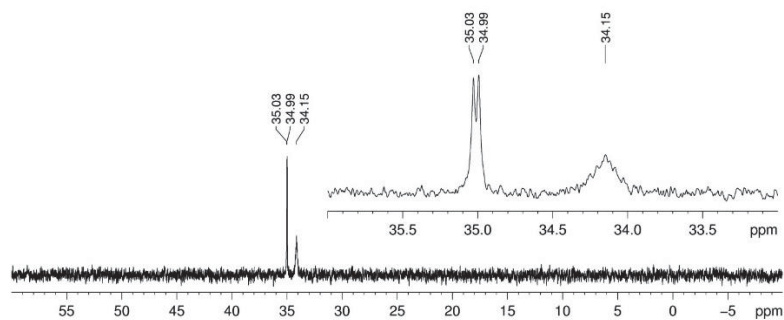


Figura 1.34. Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 202.45 MHz) de una disolución saturada del complejo **46a-ZnEt₂** en una disolución 1.0 M de Et_2Zn en hexano (NS = 200, multiplicación exponencial de LB = 2).

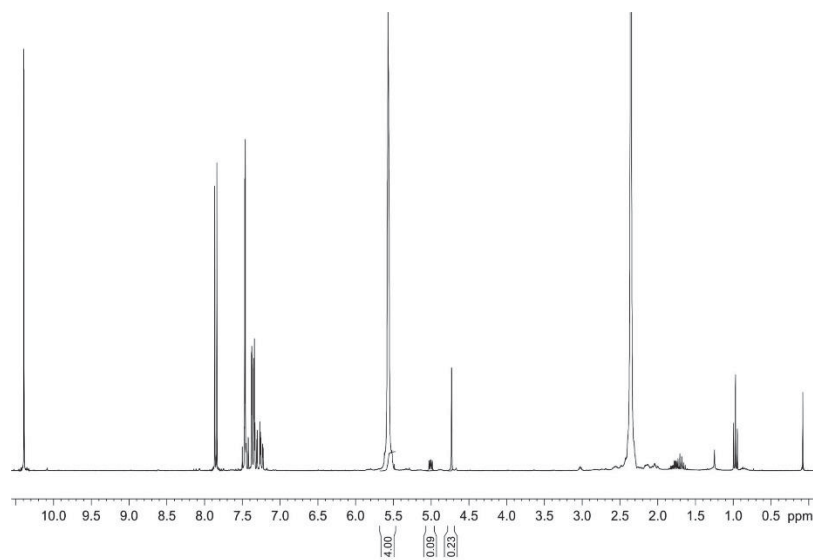


Figura 1.35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a 2,4-diclorobenzaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), (2,4-diclorofenil)methanol (23 %) y el producto **59b** (9 %).

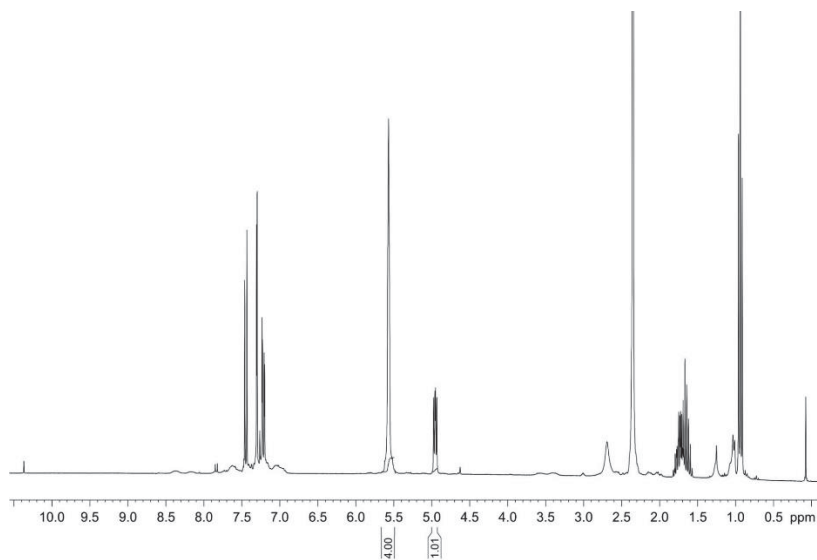


Figura 1.36. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a 2,4-diclorobenzaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD) y el producto **59b** (10.0 %).

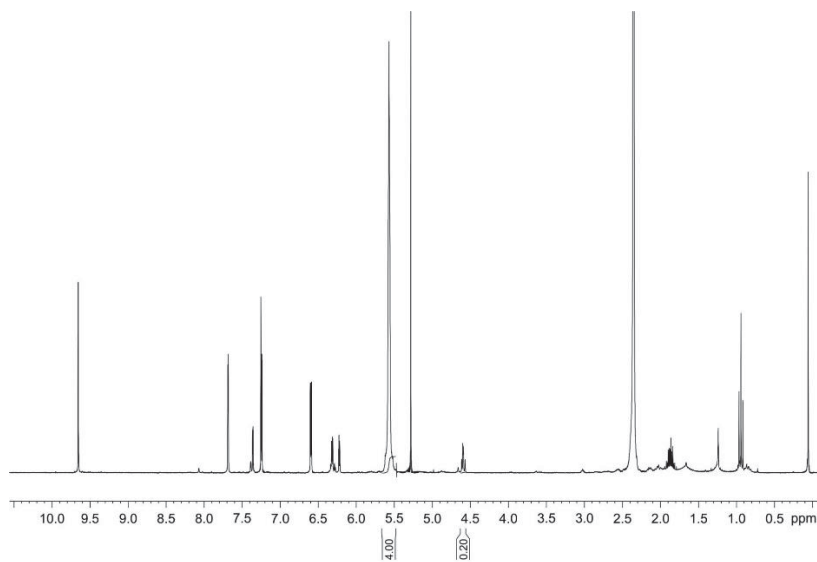


Figura 1.37. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a 2-furaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD) y el producto **59c** (20 %).

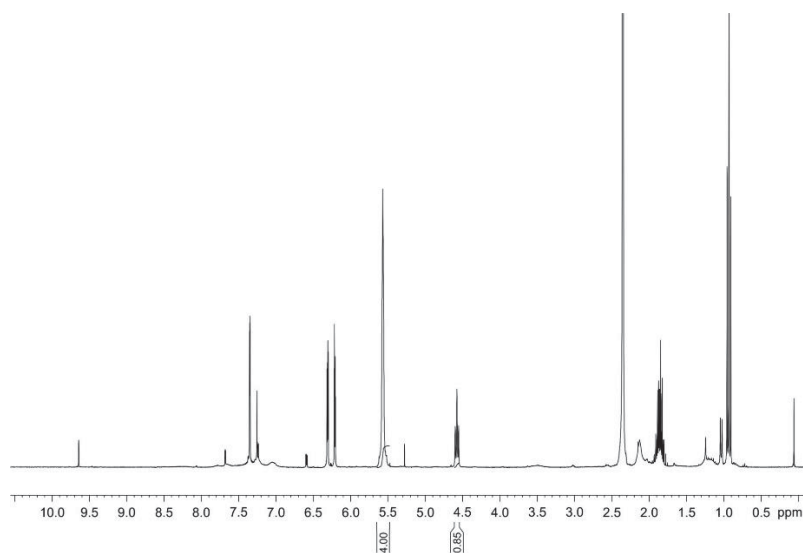


Figura 1.38. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a 2-furaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD) y el producto **59c** (85 %).

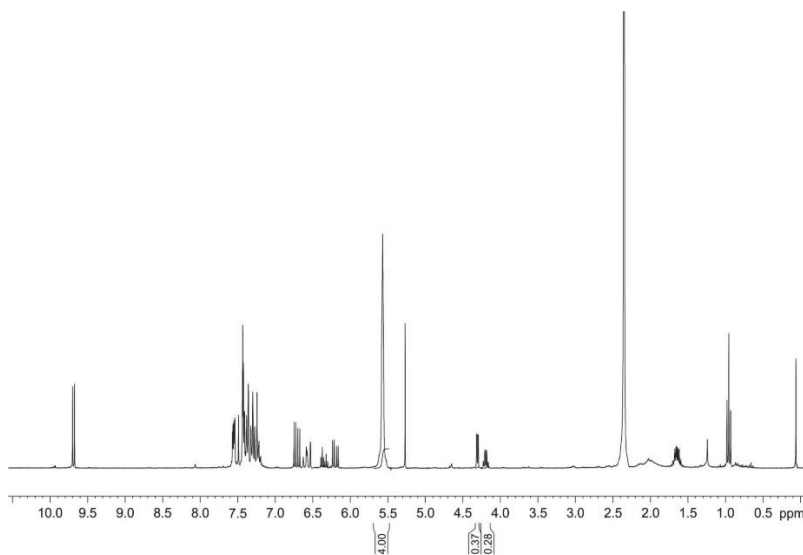


Figura 1.39. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a cinamaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), (*E*)-3-phenylprop-2-en-1-ol (37 %) y el producto **59d** (28 %).

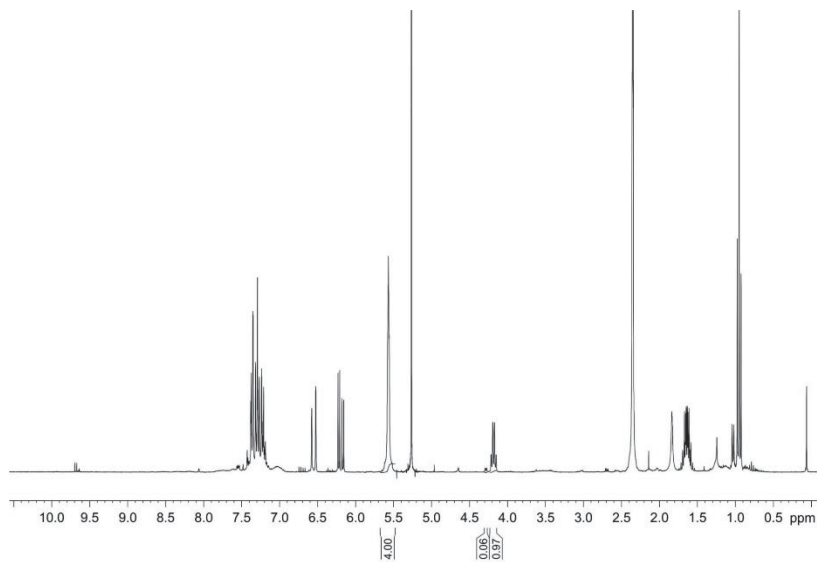


Figura 1.40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a cinamaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol (6 %) y el producto **59a** (97 %).

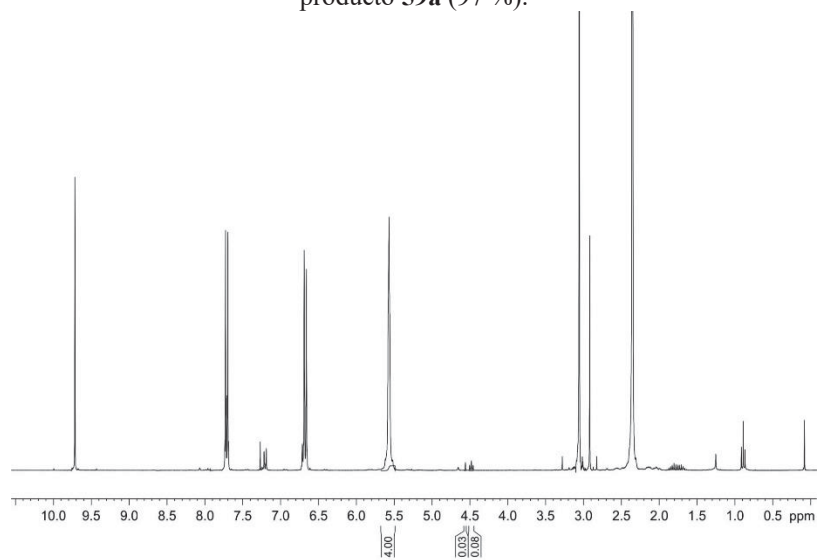


Figura 1.41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a 4-(dimetilamino)benzaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), (4-(dimetilamino)fenil)metanol (3 %) y el producto **59e** (8 %).

