

CONSTRUCCIÓN DE MOLÉCULAS QUIRALES: ALQUILACIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA

Alonso Rosas-Hernández y Erika Martin

Depto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, UNAM. Av. Universidad 3000,
Cd. Universitaria, México D.F., 04510, México. E-mail: erikam@unam.mx

RESUMEN

Una de las estrategias más poderosas para la formación de moléculas quirales complejas es la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio. Esta reacción ha sido ampliamente estudiada con una gran variedad de sustratos y nucleófilos en diferentes condiciones de reacción, y ha promovido la síntesis de nuevos ligandos quirales para ser evaluados como inductores asimétricos. A pesar de que se conoce el mecanismo por el que opera, así como los equilibrios en que están involucradas las especies activas, el desempeño del sistema catalítico depende de la modulación de factores tales como: tipo de sustrato, naturaleza del nucleófilo, medio de reacción, precursor catalítico y tipo de ligante.

Palabras Clave: Alquilación alílica, catálisis asimétrica, compuestos quirales, paladio.

ABSTRACT

One of most powerful approaches for the formation of complex chiral molecules is the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. This reaction has been broadly studied with a great variety of substrates and nucleophiles under different reaction conditions and it has promoted the synthesis of new chiral ligands to be evaluated as asymmetric inductors. Although the mechanisms as well as the active species equilibria are known, the performance of the catalytic system depends on the fine tuning of factors such as: substrate type, nucleophile nature, reaction medium, catalytic precursor and ligand type.

Key Words: Allylic alkylation, asymmetric catalysis, chiral compounds, palladium.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel importante en síntesis orgánica, ya que permiten obtener de manera fácil, selectiva, costeable y ambientalmente amigable, una gran variedad de productos orgánicos.¹ Dentro de ellas, las transformaciones que implican la formación de enlaces C-C han sido especialmente útiles en la construcción de moléculas complejas de interés biológico e industrial como son las reacciones Mizoroki-Heck, Stille, Suzuki-Miyaura, Sonogashira-Hagihara y Negishi.^{2,3}

La reacción de alquilación alílica asimétrica, que también conduce a la formación de enlaces C-C, es una de las rutas más versátiles para preparar compuestos ópticamente activos.^{4,5} A diferencia

de las reacciones de acoplamiento, se puede acceder a la formación de centros estereogénicos controlando el ataque de un anión alílico (nucleófilo), a un sustrato alílico coordinado a un centro metálico. El desarrollo de esta reacción asimétrica ha encontrado diversas aplicaciones, tales como la síntesis de hidroxilactonas⁶ (importantes bloques de construcción quiral), en la preparación de metallocenos asimétricos,⁷ en síntesis total de productos naturales,⁸ en la ruta sintética de agentes antivirales, como la asitermicina y (-)-carbovir,⁹ en la obtención de ácidos arilpropiónicos¹⁰ y en la síntesis asimétrica de nucleósidos,¹¹ entre otros.

En esta revisión, los autores pretendemos proporcionar un panorama general de la reacción, abordando desde aspectos fundamentales y mecanísticos, hasta la descripción de los sistemas catalíticos y las condiciones más eficientes que pueden ser empleadas en la alquilación alílica asimétrica catalizada por metales de transición.

ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA REACCIÓN

La reacción de alquilación alílica asimétrica puede ser catalizada por diferentes metales de transición, aunque los compuestos de Pd han demostrado ser los más eficientes para este tipo de transformaciones. Además, esta reacción puede ser empleada con una gran variedad de nucleófilos, grupos salientes y sustratos. La reacción modelo con la cual se evalúan la mayoría de los nuevos sistemas catalíticos es la alquilación de *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **1** con dimetilmalonato **2** para generar el producto **3**, en las condiciones básicas de Trost (Esquema 1).

Aunque el sustrato **1** es el más comúnmente empleado para evaluar nuevos ligantes, sistemas catalíticos o condiciones de reacción, también se han utilizado sustratos como el 1,3-dimetil, 1,3-dietil y 1,3-diisopropil alilo.⁴ Además, se han usado 1-metil y 1-fenil propenilos, derivados del alcohol crotilico y cinámico respectivamente, para evaluar la regioselectividad de la reacción o acetatos alílicos cíclicos, para estudiar efectos estéricos en las especies catalíticas.¹² Como se discutirá en el mecanismo, los sistemas alílicos coordinados al metal se generan de propenil derivados con un buen grupo saliente en la posición alílica. Aunque el grupo acetoxi es el más ampliamente utilizado, otros grupos como carbonatos, halogenuros y *O*-sililderivados han sido utilizados como grupos salientes con menor éxito. Para aplicaciones específicas, cualquier alcohol alílico puede ser alquilado, convirtiendo previamente el hidroxilo en un grupo acetoxi para favorecer su salida y así generar el ion alilo correspondiente.

Los nucleófilos que atacan a los alilos coordinados al metal son muy variados, pueden ser donadores por carbono, nitrógeno, oxígeno y menos frecuentemente, azufre. Así, dependiendo del átomo donador se conoce a las reacciones como alquilación, aminación u oxidación alílica. Los nucleófilos también se han clasificado de acuerdo a su mecanismo, es decir, si el nucleófilo ataca inicialmente al metal es “duro” y, si ataca directamente al alilo es “blando” (*vide infra*). En la mayoría de los casos de alquilación alílica, los nucleófilos corresponden a estos últimos. El nucleófilo usualmente empleado es dimetilmalonato y es adicionado a la reacción de diversas maneras: como sal de sodio, sal de sodio con éter corona 15-c-5 o generando el anión *in situ* adicionado una base como K₂CO₃, CsCO₃ y BSA (*N,O*-Bis(trimetilsilil)-acetamida). La eficiencia de la reacción cambia, dependiendo de las condiciones y por supuesto del disolvente.

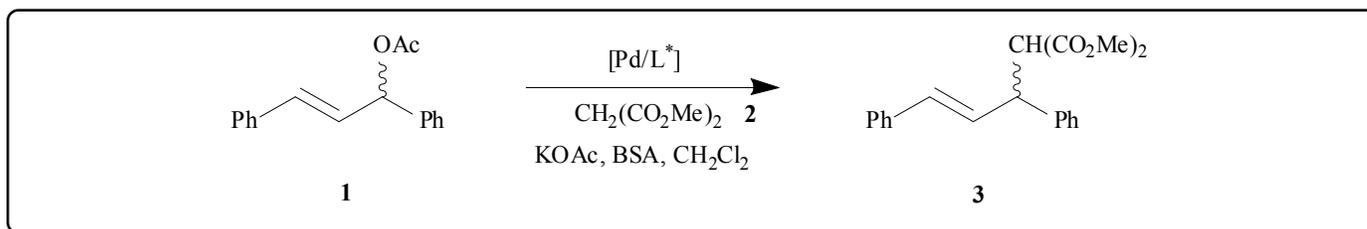
En los primeros trabajos de alquilación alílica catalizada por Pd/(*S*)-BINAP de *rac*-3 acetoxi-1,3-difenilpropeno **1**, con la sales de sodio de malonato, dimetilmalonato y acetamidomalonato como nucleófilos, los excesos enantioméricos obtenidos fueron de 30, 39 y 94% respectivamente, lo cual se ha explicado por el grado de asociación de estas sales dependiendo del disolvente.¹³ Cuando en lugar de adicionar las sales de dimetilmalonato, se genera el nucleófilo *in situ* con dimetilmalonato y BSA (condiciones básicas de Trost)¹⁴ se obtiene el 93% de e.e. (exceso enantiomérico).¹⁵

