



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Diseño y aplicaciones de nuevas familias de
carbenos *N*-heterocíclicos quirales**

Memoria presentada por el Licenciado
Francisco Javier Iglesias Sigüenza para
optar al grado de Doctor en Química

Sevilla, Abril de 2009



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

VºBº La Directora de la Tesis

VºBº La Directora de la Tesis

Fdo. Dra. Rosario Fernández Fernández,
Catedrática de Universidad
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

Fdo. Dra. Elena Díez Martín,
Profesora Contratada Doctora
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

VºBº El Director de la Tesis

Fdo. Dr. José Mª Lassaletta Simon,
Investigador Científico del C.S.I.C.
Instituto de Investigaciones Químicas-Sevilla

Llegó el final de una etapa, un camino largo y duro, pero que a la vez ha sido muy fructífero en todos los sentidos, tanto profesional como personalmente. Son muchas personas las que han contribuido a ello, y a las que quiero expresar mi agradecimiento:

En primer lugar a mis directores de Tesis, la Dra. Rosario Fernández y el Dr. José María Lassaletta, por vuestra confianza en mí, por vuestro continuo apoyo, y sobre todo por dirigir esta Tesis actuando no sólo como directores sino como compañeros, amigos... no se que calificativo dar, pero un trato personal que ha hecho que trabajar no sea sólo eso, sino algo más especial que queda grabado muy dentro (gracias por tus consejos, por aquellas palabras).

Sois un camino a seguir...

A la Dra. Elena Díez, también directora de esta Tesis, quien desde el primer instante estuvo ahí, enseñándome a trabajar en el laboratorio, apoyándome cada día, dándome aliento y optimismo en cada ensayo. Justo en el momento en el que la resignación consumía la ilusión por seguir aparecías llena de entusiasmo y con una sonrisa que me hacía continuar (por fin, habemus Tripy). Gracias por tus explicaciones, tus enseñanzas, tus orientaciones... ¡Por ti, hoy estoy aquí!

A Elo, una de las personas más especiales del laboratorio. Trabajar en este grupo ha sido fácil, pero más aún estando a tu lado, sintiendo tu alegría, tu amabilidad, tu disposición... Gracias por todo, pero especialmente por tu confianza y tu atención. Espero que siempre pueda tener cerca a alguien como tú, porque te has ganado mi cariño, mi respeto y mi admiración.

De la misma forma quiero agradecer a los demás miembros del grupo, que no sólo han estado ahí como compañeros, sino como mucho más. Gracias a Manuel, Juan Vázquez, Arcadio, Pablo, Bea, Paqui, Aurora, Maru, David, Silvia Gómez, Silvia Daza, Manuela, Ana, Abel, y en especial a Antonio, compañero de “codo con codo” todos estos años, quien nos contagia su alegría día a día, sabiendo sacarnos una sonrisa hasta en los peores momentos. Gracias por tu compañía y tu amistad.

A mis compañeros del laboratorio 0, por tantas horas y experiencias que compartimos juntos, por esos “momentos laboratorio” que nos hacen levantarnos en los días malos, por vuestro apoyo... hacéis que este duro trayecto sea más llevadero y agradable; sin ustedes no hubiera sido lo mismo.

A mis compañeros del Departamento, por vuestra compañía, alegría, cotilleos... en especial a Antonio Moreno, Miguel Ángel, Ana Carmona, Óscar, Lidia, M^a Ángeles, Yolanda, Elisa, Elena Moreno, Fran, Sergio, Rocío, Elena Suárez... A todos, muchas gracias por tantos momentos que hemos pasado a lo largo de estos años.

A mis padres, por haberme transmitido sus valores; a mi abuela, que rezo tras rezo siempre está pendiente de mí; a mi hermano; mis tíos... En general a toda mi familia, quien admira este trabajo sin comprender lo que hacemos. Pero muy especialmente a ti, mamá, por haberme inculcado esfuerzo, el no rendirme e intentar superarme cada día. Este pequeño logro de mi vida, ¡va dedicado a ti!