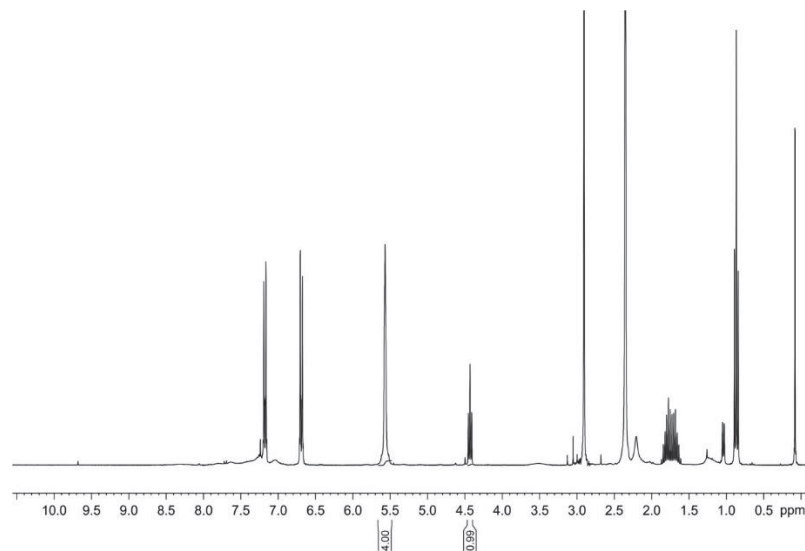


Figura 1.42. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a 4-(dimetilamino)benzaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD) y el producto **59e** (99 %).

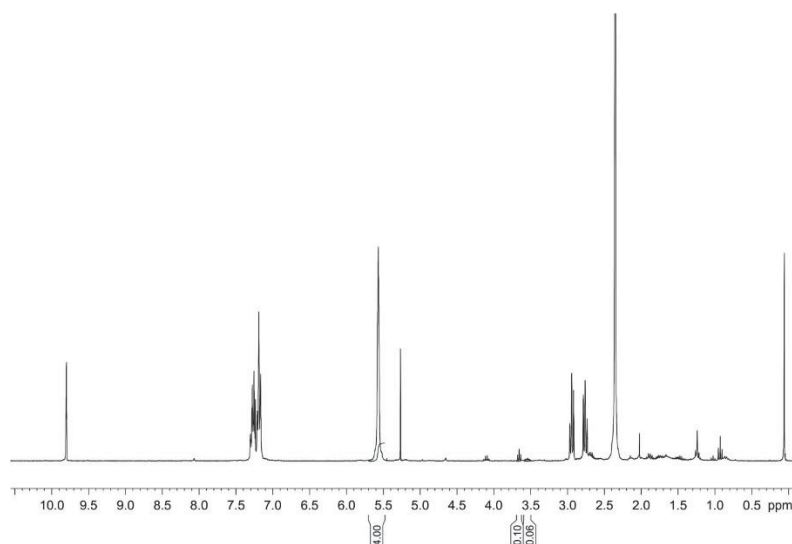


Figura 1.43. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a hidrocinaamaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 1.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), 3-fenilpropan-1-ol (10 %) y el producto **59f** (6 %).

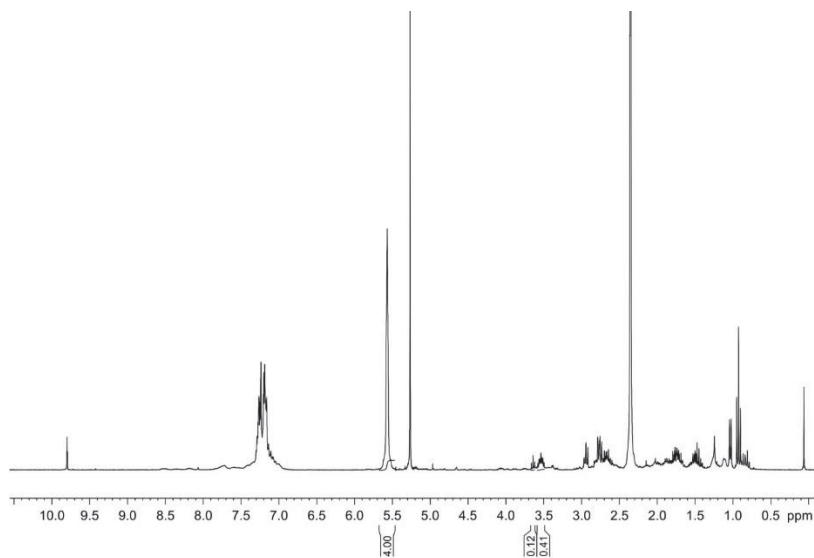


Figura 1.44. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a hidrocinamaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 4.5 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), 3-fenilpropan-1-ol (12 %) y el producto **59f** (41 %).

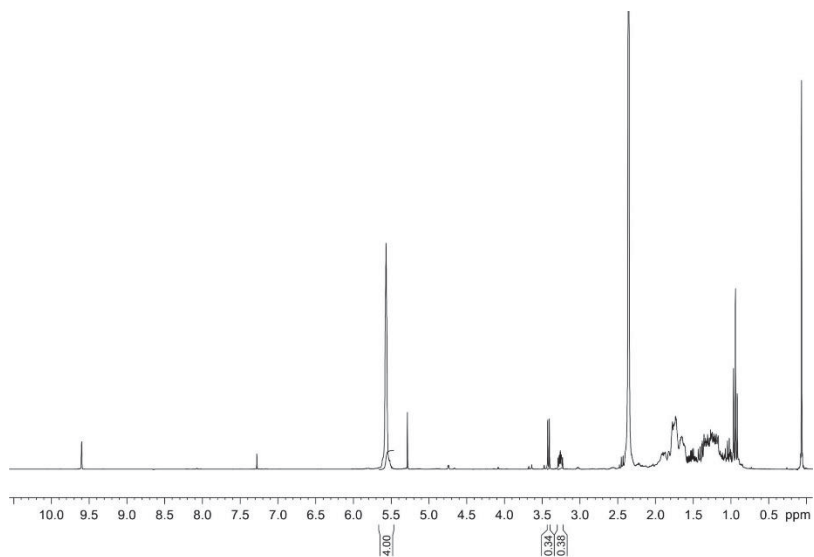


Figura 1.45. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et_2Zn a ciclohexil carboxaldehído en ausencia de ligando. Tiempo de reacción: 24 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), ciclohexilmetanol (34 %) y el producto **59g** (38 %).

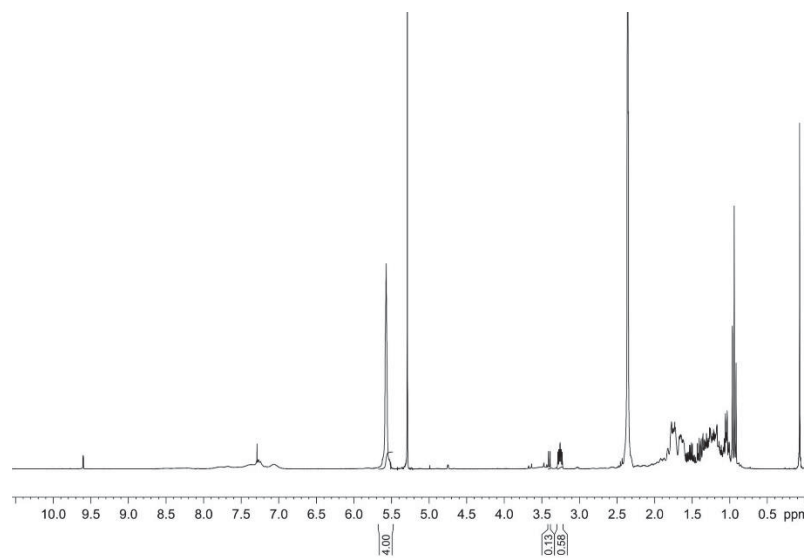


Figura 1.46. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) del crudo de reacción de la adición del Et₂Zn a ciclohexil carboxaldehído en presencia del ligando **46a** (10 mol%). Tiempo de reacción: 24 horas. Las integrales mostradas corresponden con el estándar interno (COD), ciclohexilmetanol (13 %) y el producto **59g** (58 %).

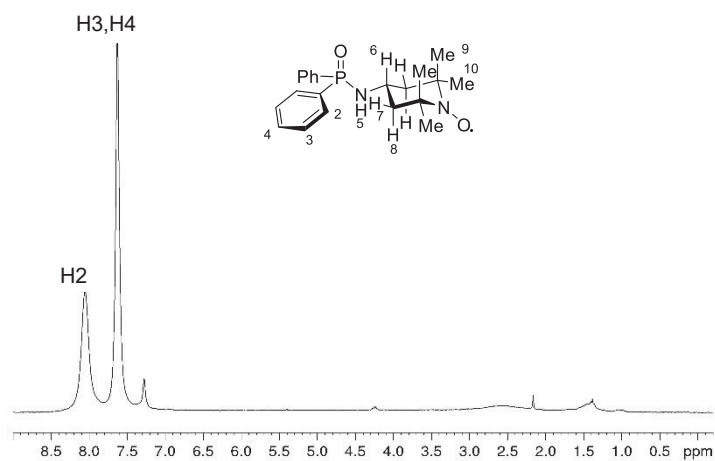


Figura 1.47. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical 65.

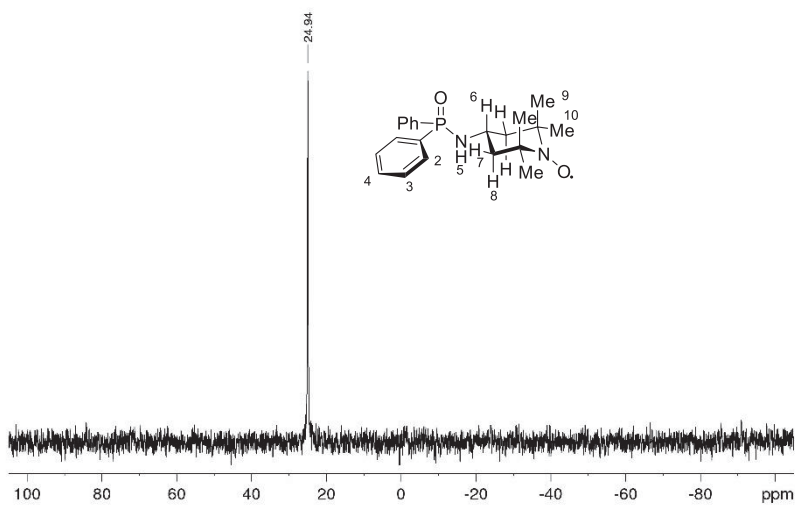


Figura 1.48. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) del radical 65.