Otros nucleófilos comunes en alquilación son 1,3-dicetonas, malonatos sustituidos, disulfonas y *N*-iminometilfosfonatos para dar derivados de alfa-aminoácidos.¹⁶

Los nucleófilos desestabilizados, de acuerdo a la definición de Trost, son nucleófilos duros y atacan directamente al centro metálico. Existen pocos ejemplos en la literatura, pero generalmente son carbaniones fenílicos u olefinicos y se usan compuestos de organozinc, organomagnesio u organosilicio como agentes de transferencia del carbanión. A pesar de que la reacción procede en el centro metálico, y podría esperarse una inducción asimétrica efectiva, no se generan altos excesos enantioméricos⁵.

Respecto a los metales, en reacciones de alquilación alílica asimétrica se han utilizado compuestos de níquel, platino, molibdeno, tungsteno, rodio, iridio, cobre, zirconio, pero los más exitosos sin duda en reacciones de acoplamiento carbono-carbono son los compuestos de paladio.² Los catalizadores de paladio que se usan frecuentemente son compuestos de Pd(0), tales como Pd(PPh₃)₄ o compuestos sintetizados *in situ*, por ejemplo, una combinación de Pd(dba)₂, Pd(dba)₃ o Pd(dba)₃CHCl₃ (dba= dibencilidenacetona), con PPh₃. Otra fuente muy común de paladio es [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ la cual debe reaccionar con algún nucleófilo para que éste reduzca al paladio mediante un ataque al ligante alílico coordinado. También se ha usado Pd(OAc)₂ que *in situ* y por oxidación de un ligante fosforado en exceso, genera la especie de Pd(0) que como se verá más adelante en la descripción del mecanismo, sufrirá una reacción de adición oxidante al coordinarse al sustrato alílico.

En los años noventa se extendió el uso de los complejos con dba, sin embargo, se debe tener cuidado de la cantidad de ligante



Esquema 1.

adicionado para formar las especies catalíticas de Pd(0), ya que aunque se cree que la dba es completamente desplazada por ligantes como PPh₃, esto no sucede y queda coordinada como una olefina, impidiendo la coordinación de sustratos alílicos voluminosos. En este caso la reacción catalítica no se lleva a cabo, pero se pueden usar otras fuentes alternativas de Pd(0).¹⁷

Evidentemente, para reacciones de alquilación alílica asimétrica, el ligante adicionado es quiral, ya que éste será el responsable de la inducción asimétrica durante la reacción catalítica.

Desde el primer ejemplo de inducción asimétrica de sustratos alílicos catalizada por complejos quirales de paladio, que Trost describió en 1977, la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA) ha experimentado un desarrollo sorprendente. Muchos sistemas catalíticos han sido probados y nuevos ligantes quirales han sido diseñados específicamente para explorar su selectividad en la reacción, obteniéndose excelentes rendimientos y altos excesos enantioméricos. Los ligantes más ampliamente usados en AAA contienen como átomos donadores P o N, ya sean homo o heterodonadores⁴ y, más recientemente, ligantes que contienen azufre también han mostrado ser efectivos en esta reacción.^{12, 18, 19} En la Figura 1, se muestra una selección de los principales ligantes que se han empleado en la reacción, y que ejemplifican los diversos átomos donadores y las simetrías, que han sido estudiados en reacciones de alquilación alílica.

Algunos resultados catalíticos empleando estos ligantes serán

presentados en la sección de Catálisis.

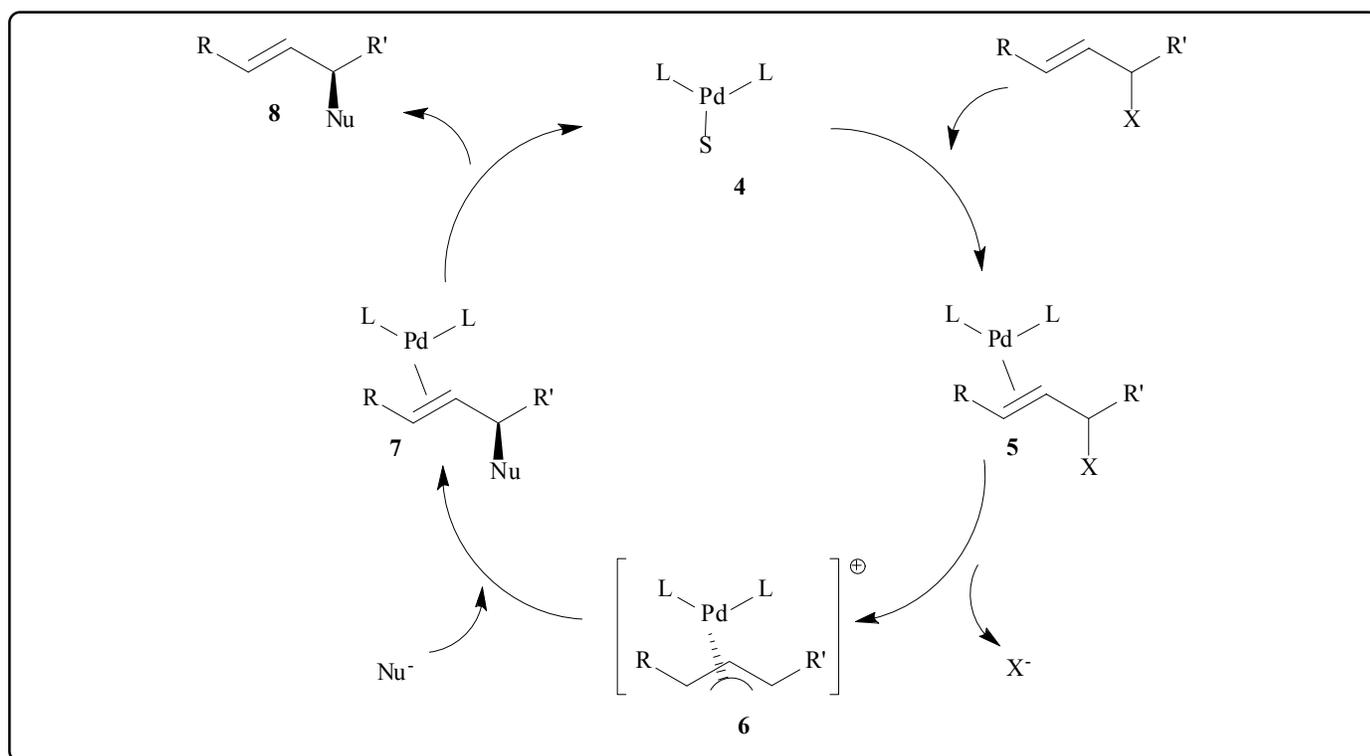
MECANISMO

El mecanismo general aceptado para la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd, comienza con la coordinación del compuesto **4** con el sustrato, seguida de una adición oxidante para generar un compuesto alílico **6**. Esta especie es la clave de todo el ciclo ya que, como se explicará más adelante, a través de equilibrios dinámicos, la enantioselectividad y la regioselectividad de la reacción dependen de esta especie. La adición del nucleófilo al ligante alílico, para generar el compuesto **7**, se lleva a cabo en la cara opuesta al metal. Tras dicho ataque el producto **8** es liberado. Después de la disociación del producto, se regenera la especie inicial de paladio **4** y el ciclo continúa (Esquema 2). Así, el ciclo se lleva a cabo mediante especies de Pd(0)/Pd(II).

Estereoquímica del ataque nucleofílico

Existe una clasificación de los nucleófilos usados en esta reacción con base en el mecanismo de ataque al ligante alílico coordinado en sistemas cíclicos. Cuando en el producto se mantiene la estereoquímica del sustrato cíclico utilizado, se dice que el nucleófilo está estabilizado y procede una doble inversión, es decir, ocurre un ataque intermolecular⁴³ (Esquema 3).

Por otro lado, cuando se utilizan nucleófilos no estabilizados, la estereoquímica del sustrato no se mantiene debido a que el ataque es intramolecular⁴⁴ (Esquema 4). Este tipo de nucleófilos no atacan al ligante alílico, sino que se coordinan al paladio y



Esquema 2.

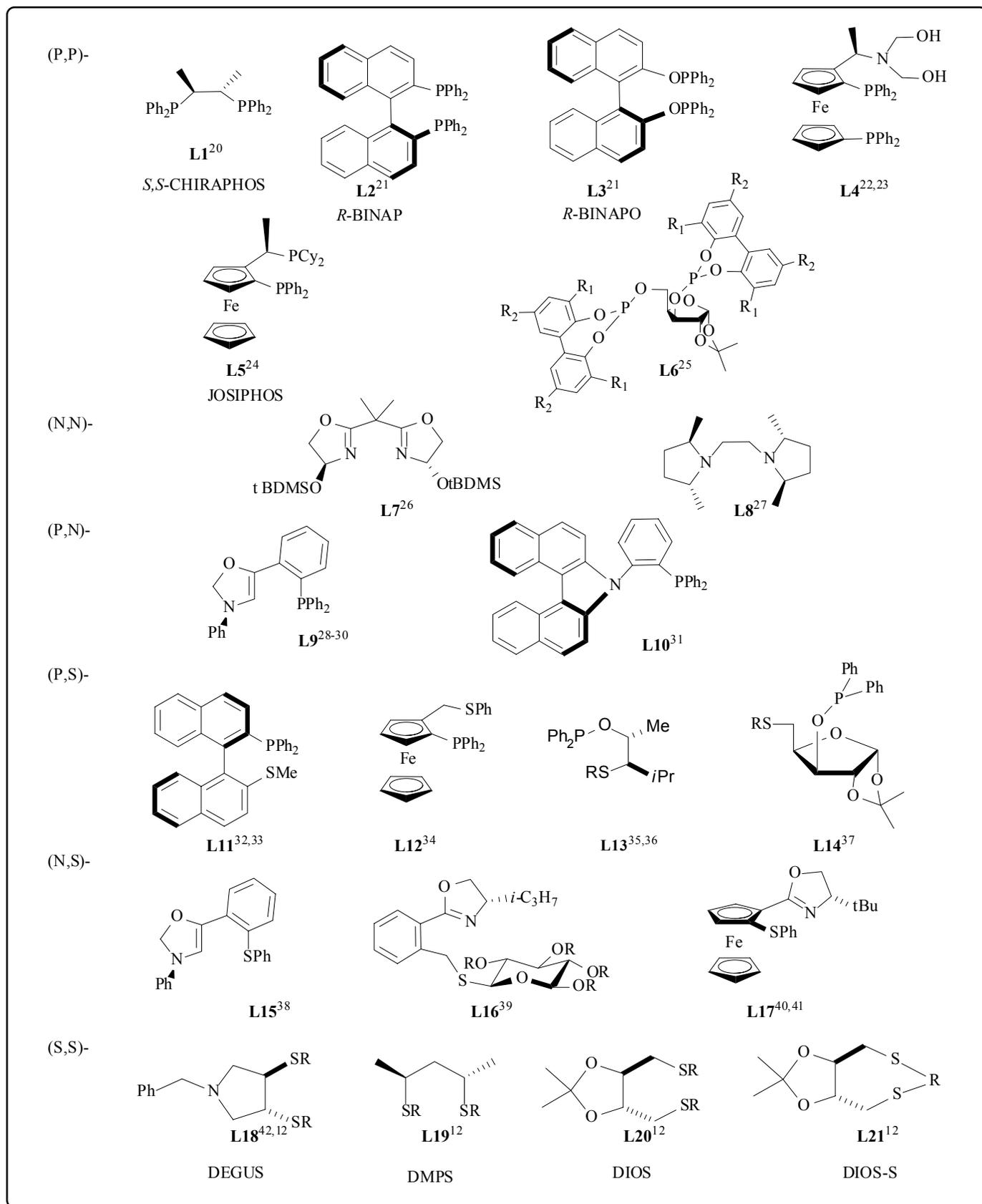
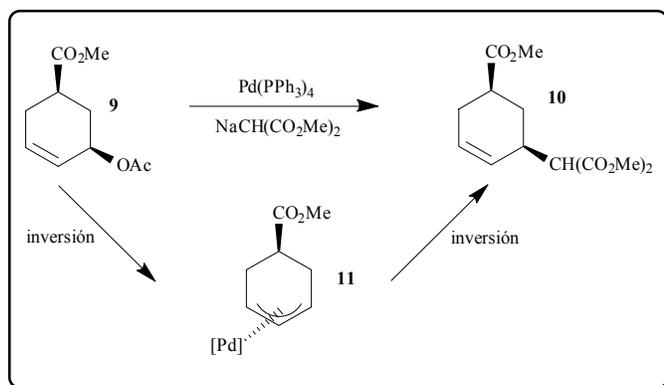
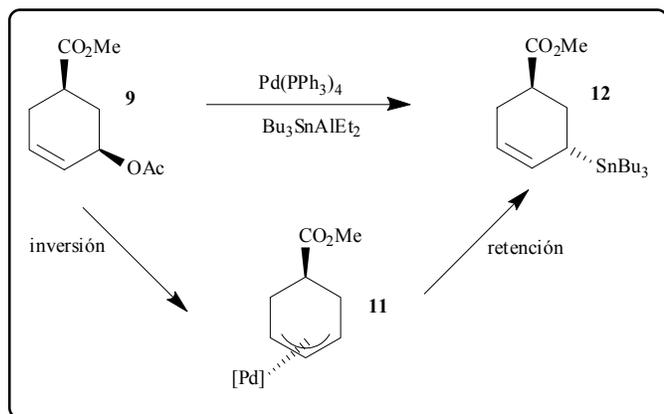


Figura 1. Principales ligandos quirales utilizados en reacciones de alquilación alílica asimétrica.