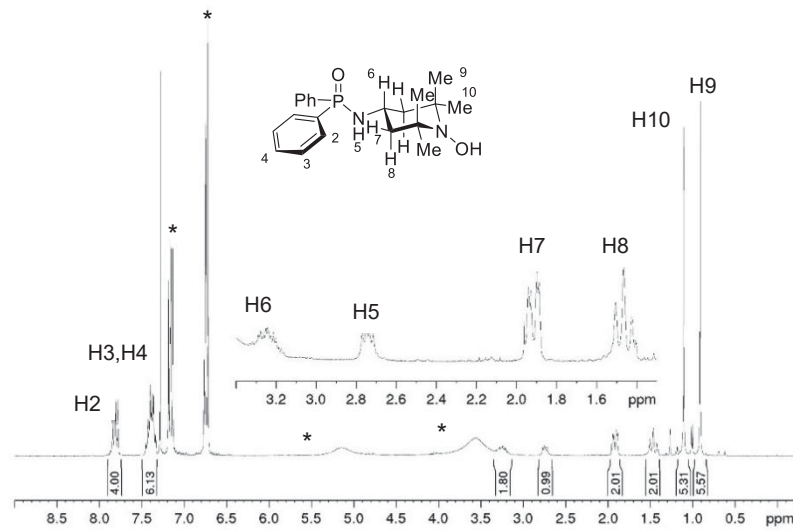


Figura 1.49. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical **65** reducido con fenilhidracina. Las señales etiquetadas con un asterisco pertenecen a la fenilhidracina.

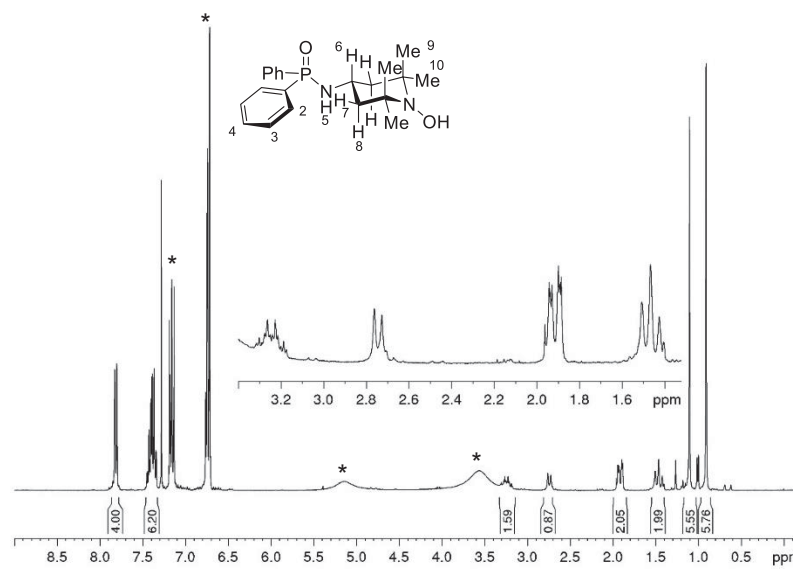


Figura 1.50. Espectro de RMN de $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical **65** reducido con fenilhidracina. Las señales etiquetadas con un asterisco pertenecen a la fenilhidracina.

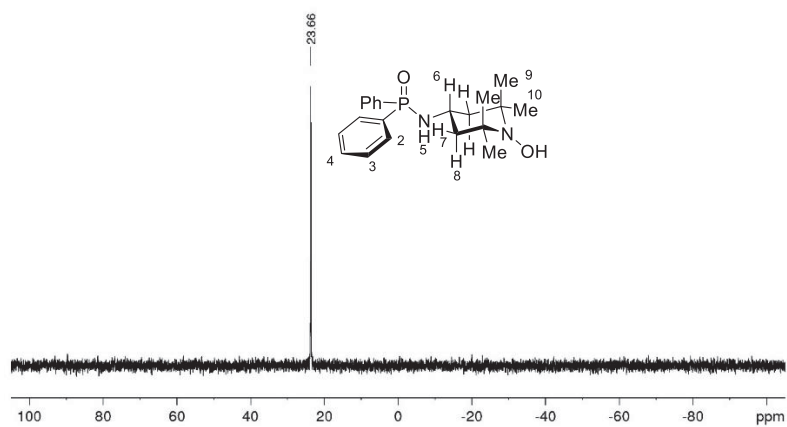


Figura 1.51. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) del radical **66** reducido con fenilhidracina.

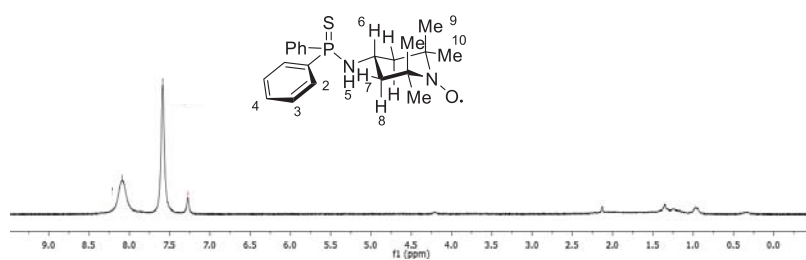


Figura 1.52. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical **66**.

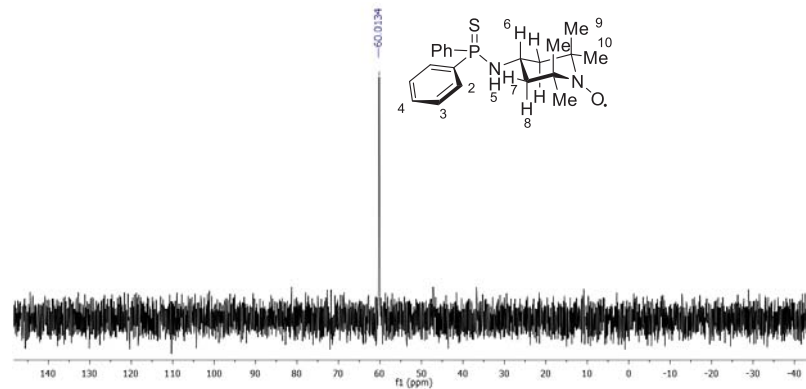


Figura 1.53. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) del radical 66.

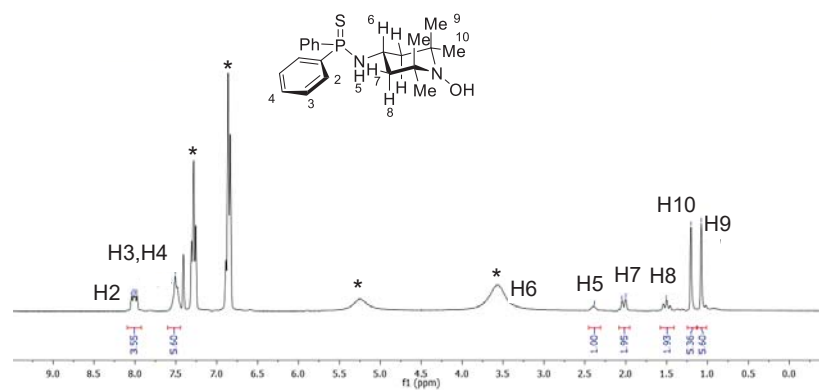


Figura 1.54. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical 66 reducido con fenilhidracina. Las señales etiquetadas con un asterisco pertenecen a la fenilhidracina.

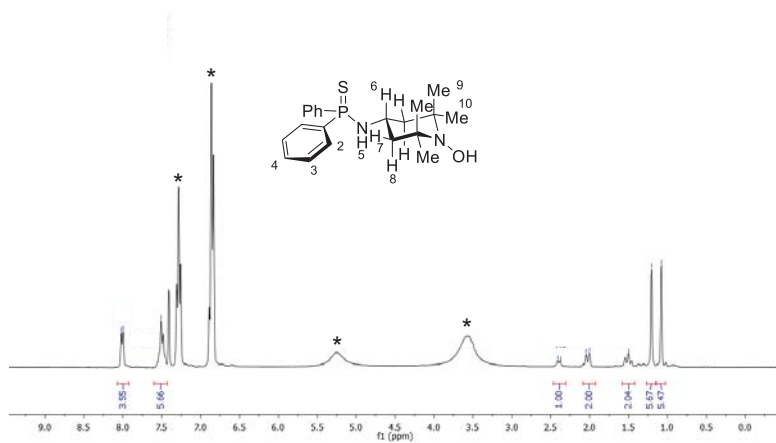


Figura 1.55. Espectro de RMN de $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical **66** reducido con fenilhidracina. Las señales etiquetadas con un asterisco pertenecen a la fenilhidracina.

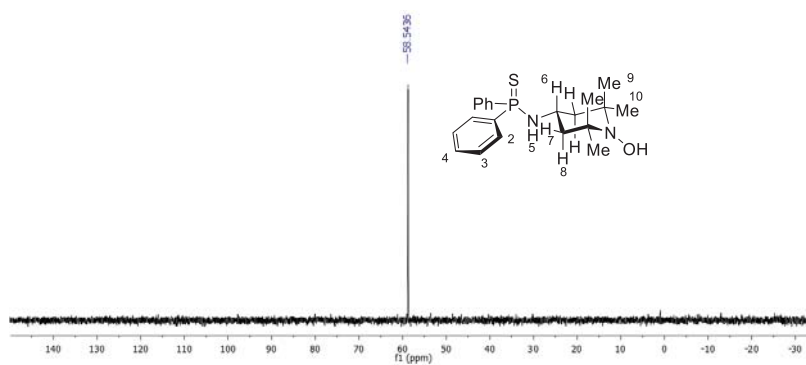


Figura 1.56. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) del radical **66** reducido con fenilhidracina.

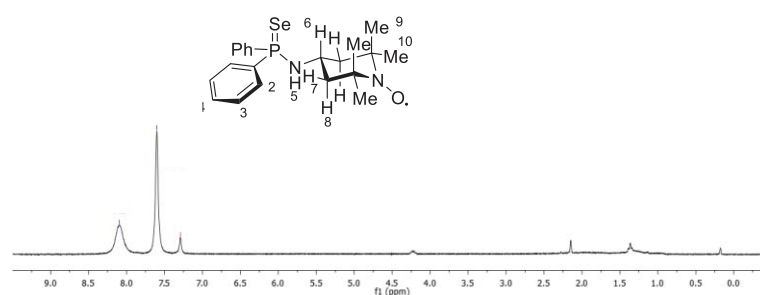


Figura 1.57. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300.13 MHz) del radical 67.

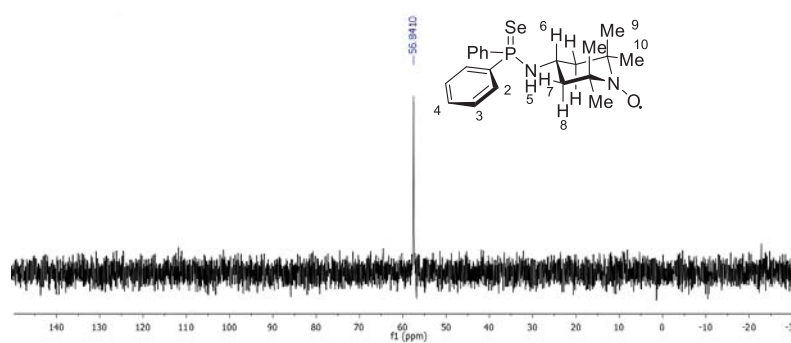


Figura 1.58. Espectro de RMN de ³¹P (CDCl₃, 121.49 MHz) del radical 67.