Esquema 3.



Esquema 4.

después se lleva a cabo una eliminación reductiva para formar el producto deseado.

Como guía, se ha establecido que nucleófilos con $pK_a > 20$ atacan al metal, mientras que nucleófilos con $pK_a < 20$ atacan directamente el alilo.⁴⁵

Equilibrios dinámicos

Como se mencionó al inicio de esta sección, el complejo alílico de Pd(II) **6** es un intermediario clave en el ciclo catalítico, es por ello que se han realizado vastos estudios acerca de su estructura y reactividad, basados principalmente en datos cristalográficos y experimentos de RMN.⁴⁶⁻⁴⁸

Es bien conocida la preferencia de los complejos de Pd(II) por adoptar geometrías cuadradas, y es por ello que en los complejos alílicos, el Pd(II) está rodeado por el ligante alílico y los otros dos ligantes (o uno en el caso de un ligante bidentado), localizados en un mismo plano.⁴⁹ Los complejos alílicos pueden estar involucrados en equilibrios dinámicos en disolución muy complejos, lo cual hace que el análisis y predicción del resultado de una reacción de AAA sea difícil. Estos complejos pueden llevar a cabo cambios estructurales mediante procesos de asociación y disociación del ligante o mediante isomerizaciones

tipo π - σ - π (*vide infra*).

Un ejemplo donde se muestran las consecuencias de los equilibrios dinámicos de la especie catalítica, es la reacción del compuesto **13** con la sal de sodio del dimetilmalonato para generar los productos **15** y **16** en una proporción 90:10.⁵⁰ Lo interesante es que cuando reacciona el sustrato **14** con el mismo nucleófilo, se obtienen los mismos productos **15** y **16** en la misma proporción (Esquema 5).

Para explicar estos hechos, se propone que el complejo alílico inicial de cada sustrato se reorganiza, por efectos estéricos, mediante un mecanismo tipo π - σ - π para generar la especie alílica **17**. Dado que la reacción de alquilación alílica asimétrica de ambos sustratos procede a través de un mismo intermediario, la proporción de los productos obtenidos, en ambos casos, es la misma.

Interesantemente, el intermediario **17** también puede generarse a partir de los sustratos **20** y **21**, los cuales tienen una estereoquímica absoluta contraria a los sustratos **13** y **14**. Como se esperaba, la alquilación de dichos sustratos genera los productos **15** y **16** en una proporción similar a la anterior (Esquema 6).

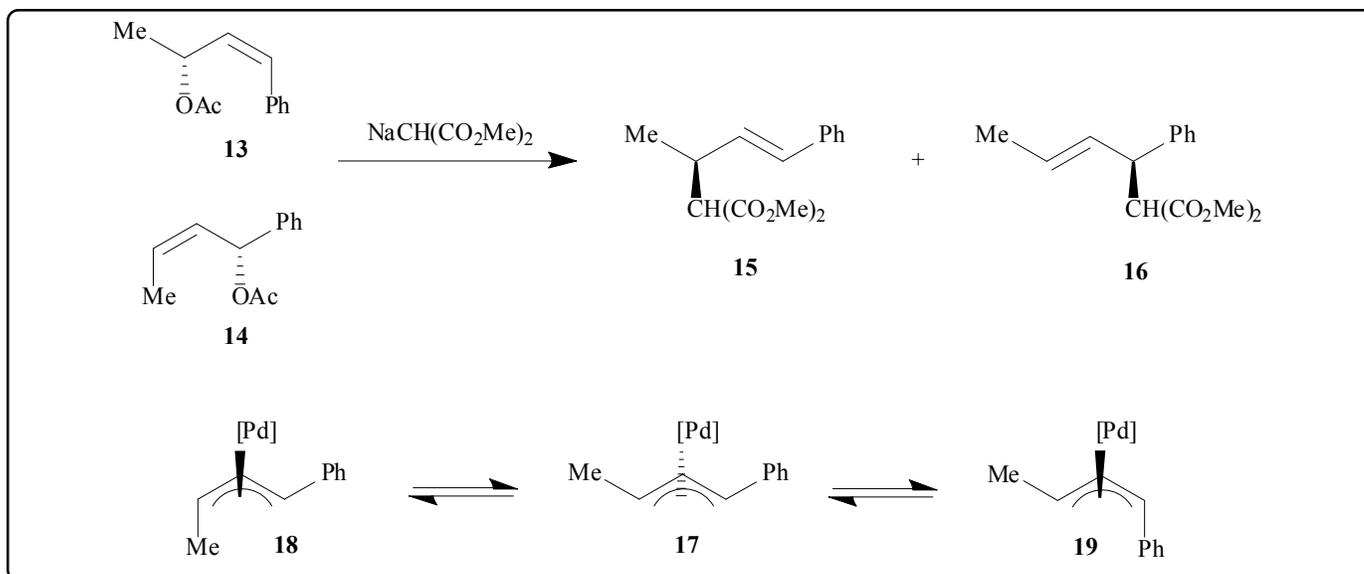
Mecanismos de isomerización

Como ya se ilustró, los procesos de isomerización de los complejos alílicos es un tema fundamental en la reacción de AAA.^{51,52} Es por ello que a continuación se muestran los mecanismos propuestos para cada tipo de isomerización y sus consecuencias en la configuración absoluta de los átomos de carbono en los compuestos alílicos.

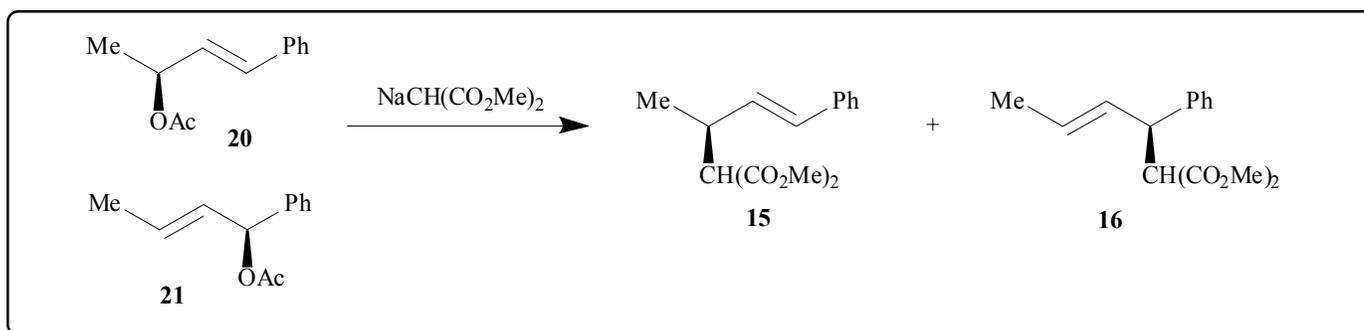
La isomerización que se muestra en el Esquema 5 es una isomerización *syn-anti* con cambio en la cara de coordinación del ligante alílico. Como ya se mencionó, este tipo de isomerización procede a través de un mecanismo π - σ - π . En dicho mecanismo se parte de un compuesto alílico **22** que cambia su hapticidad de η^3 a η^1 para formar el intermediario inestable **23** y, mediante un giro del enlace C(sp²)-C(sp³) seguido de la coordinación del paladio, se forma **24** (Esquema 7).

Otra isomerización presente en los complejos alílicos de Pd(II) es la llamada aparente rotación del alilo. En este proceso las dos posiciones terminales del ligante alílico cambian de posición y al mismo tiempo, el carbono alílico central se mueve de un lado del plano de coordinación al otro (Esquema 8).

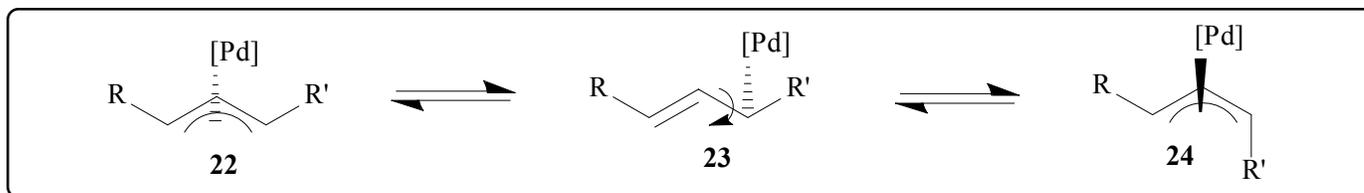
Si los dos ligantes L_1 y L_2 son distintos, como en el caso de ligantes quirales bidentados heterodonadores, las especies **25** y **26** son diastereoisómeros, incluso si el ligante alílico es simétrico. Sin embargo, cuando L_1 y L_2 son idénticos, como es el caso de ligantes quirales bidentados homodonadores con un eje de simetría C_2 , la rotación alílica no genera diastereoisómeros



Esquema 5.



Esquema 6.

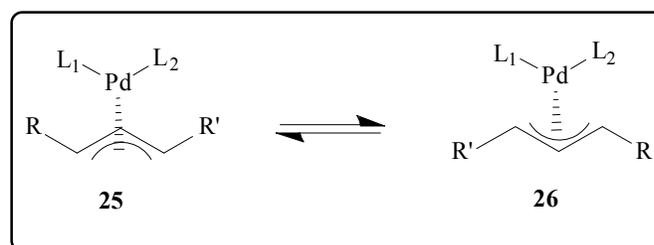


Esquema 7.

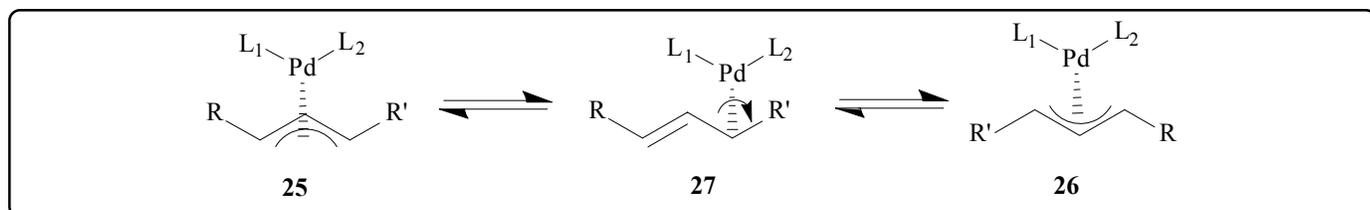
ya que las especies **25** y **26** serían la misma; no obstante, este hecho se basa en la premisa de que el sistema alílico, en presencia de dichos ligandos, debería coordinarse simétricamente alrededor del paladio, pero en la mayoría de las veces esto no sucede y, por lo tanto, la aparente rotación alílica sí genera diastereoisómeros, cuando se usan ligandos homodonadores quirales con un eje de simetría C_2 .¹⁹ Generalmente, a las especies **25** y **26** se les denomina isómeros *exo* y *endo*.

Como su nombre lo indica, la aparente rotación alílica no involucra una simple rotación alrededor del enlace Pd-alilo. Este proceso no es favorable energéticamente debido a que requeriría el

rompimiento simultáneo de dos enlaces Pd-C o distorsiones geométricas severas de la geometría de coordinación cuadrada



Esquema 8.



Esquema 9.

que favorece el Pd(II). Uno de los mecanismos propuestos para esta isomerización es del tipo π - σ - π ⁴⁸ (Esquema 9). Como puede observarse, este mecanismo es muy similar al de la isomerización *syn-anti*, sólo que en este caso el enlace que gira es el de Pd-C(sp³) del intermediario **27**.

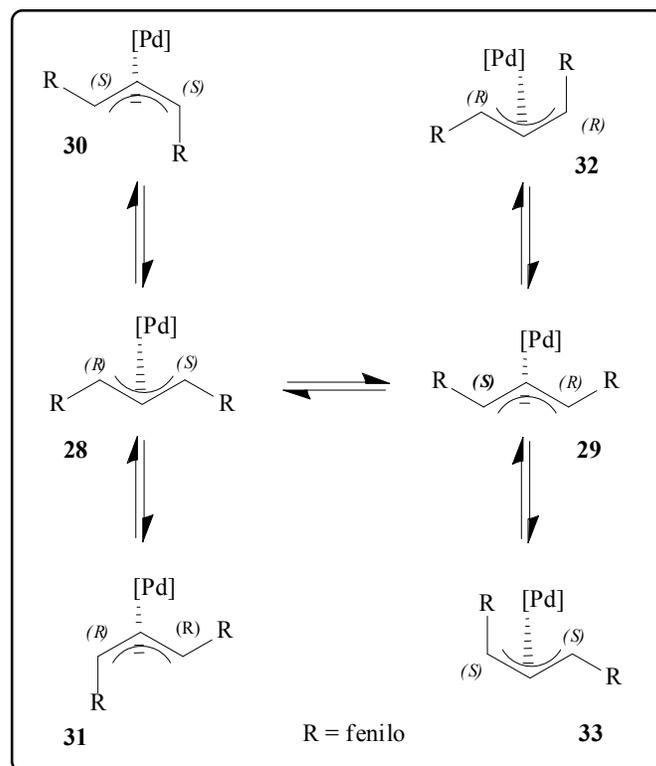
La presencia de varios isómeros en la reacción de AAA complica el análisis de la distribución de los productos obtenidos; esto se hace evidente cuando se estudia la configuración estereoquímica de cada átomo de carbono del sistema alílico a través de las distintas isomerizaciones posibles (Esquema 10).

Cabe señalar que las especies **31** y **32** son la misma, así como la **30** y **33**, es por ello que sólo se pueden observar hasta 4 isómeros distintos en disolución.⁵³ Cuando se usa como sustrato *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **1**, las especies **28** y **29** son las predominantes en la disolución⁴⁸.