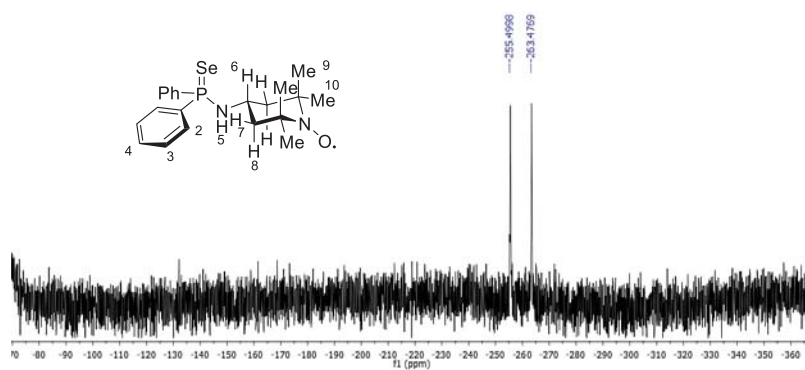


Figura 1.59. Espectro de RMN de ^{77}Se (CDCl_3 , 95.38 MHz) del radical 67.

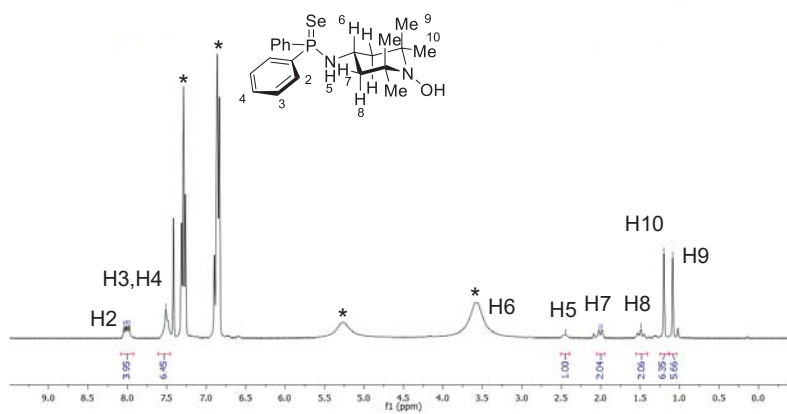


Figura 1.60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical 67 reducido con fenilhidracina. Las señales etiquetadas con un asterisco pertenecen a la fenilhidracina.

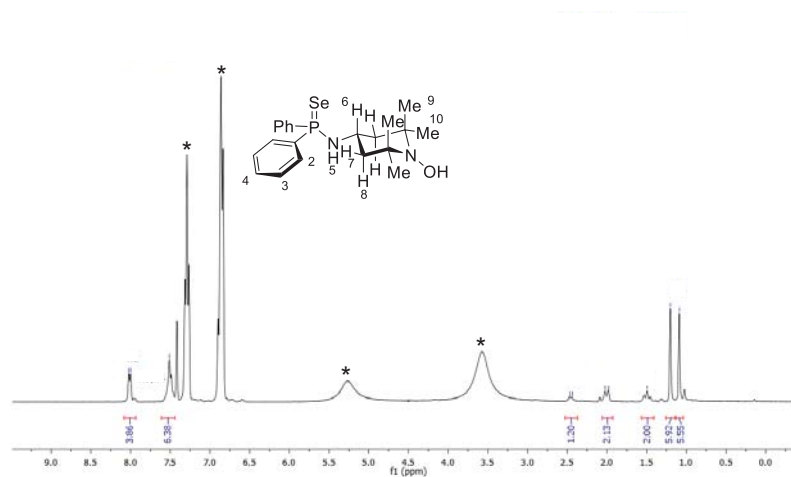


Figura 1.61. Espectro de RMN de $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz) del radical **67** reducido con fenilhidracina. Las señales etiquetadas con un asterisco pertenecen a la fenilhidracina.

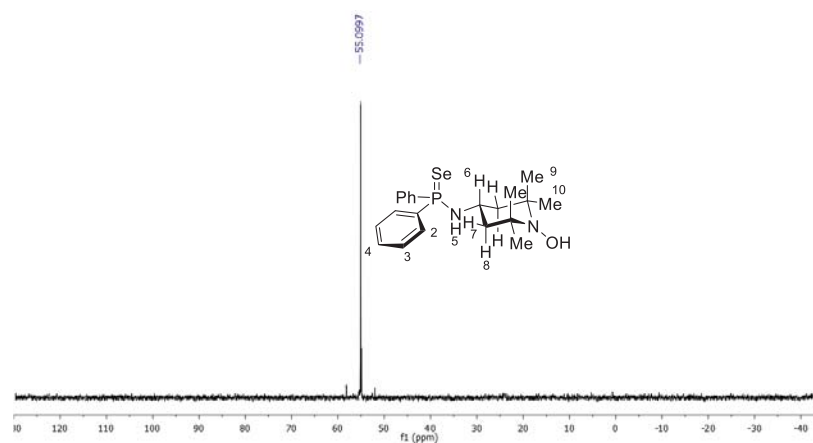
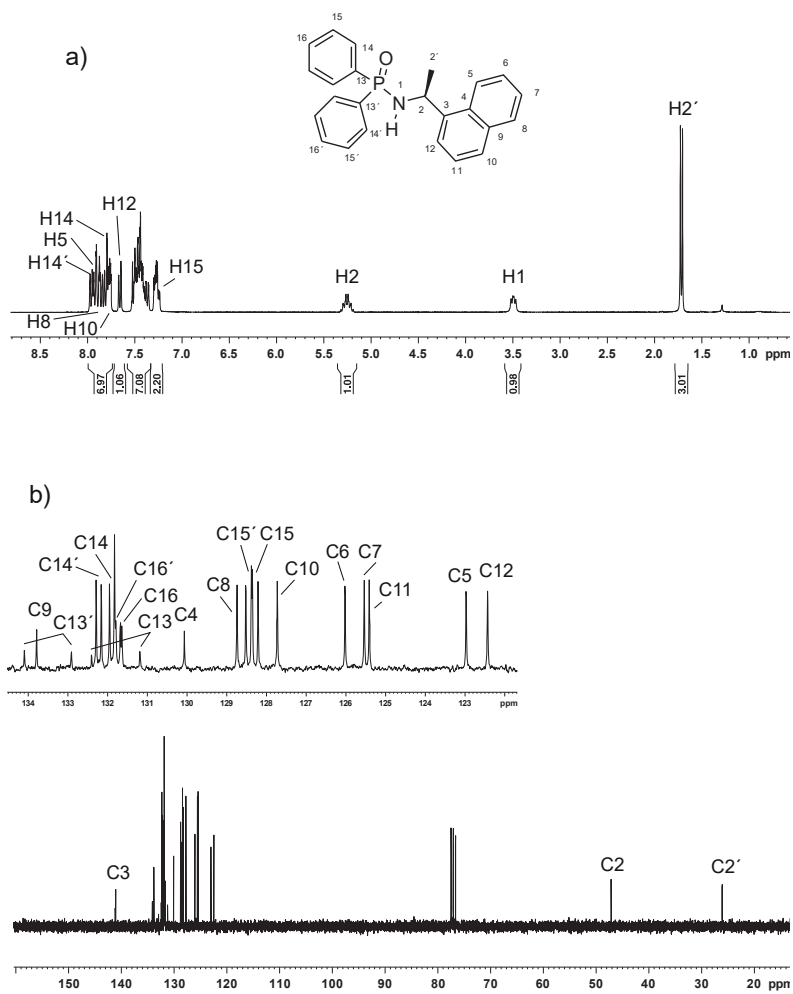


Figura 1.62. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 121.49 MHz) del radical **67** reducido con fenilhidracina.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN.



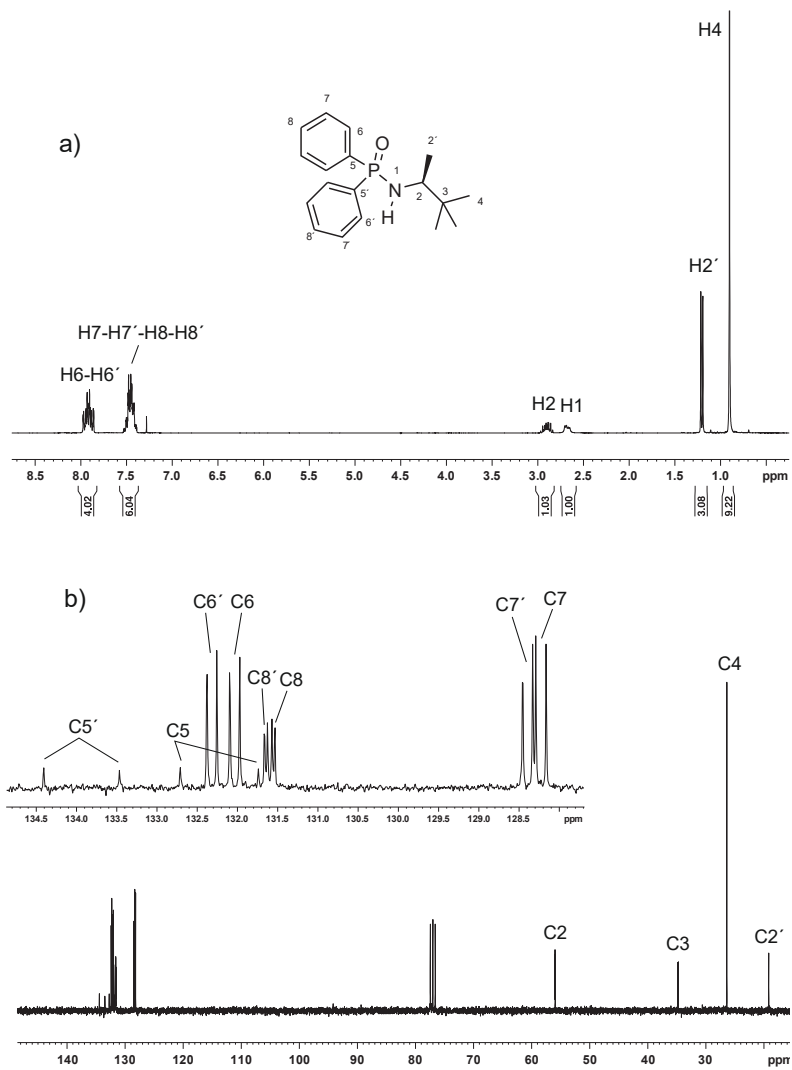


Figura 1.64. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl₃, 125.76 MHz) del compuesto **108d**.