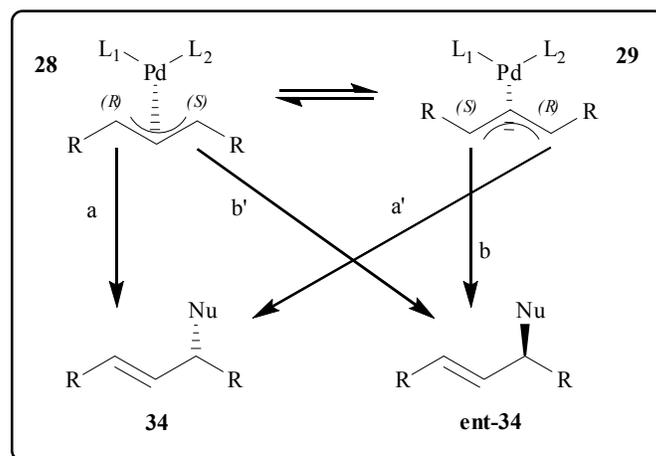
Un análisis cuidadoso de la configuración de los átomos de carbono terminales de las especies **28** y **29** nos revelaría que el producto **34**, cuya configuración estereoquímica es (*R*), puede ser obtenido mediante las rutas a y a', asimismo, su enantiómero **ent-34** se obtiene mediante las rutas b y b' (Esquema 11). Lo anterior implica que, si el ligante con mayor efecto *trans* fuera L₂, el nucleófilo atacaría a los átomos de carbono *trans* a dicho ligante tanto en el isómero **28** como en el **29**. Asumiendo que la concentración de **28** y **29** fuera la misma, lo anterior daría como resultado que no se obtendría ningún exceso enantiomérico, ya que el ataque al isómero **28** generaría **34** y el ataque a **29** generaría **ent-34**. Por lo tanto, en el caso de que la regioselectividad del ataque nucleofílico esté controlada, para obtener buenas enantioselectividades, se debe evitar el equilibrio entre las especies *endo* y *exo* para asegurar que sólo una de ellas esté presente en la disolución.

CATÁLISIS

A pesar de conocer con bastante profundidad el mecanismo por el que opera esta reacción, las especies responsables de la actividad y selectividad, así como de sus mecanismos de interconversión, todavía existen muchos otros factores que afectan la conversión y selectividad de la reacción, como son los disolventes, tipo de nucleófilo, sistema nucleófilo/base, naturaleza del sustrato y, por supuesto, los ligandos inductores de la quiralidad. Sería muy extenso y complejo presentar los resultados más relevantes obtenidos en el área debido, entre



Esquema 10.



Esquema 11.

otras causas, a las diferentes condiciones empleadas por cada grupo. Es por ello que sólo se proporcionarán algunos ejemplos

y se discutirán algunos de estos efectos.

En la Tabla I se muestran los resultados de la actividad y enantioselectividad obtenidos al alquilar el sustrato **1** con la sal de sodio del dimetilmalonato **2** en THF empleando catalizadores basados en Pd/L* para producir el compuesto **3** (Esquema 1).

En todos los casos, la conversión es alta, pero resalta que la actividad de (*S*)-BINAP (*S*-**L2**) es la más baja (Exp.2, Tabla I), a pesar de que incluso comparte con **L10** la misma unidad atropoisomérica (binaftilo). Sin embargo, al cambiar de condiciones, utilizando como sistema nucleófilo/base a **2/BSA** y CH₂Cl₂ como disolvente, la conversión mejora y la enantioselectividad aumenta significativamente (Exp. 1, Tabla II). En general puede observarse en la Tabla II, que las actividades son más altas al usar BSA como base para formar el anión del dimetilmalonato, en comparación con las obtenidas al emplear la sal de sodio del dimetilmalonato (Tabla I). Esto ha sido racionalizado en función de la concentración del nucleófilo, y por tanto de la nucleofilia de éste la cual al ser menor, convierte al ataque del nucleófilo al alilo coordinado, en el paso limitante de la reacción. Si el ataque es más lento que las velocidades de interconversión de los isómeros Pd-alilo, se observa un decremento en el exceso enantiomérico.

Bajo las mismas condiciones pero cambiando el grupo donador de fosfinas en S-BINAP **L2** a fosfinitos en BINAPO **L3** se obtienen menores actividades y selectividades (Exp. 1 vs. 2, Tabla II). Utilizando disolventes más polares como DMF y ligantes con sustituyentes voluminosos (Exp 3, Tabla II) se alcanzan e.e.'s de hasta 99%. Incluso se ha observado reversibilidad en la configuración del producto **3** cuando el

Exp.	Ligante	%Conversión	%E.e.	Ref.
1	L1	95	90	54
2	<i>S</i> - L2	80	34	55
3	L4	85	96	23
4	L10	95	96	31

Tabla I. Resultados catalíticos de alquilación de **1** con la sal de sodio de dimetilmalonato **2**.

Exp.	Ligante	%Conversión	%E.e.	Ref.
1	<i>S</i> - L2	100	93	15
2	L3	88	79	4
3	L9 ^a	99	99	28,29
4	L7	97	97	26
5	L15	92	96	38,56

^aen DMF.

Tabla II. Resultados catalíticos de alquilación de **1** con dimetilmalonato **2/BSA** en CH₂Cl₂.

sustituyente R de **L11** incrementa su volumen.^{32,33} Los experimentos 4 y 5 de la Tabla II muestran que al modificar uno de los átomos donadores en ligantes que contienen oxazolinas, el desempeño del sistema catalítico cambia. El ligante **L7** que es una oxazolina-fosfina es mejor que **L15** que es una oxazolina-tioéter. Esto se ha atribuido a la mayor diferencia de efecto *trans* entre P y N en **L7**, que favorece el ataque al carbono alílico terminal *trans* a P, en contraste con una menor diferencia de efecto *trans* entre N y S. Sin embargo, el efecto más marcado se observa en la conversión y no en la enantioselectividad de la reacción. Adicionalmente, la tabla muestra que tanto ligantes heterobidentados como homobidentados proveen de altas conversiones y enantioselectividades.

También las diversas fuentes estereogénicas influyen, por ejemplo **L16** vs. **L17** producen e.e.'s de 93%(*S*)³⁹ y 98%(*S*)^{40,41}, respectivamente, en el producto alquilado **3** siendo ambos ligantes oxazolina-tioéter. La principal diferencia radica en que **L16** posee un centro estereogénico, mientras que **L17** contiene tanto un centro como un plano estereogénico. De manera similar, se ha observado que ferroceniltiofosfinas, que contienen un plano estereogénico, inducen la misma enantioselectividad (**L12** 93%(*S*))³⁴ que cuando se adiciona un centro estereogénico en el grupo tioéter.^{57,34}

Finalmente, en el Esquema 12 se muestra cómo incluso el precursor de paladio que se emplea puede cambiar el desempeño del catalizador.⁴