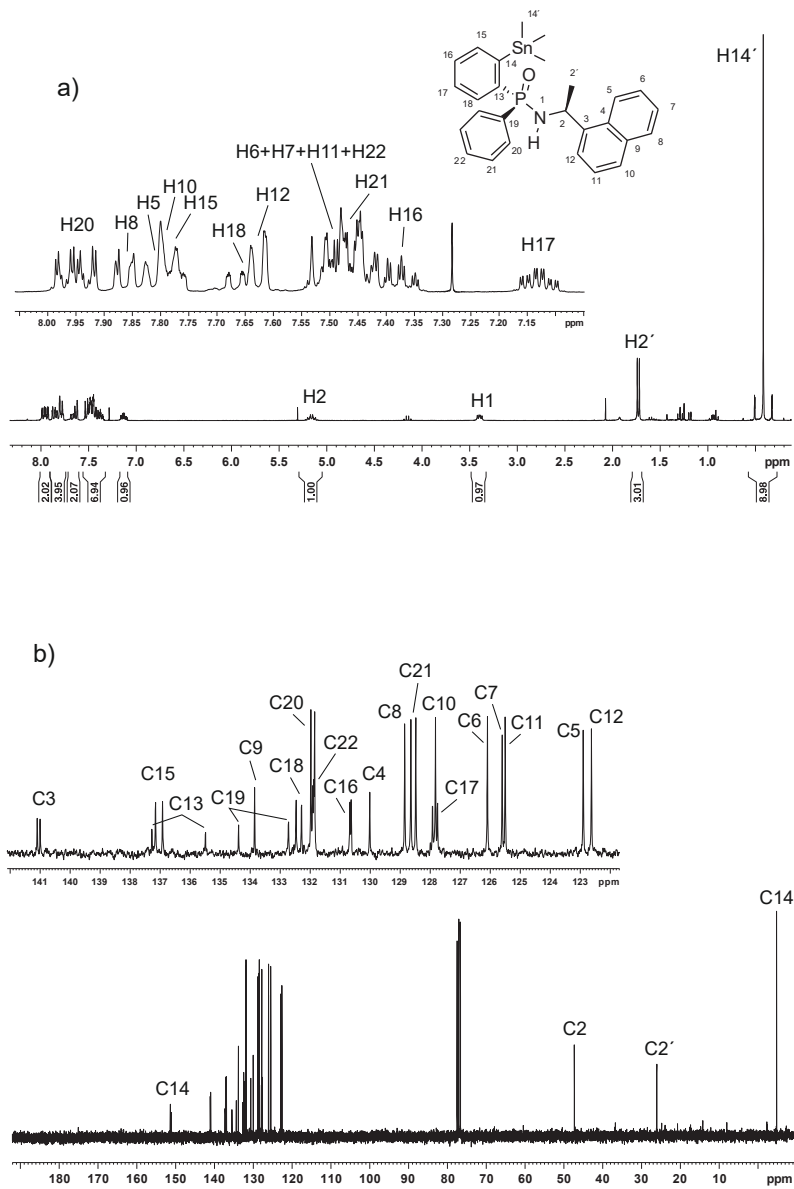


Figura 1.65. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto 111 ó 111'.

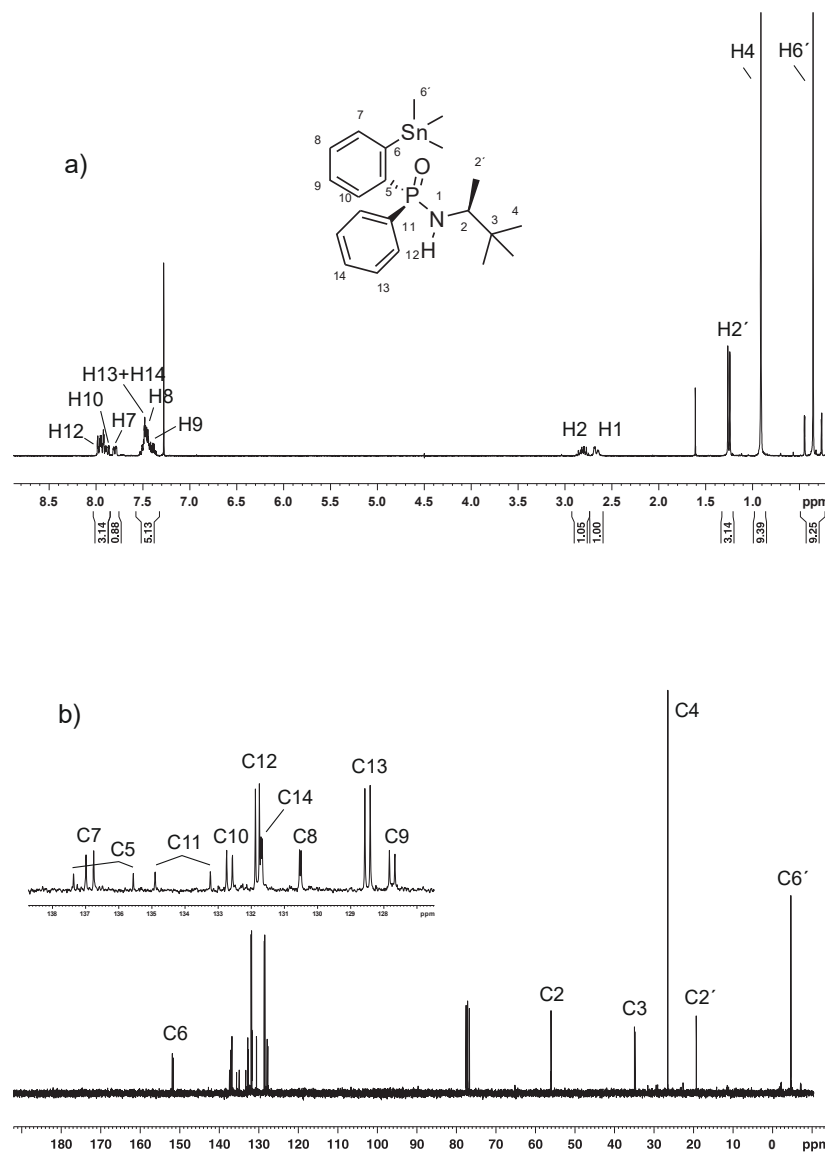


Figura 1.66. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **112**.

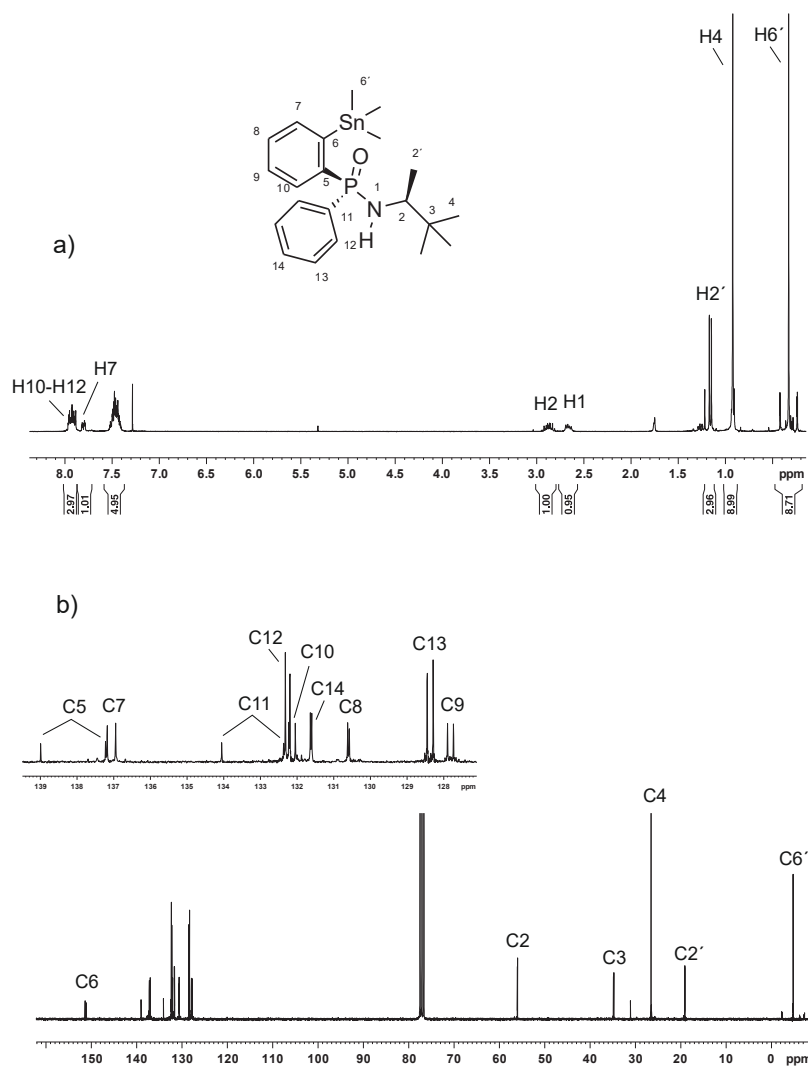


Figura 1.67. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **112'**.

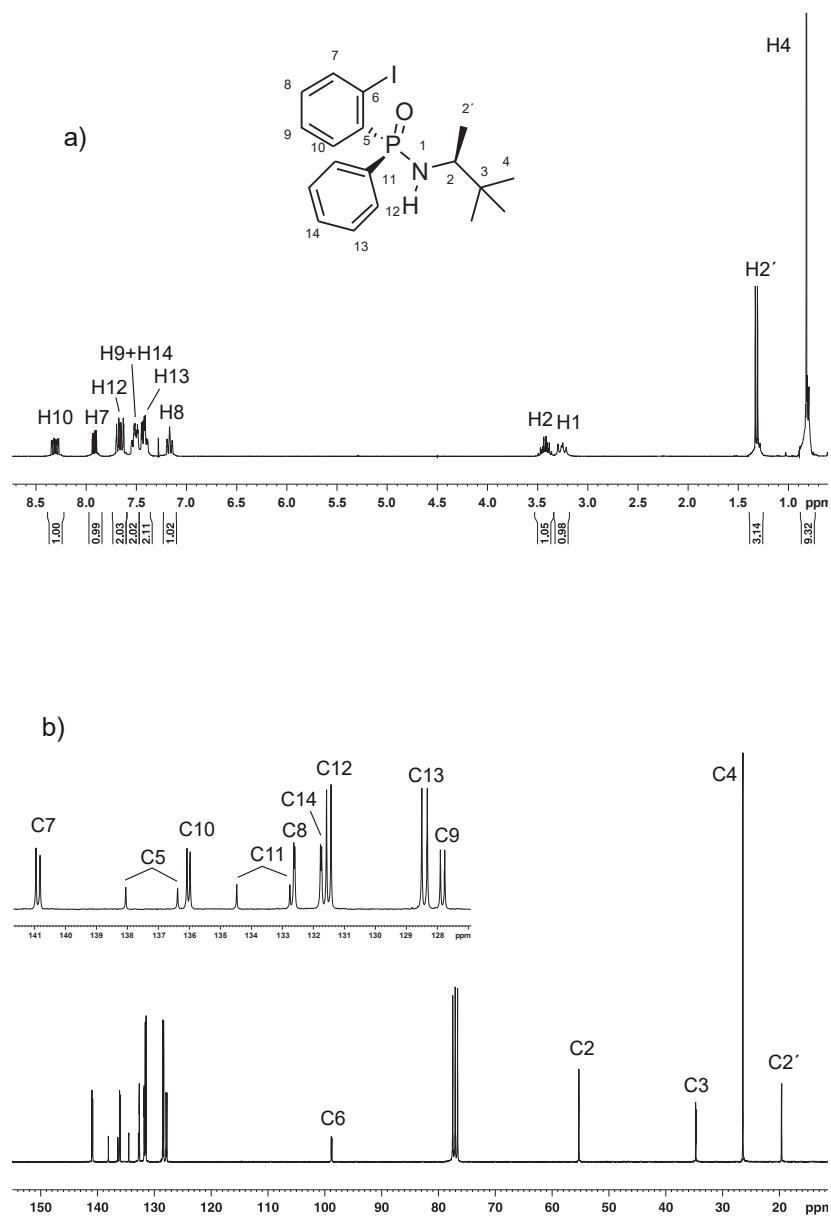


Figura 1.68. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **113**.