COMENTARIOS FINALES

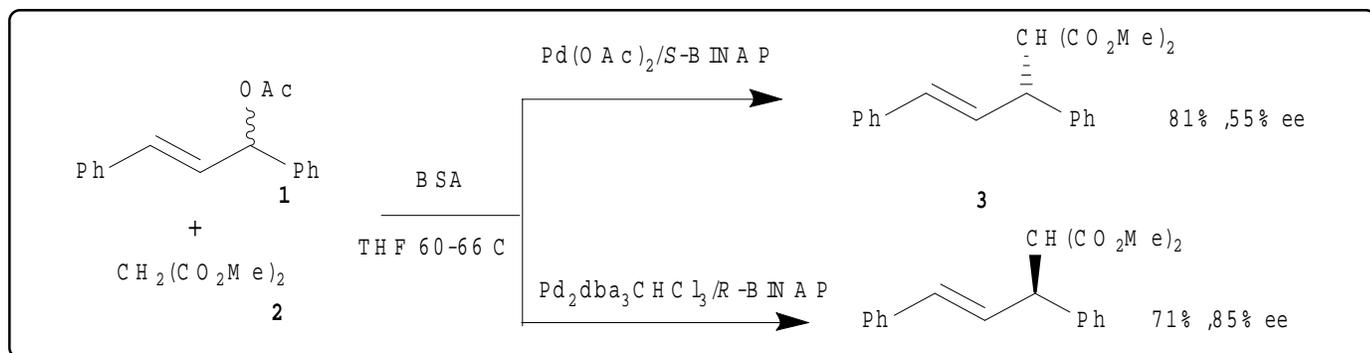
No obstante el amplio conocimiento que se tiene acerca del mecanismo y de los factores que contribuyen al desempeño del catalizador, no ha sido posible hasta ahora diseñar un sistema que pueda ser único para cualquier sustrato. Así, para cada nuevo ligante sintetizado, se deben encontrar las condiciones óptimas de reacción, ya que la actividad y selectividad de un sistema catalítico dependen de una combinación y modulación tanto de la fuente y concentración de paladio usada, como del tipo de ligante empleado, del sustrato a alquilar, de la naturaleza del nucleófilo y, en buena medida, de las condiciones de reacción. Todos estos factores influyen en la distribución de las especies catalíticas y de la preferencia del ataque nucleofílico, que son las responsables de la actividad, regio y enantioselectividad de la reacción.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a DGAPA-PAPIITIN210607 y CONACYT CB060430 por el financiamiento otorgado.

REFERENCIAS

- Pfaltz, A. & Lautens, M. en Comprehensive asymmetric catalysis (eds. Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H.) 833-884 (Springer-Verlag, Berlín, 1999).
- Nicolaou, K.C., Bulger, P.G. & Sarlah, D. Palladium-catalyzed cross-



Esquema 12.

- coupling reactions in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 4442-4489 (2005).
- Corbet, J.P. & Mignani, G. Selected patented cross-coupling reaction technologies. *Chem. Rev.* **106**, 2651-2710 (2006).
 - Trost, B.M. & van Vranken, D.L. Asymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations. *Chem. Rev.* **96**, 395-422 (1996).
 - Trost, B.M. & Lee, C. en *Catalytic asymmetric synthesis* (ed. Ojima, I.) 593-649 (Wiley-VCH, New York, 2000).
 - Burlina, F., Clivio, P., Fourrey, J. L., Riche, C. & Thomas, M. Convenient chemical resolution of a bicyclic hydroxylactone of synthetic interest. *Tetrahedron Lett.* **35**, 8151-8152 (1994).
 - Suzuka, T., Kawatsura, M., Okada, A. & Hayashi, T. Palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution with a cyclopentadienide: asymmetric synthesis of metallocenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **14**, 511-515 (2003).
 - Trost, B.M. & Crawley, M.L. Asymmetric transition-metal-catalyzed allylic alkylations: applications in total synthesis. *Chem. Rev.* **103**, 2921-2943 (2003).
 - Trost, B.M., Li, L. & Guile, S.D. A novel palladium-catalyzed cycloalkylation to isoxazoline 2-oxides. Application for the asymmetric synthesis of carbanucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 8745-8747 (1992).
 - Acemoglu, L. & Williams, J.M. Palladium-catalyzed enantioselective synthesis of Ibuprofen. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **196**, 3-11 (2003).
 - Trost, B.M. & Shi, Z. From furan to nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3037-3038 (1996).
 - Fernández, F. *et al.* Allylic alkylations catalyzed by palladium systems containing modular chiral dithioethers. A structural study of the allylic intermediates. *Organometallics*, **24**, 3946-3956 (2005).
 - Yamaguchi, M., Shima, T., Yamagishi, T. & Hida, M. Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation using dimethyl malonate and its derivatives as nucleophile. *Tetrahedron: Asymmetry* **2**, 663-666 (1991).
 - Trost, B.M. & Murphy, D.J. A model for metal-templated catalytic asymmetric induction via p-allyl fragments. *Organometallics* **4**, 1143-1145 (1985).
 - Arreola-Barroso, A. & Martín, E. Asymmetric allylic alkylation in ionic liquids. Resultados sin publicar.
 - Trost, B.M. & Ariza, X. Catalytic asymmetric alkylation of nucleophiles: asymmetric synthesis of α -alkylated amino acids. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **36**, 2635-2637 (1997).
 - Tsuji, H. en *Palladium reagents and catalysts* (ed. Tsuji, H.) 1-12 (Jonh-Wiley & Sons, London, 1995).
 - Martin, E. & Diéguez, M. Thioether containing ligands for asymmetric substitution reactions. *C. R. Chimie* **10**, 188-205 (2007).
 - Masdeu-Bultó, A., Diéguez, M., Martín, E. & Gómez, M. Chiral thioether ligands: coordination chemistry and asymmetric catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **242**, 159-201 (2003).
 - Auburn, P.R., Mackenzie, P.B. & Bosnich, B. Asymmetric synthesis. Asymmetric catalytic allylation using palladium chiral phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 2033-2046 (1985).
 - Pregosin, P.S. *et al.* X-ray diffraction, multidimensional NMR spectroscopy, and MM2* calculations on chiral allyl complexes of palladium(II). *Organometallics* **13**, 83-90 (1994).
 - von Matt, P. & Pfaltz, A. Chiral phosphinoaryldihydrooxazoles as ligands in asymmetric catalysis: Pd-catalyzed allylic substitution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32**, 566-568 (1993).
 - Hayashi, T. en *Advances in natural product chemistry*. (ed. Attaur-Rahman) 19-34 (Harwood Academic Publishers, Chur, 1992).
 - Hayashi, T. Asymmetric synthesis catalyzed by chiral ferrocenylphosphine-metal complexes. *Pure Appl. Chem.* **60**, 7-12 (1988).
 - Abbenhüs, H.C. *et al.* Successful application of a "forgotten" phosphine in asymmetric catalysis: a 9-phosphabicyclo[3.3.1]non-9-yl ferrocene derivative as chiral ligand. *Organometallics*, **14**, 759-766 (1995).
 - Diéguez, M., Pàmies, O. & Claver, C. Modular furanoside diphosphite ligands for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions: scope and limitations. *Adv. Synth. Catal.* **347**, 1257-1266 (2005).
 - Pfaltz, A. Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis. *Acc. Chem. Res.* **26**, 339-345 (1993).
 - Kubota, H., Nakajima, M. & Koga, K. Enantioselective palladium catalyzed allylic alkylation with C_2 -symmetric chiral diamine ligands. *Tetrahedron Lett.* **34**, 8135-8138 (1993).
 - Dawson, G.J., Frost, C.G., Williams, J.M.J. & Coates, S.J. Asymmetric palladium catalyzed allylic substitution using phosphorus containing oxazoline ligands. *Tetrahedron Lett.* **34**, 3149-3150 (1993).
 - Sprinz, J. & Helmchen, G. Phosphinoaryl- and phosphinoalkyloxazolines as new chiral ligands for enantioselective catalysis: very high enantioselectivity in palladium catalyzed allylic substitutions. *Tetrahedron Lett.* **34**, 1769-1772 (1993).
 - Wimmer, P. & Widhalm, M. New chiral aminophosphines and their use in asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry* **6**, 657-660 (1995).
 - Gladiali, S., Medici, S., Pirri, G., Pulacchini, S. & Fabbri, D.