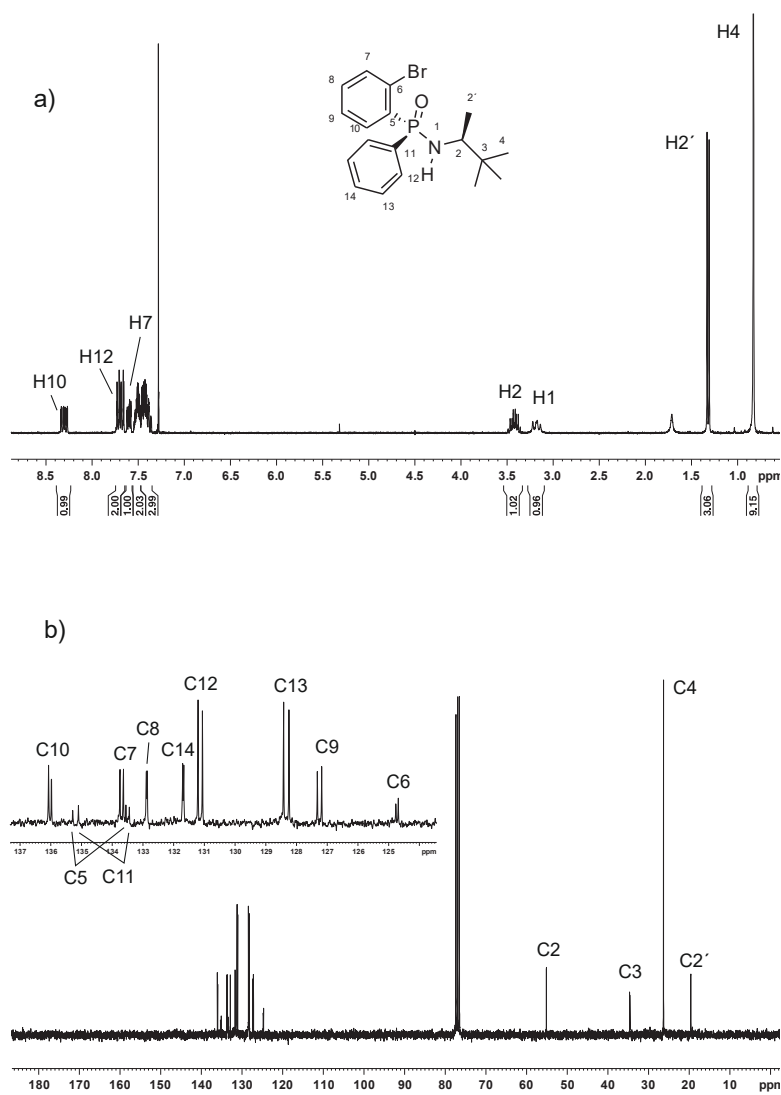


Figura 1.69. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl₃, 125.76 MHz) del compuesto **114**.

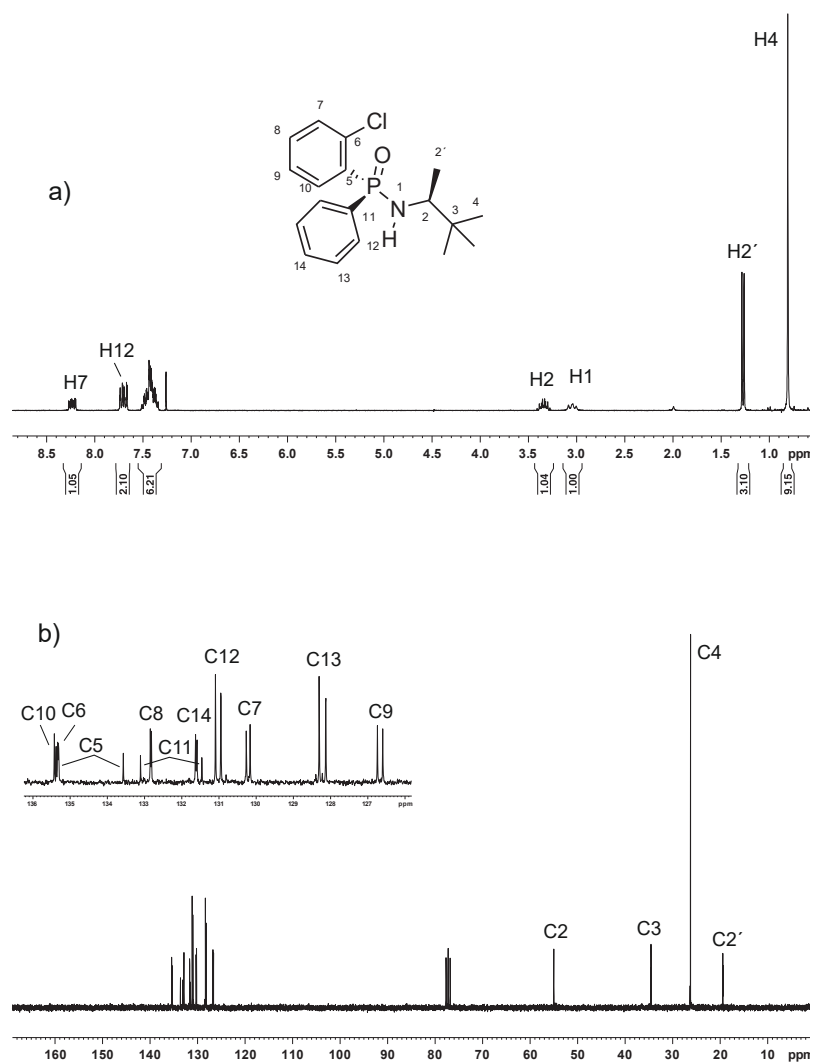
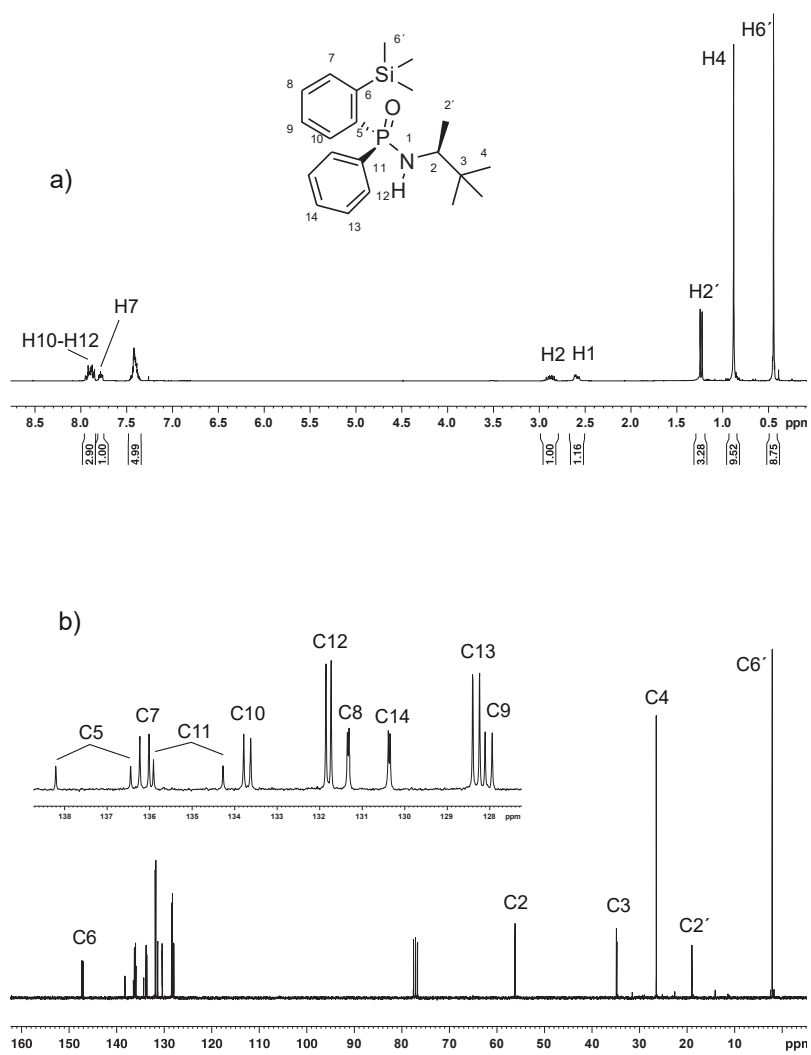


Figura 1.70. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl₃, 125.76 MHz) del compuesto **115**.



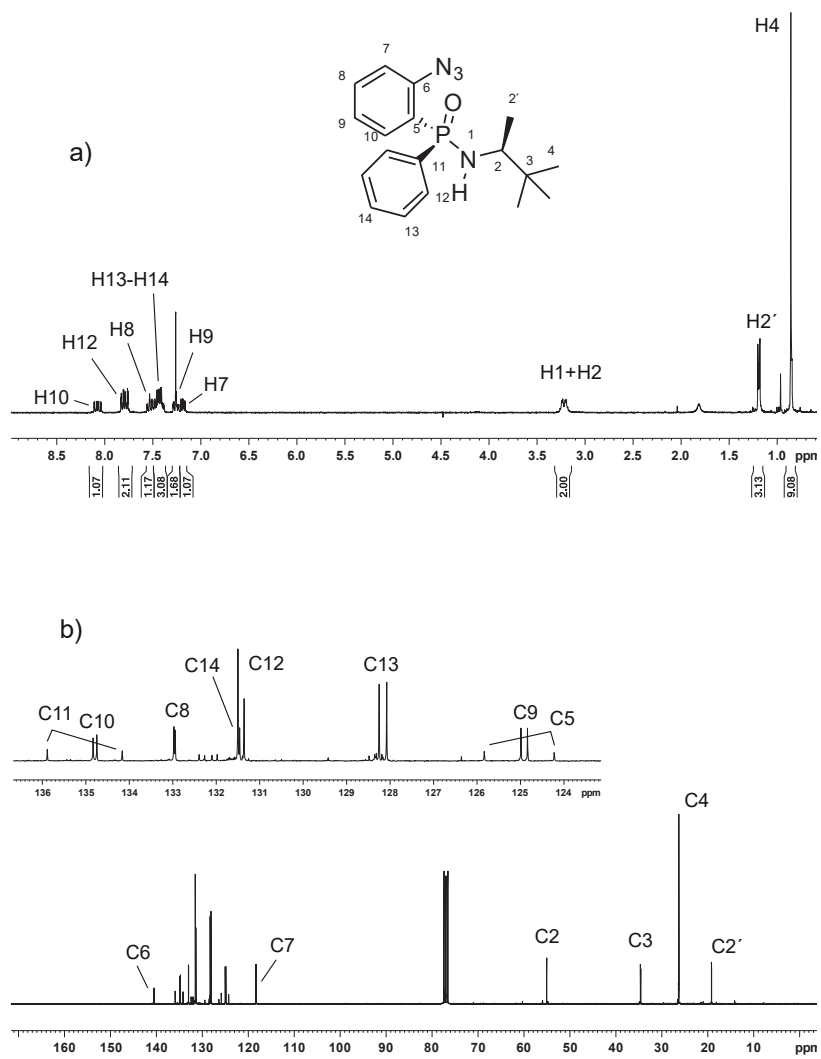


Figura 1.72. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl₃, 125.76 MHz) del compuesto 117.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN.

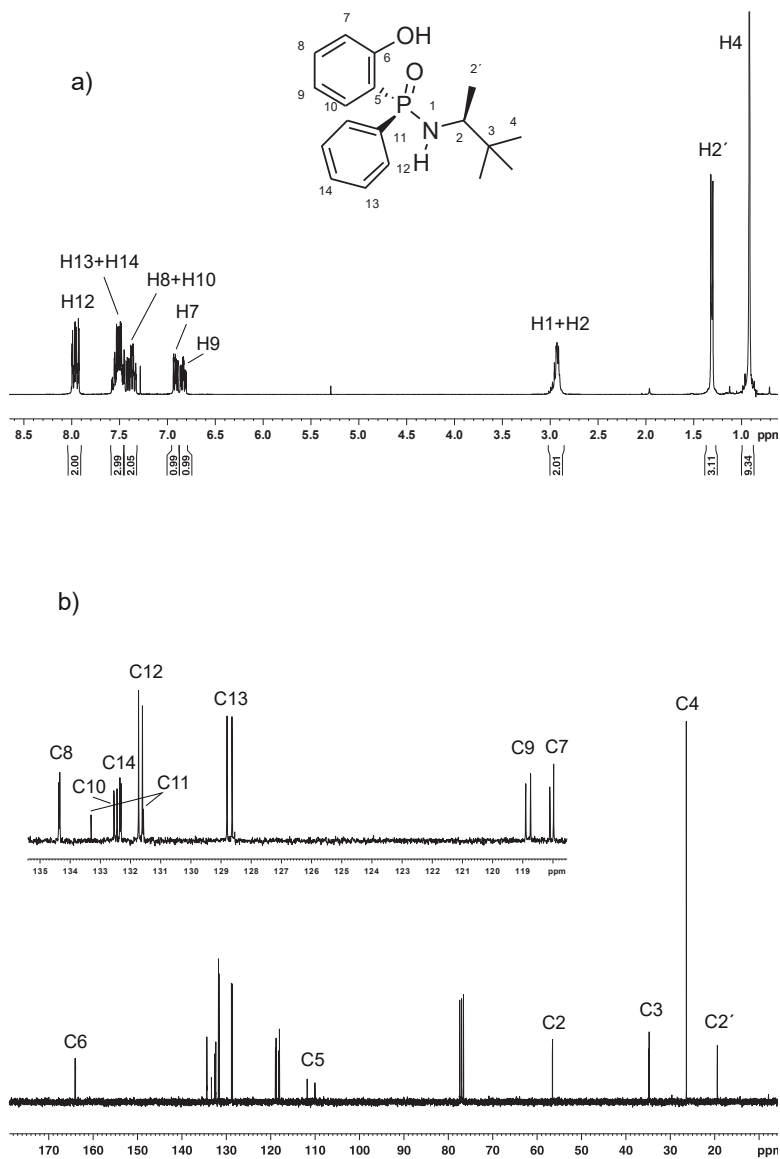


Figura 1.73. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **118**.

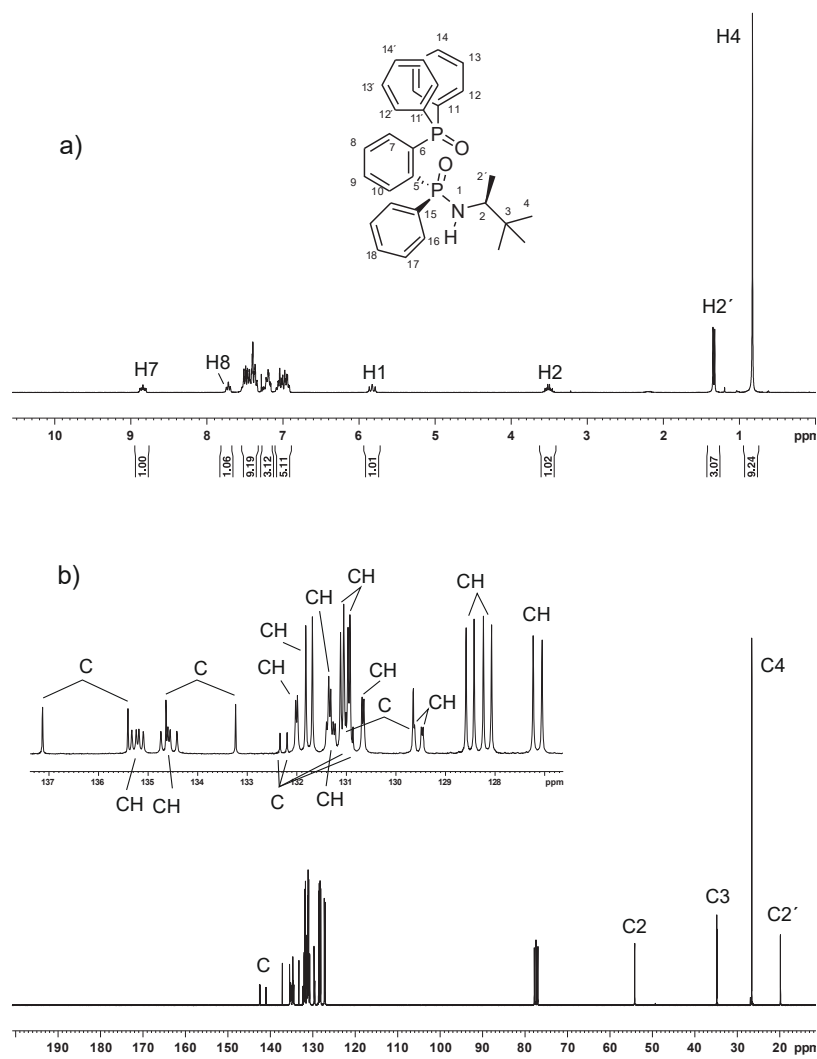


Figura 1.74. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **119**.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN.

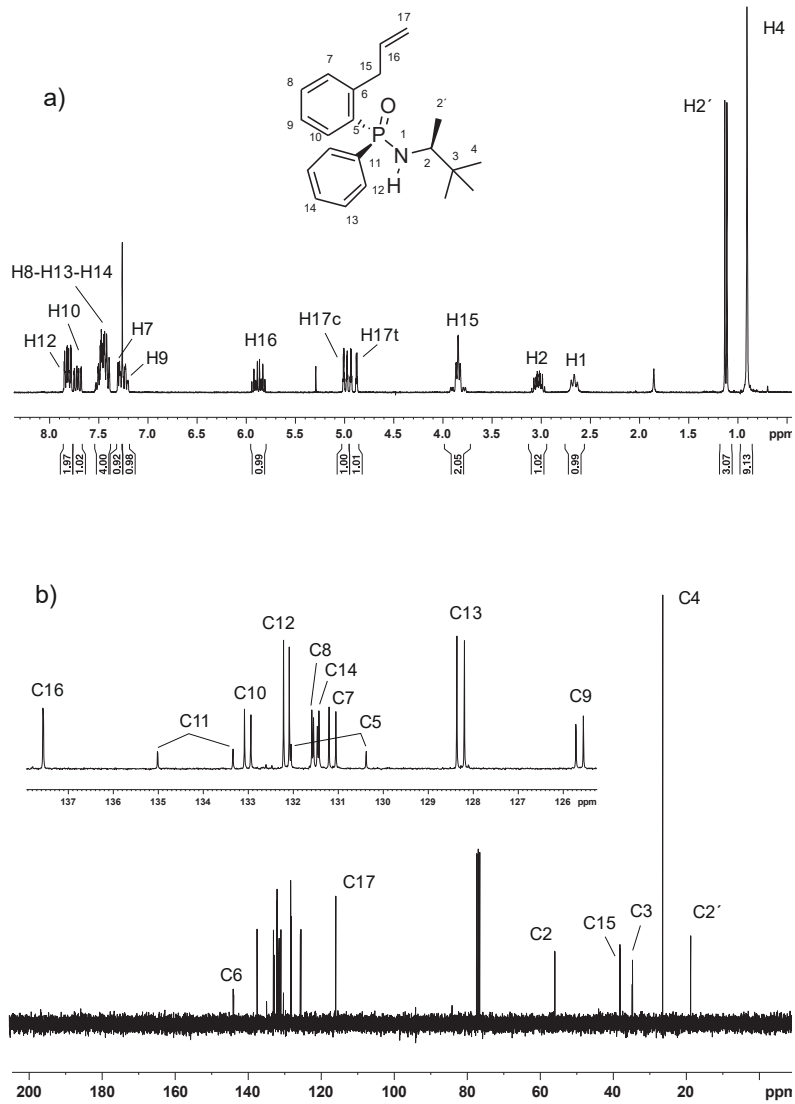


Figura 1.75. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **120**.

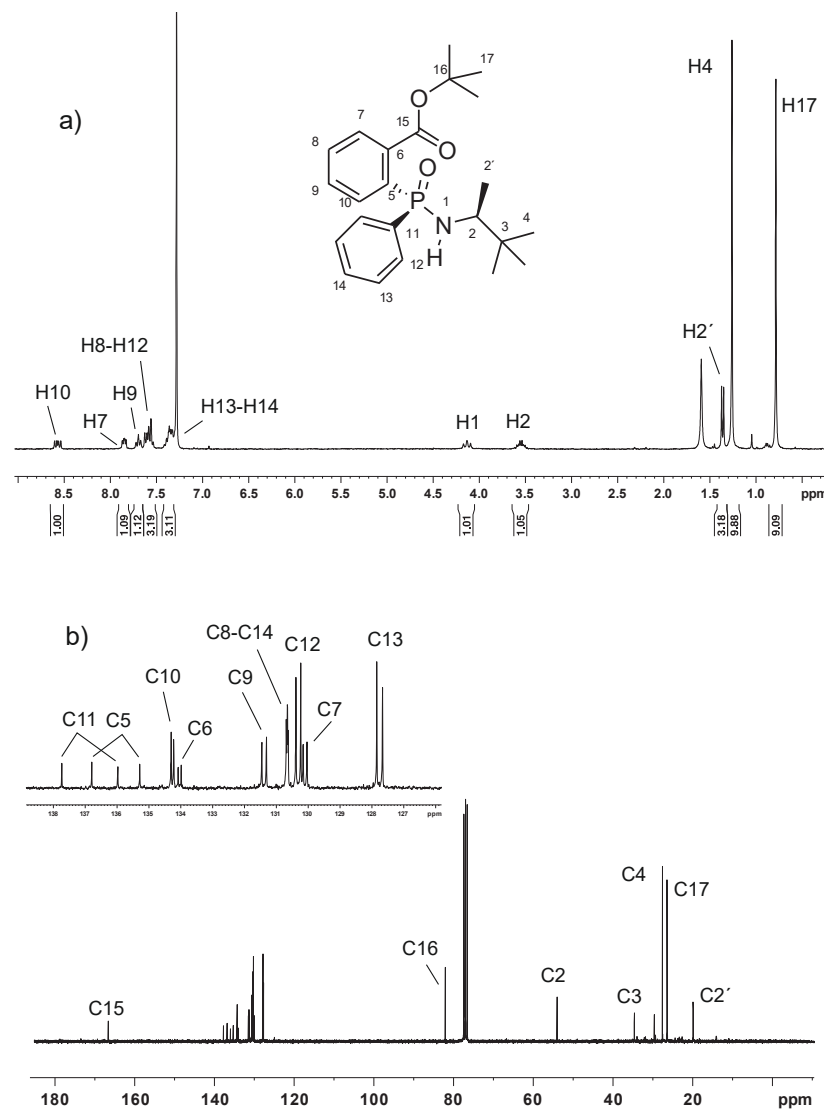


Figura 1.76. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl₃, 125.76 MHz) del compuesto 121.