- BINAP(S): an axially chiral P,S-heterodonor ligand for asymmetric catalysis based on binaphthalene backbone. *Can. J. Chem.* **79**, 670-678 (2001).
33. Zhang, W. & Shi, M. Axially chiral P,S-heterodonor ligands with a binaphthalene framework for palladium-catalyzed asymmetric allylic substitutions: experimental investigation on the reversal of enantioselectivity between different alkyl groups on sulfur atom. *Tetrahedron: Asymmetry* **15**, 3467-3476 (2004).
34. Enders, D. *et al.* Asymmetric synthesis of novel ferrocenyl ligands with planar and central chirality and their application to Pd-catalyzed allylic substitutions. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399-3426 (2000).
35. Evans, D.A., Campos, K.R., Tedrow, J.S., Michael, F.E. & Gagné, M.R. Chiral mixed phosphorus/sulfur ligands for palladium-catalyzed allylic alkylations and aminations. *J. Org. Chem.* **64**, 2994-2995 (1999).
36. Evans, D.A., Campos, K.R., Tedrow, J.S., Michael, F.E. & Gagné, M.R. Application of chiral mixed phosphorus/sulfur ligands to palladium-catalyzed allylic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 7905-7920 (2000).
37. Albinati, A., Pregosin, P.S. & Wick, K. A new P,S-chiral auxiliary derived from thioglucose. X-ray structure of a palladium 1,3-diphenylallyl complex with a strongly rotated allyl ligand. *Organometallics* **15**, 2419-2421 (1996).
38. Allen, J.V. *et al.* Palladium-catalysed asymmetric allylic substitution: a ligand design incorporating steric and electronic effects. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **15**, 2065-2072 (1994).
39. Takada, H., Oda, M., Oyamada, A., Ohe, K. & Uemura, S. Catalytic diastereoselective sulfimidation of diaryl sulfides and application of chiral sulfimides to asymmetric allylic alkylation. *Chirality* **12**, 299-312 (2000).
40. You, S.-L., Zhou, Y.-G., Hou, X.-L. & Dai, L.-X. Enantioselective palladium catalyzed allylic substitution with chiral thioether derivatives of ferrocenyl-oxazoline and the role of planar chirality in this reaction. *Chem. Commun.* **24**, 2765-2766 (1998).
41. You, S.-L., Hou, X.-L., Dai, L.-X., Yu, Y.-H. & Xia, W. Role of planar chirality of *S,N*- and *P,N*-ferrocene ligands in palladium-catalyzed allylic substitutions. *J. Org. Chem.* **67**, 4684-4695 (2002).
42. Jansat, S. *et al.* Chiral *S,S*-donor ligands in palladium-catalysed allylic alkylation. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1469-1474 (2001).
43. Trost, B.M. & Weber, L. New synthetic reactions. Stereochemistry of allylic alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1611-1612 (1975).
44. Trost, B.M. & Herdon, J.W. Inversion of the electronic reactivity of allyl acetates using an aluminum-tin reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 6835-6837 (1984).
45. Fiaud, J.C. & Legros, J.Y. New method for the classification of nucleophiles in the palladium-catalyzed substitution of allylic acetates. *J. Org. Chem.* **52**, 1907-1911 (1987).
46. Mandal, S., Gowda, N., Krishnamurthy, S. & Nethaji, M. Palladium(II) allyl complexes of chiral diphosphazane ligands: ambident coordination behaviour and stereodynamic studies in solution. *Dalton Trans.* **5**, 1016-1027 (2003).
47. Gogoll, A., Johansson, C., Axén, A. & Grennberg, H. Determination of absolute configuration of (p-allyl)palladium complexes by NMR spectroscopy and stereoselective complexation. *Chem. Eur. J.* **7**, 396-403 (2001).
48. Pregosin, P.S. & Salzman, R. Structure and dynamics of chiral allyl complexes of Pd(II): RMN spectroscopy and enantioselective allylic alkylation. *Coord. Chem. Rev.* **155**, 35-68 (1996).
49. Drommi, D., Saporita, M., Bruno, G., Faraone, F., Scafato, P. & Rosini, C. Origin of enantioselectivity in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation reactions using chiral N,N-ligands with different rigidity and flexibility. *Dalton Trans.* **15**, 1509-1519. (2007).
50. Hayashi, T., Yamamoto, A. & Hagihara, T. Stereo- and regiochemistry in palladium-catalyzed nucleophilic substitution of optically active (E)- and (Z)-allyl acetates. *J. Org. Chem.* **51**, 723-727 (1986).
51. Arena, C.G., Drommi, D. & Faraone, F. Structural control in palladium(II)-catalyzed enantioselective allylic alkylation by new chiral phosphine-phosphite and pyridine-phosphite ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **11**, 2765-2779 (2000).
52. Frost, C.G., Howarth, J. & Williams, J.M.J. Selectivity in palladium catalyzed allylic substitution. *Tetrahedron: Asymmetry* **3**, 1089-1122 (1992).
53. Pregosin, P.S. & Trabesinger, G. 2-DNMR Spectroscopy of chiral phosphine complexes. Applications to problems related to enantioselective homogeneous catalysis. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **5**, 727-734 (1998).
54. Yamaguchi, M., Shima, T., Yamagishi, T. & Hida, M. Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation using dimethyl malonate and its derivatives as nucleophile. *Tetrahedron: Asymmetry* **2**, 663-666 (1991).
55. Yamaguchi, M., Shima, T., Yamagishi, T. & Hida, M. Palladium-catalyzed asymmetric alkylation via p-allyl intermediate: acetamidomalonnate ester as a nucleophile. *Tetrahedron Lett.* **31**, 5049-5052 (1990).
56. Allen, J.V., Bower, J.F. & Williams, J.M.J. Enantioselective palladium catalyzed allylic substitution. Electronic and steric effects of the ligand. *Tetrahedron: Asymmetry* **5**, 1895-1898 (1994).
57. Tu, T. *et al.* Trans effect of different coordinated atoms of planar chiral ferrocene ligands with the same backbone in palladium-catalyzed allylic substitutions. *Organometallics* **22**, 1255-1265 (2003).