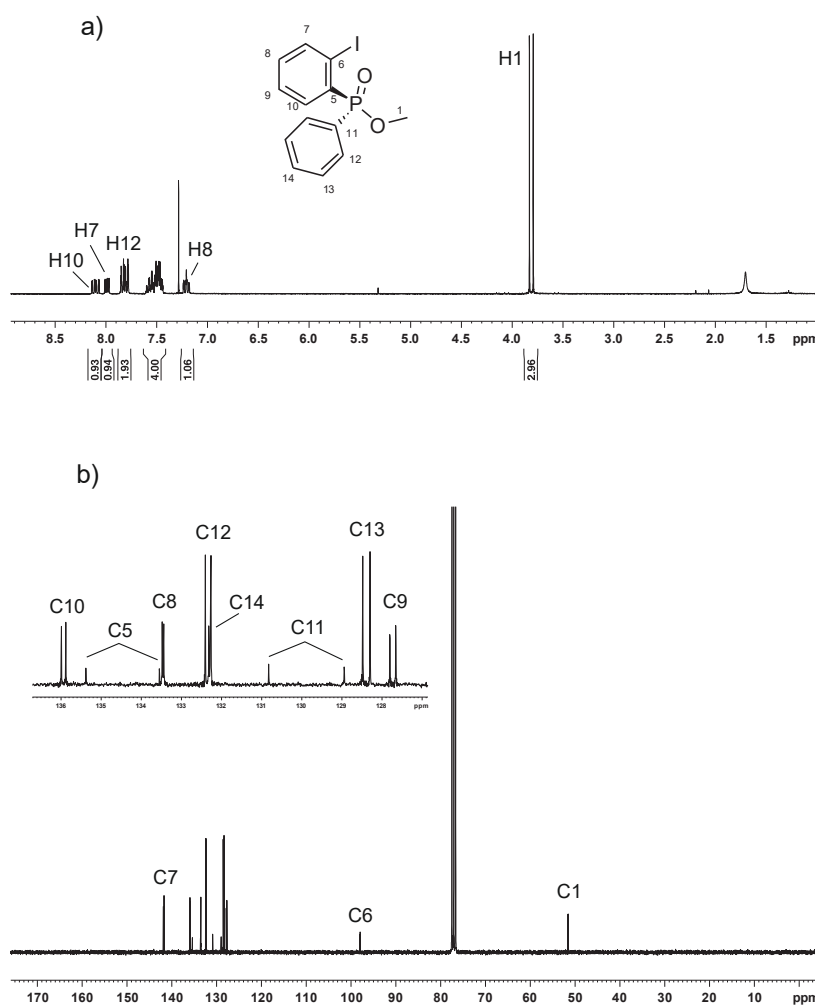


Figura 1.77. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl₃, 125.76 MHz) del compuesto **122**.

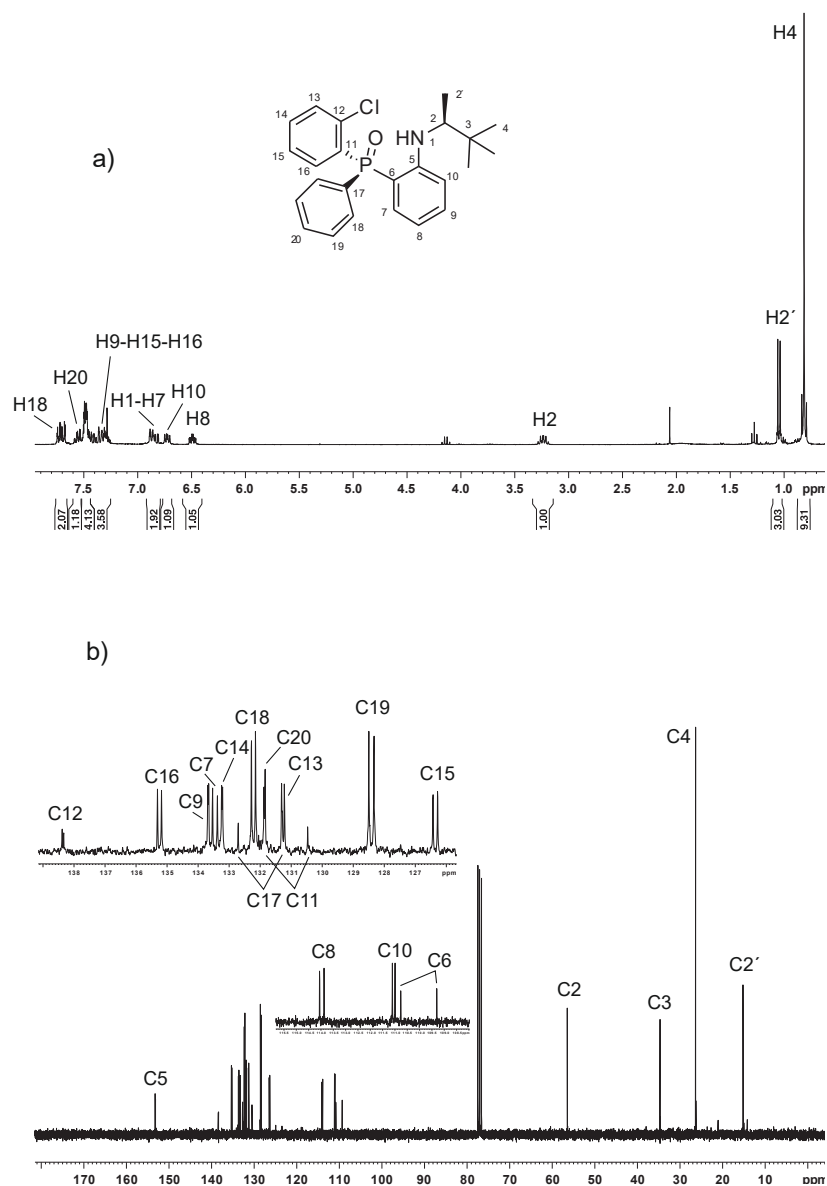


Figura 1.78. Espectros de RMN de (a) ^1H (CDCl_3 , 500.13 MHz) y (b) ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 MHz) del compuesto **125**.

Anexo 1: Colección de espectros de RMN.

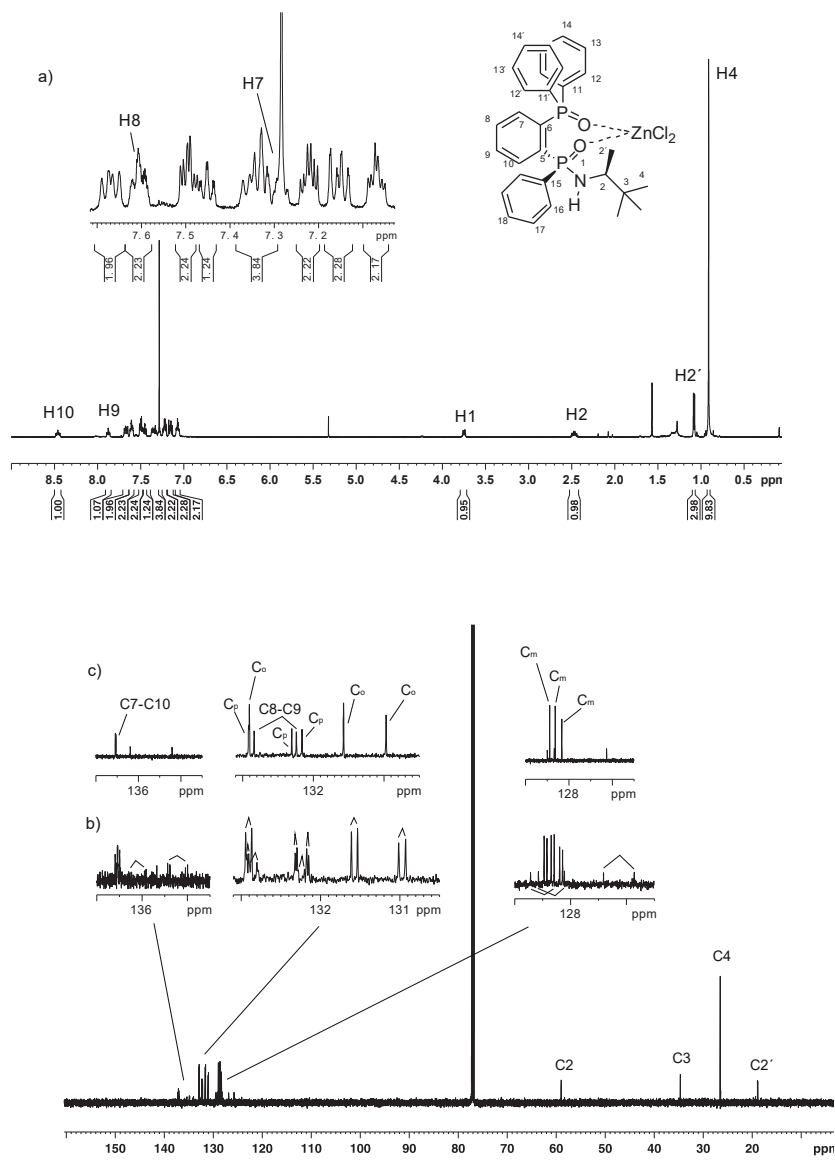


Figura 1.79. Espectros de RMN de (a) ¹H (CDCl₃, 500.13 MHz) y (b) ¹³C (CDCl₃, 125.76 MHz) del complejo 126.

Anexo 2: Publicaciones que avalan esta Tesis Doctoral

La mayoría de los resultados recogidos en esta Tesis Doctoral han sido publicados en revistas de investigación internacionales en los siguientes artículos:

- **Synthetic, structural, NMR and catalytic studies of phosphinic amide-phosphoryl chalcogenides (chalcogen = O, S, Se) as mixed-donor bidentate ligands in zinc chemistry.** M.A. del Águila-Sánchez, N.M. Santos-Bastos, M.C. Ramalho-Freitas, J. García López, M. Costa De Souza, J.A.L. Camargos-Resende, M. Casimiro, G. Alves-Romeiro, M.J. Iglesias, F. López Ortiz. *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 14079–14091.
- **Synthesis, crystal structures and magnetic behaviour of four coordination compounds constructed with a phosphinic amide-TEMPO radical and [M(hfac)₂] (M = Cu^{II}, Co^{II} and Mn^{II}).** S.G. Reis, M.A. del Águila-Sánchez, G.P. Guedes, G.B. Ferreira, M.A. Novak, N.L. Speziali, F. López-Ortiz, M.G.F. Vaz. *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 14889–14901.
- **Synthesis of P-stereogenic diarylphosphinic amides by directed lithiation: Transformation into tertiary phosphine oxides via methanolysis, aryne chemistry and complexation behaviour toward zinc(II).** M.A. del Águila-Sánchez, Y. Navarro, J. García López, G.P. Guedes, F. López Ortiz. *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 2008–2022.
- **Binuclear lanthanide-radical complexes featuring two centers with different magnetic and luminescence properties.** S.G. Reis, M. Briganti, S. Soriano, G.P. Guedes, S. Calancea, C. Tiseanu, M.A. Novak, M.A. del Águila-Sánchez, F. Totti, F. Lopez-Ortiz, M. Andruh, M.G.F. Vaz. *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 11676–11684.

- **Novel *P,P*-diphenylphosphinic amide-TEMPO radicals family: Synthesis, crystal structures, spectroscopic characterization, magnetic properties and DFT calculations.** S.G. Reis, M.A. del Águila-Sánchez, G.P. Guedes, Y. Navarro, A. R. Allão Cassaro, G.B. Ferreira, S. Calancea, F. López-Ortiz, M.G.F. Vaz. *Polyhedron*, 2018, **144**, 166–175.