Mi agradecimiento debe ir también al Dr. Steven V. Ley de la Universidad de Cambridge y al Dr. Eusebio Juaristi del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de México, por darme la oportunidad de realizar estancias breves en sus laboratorios durante el período de desarrollo de esta Tesis.

A Juan Estepa, técnico y compañero del Departamento de Química Orgánica, por ese afecto y trato tan cordial que he recibido durante todos estos años.

Al servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Sevilla y especialmente a Manolo, Belén, Miguel Ángel y Encarna.

Al servicio de Espectrometría de Masas, y sobre todo a Maru Soria, quien está siempre dispuesta a ayudar cuando se le necesita.

A Aurora, secretaria del Departamento de Química Orgánica, por esa eterna sonrisa y amabilidad, gracias a la cual el tedioso papeleo se nos hace mucho más ameno.

Por último, al Ministerio de Educación y Ciencia, por la beca predoctoral FPU concedida.

ÍNDICE GENERAL

Índice general.

Resumen/Summary.	1
Introducción.	5
I. Diseño, síntesis y evaluación de las aplicaciones de nuevas familias de carbenos <i>N</i>-heterocíclicos.	7
I.1. Carbenos <i>N</i>-heterocíclicos. Generalidades.	10
I.1.1. Naturaleza, estructura y estabilidad de carbenos <i>N</i>-heterocíclicos.	10
I.1.2. Reactividad de los carbenos <i>N</i>-heterocíclicos.	13
I.1.2.1. Dimerización.	13
I.1.2.2. Inserciones a enlaces X-H.	14
I.1.2.3. Adiciones a enlaces múltiples C-X.	15
I.1.2.4. Formación de complejos metálicos.	15
I.1.2.4.1. Evaluación de la capacidad donadora σ de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos.	18
I.1.3. Carbenos <i>N</i>-heterocíclicos en catálisis enantioselectiva.	21
I.2. Síntesis, propiedades y aplicaciones de 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.	30
I.2.1. Síntesis, propiedades y aplicaciones de 1-alkil(aril)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.	31
I.2.1.1. Síntesis de las sales de 1-metil(fenil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.	31
I.2.1.2. Síntesis de complejos metálicos de Rh(I) de los 1-metil(fenil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos 10-11 .	37
I.2.1.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los 1-metil(fenil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.	39
I.2.2. Síntesis, propiedades y aplicaciones de ligandos mixtos quirales CNH(triazol)/S(tioéter).	41
I.2.2.1. Ligandos mixtos CNH/X. Introducción.	41
I.2.2.2. Síntesis de nuevos ligandos mixtos quirales CNH(triazol)/S(tioéter).	48

I.2.3. Aplicaciones de complejos de Rh(I) con ligandos quirales 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos en hidrosililación asimétrica.	52
I.2.4. Parte experimental.	55
I.2.4.1. Sustancias de partida.	55
I.2.4.2. Síntesis del triflato de 4-[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-difenilpirrolidin]-1-metil-1,2,4-triazolio 4 .	55
I.2.4.3. Síntesis del perclorato de 4-[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-difenilpirrolidin]-1-fenil-1,2,4-triazolio 9 .	56
I.2.4.4. Síntesis de los complejos de Rh(I) 10-11 .	59
I.2.4.4.1. Complejo de Rh(I) (<i>S_a</i>)- 10 .	59
I.2.4.4.2. Complejo de Rh(I) (<i>S_a</i>)- 11 .	60
I.2.4.5. Síntesis de los complejos dicarbonílicos de Rh(I) 12-13 .	61
I.2.4.5.1. Complejo dicarbonílico de Rh(I) 12 .	61
I.2.4.5.2. Complejo dicarbonílico de Rh(I) 13 .	62
I.2.4.6. Síntesis de bromuro de 4-[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-difenilpirrolidin]-1-[2-ciclohexiltio-3-metilbutil]-1,2,4-triazolio 15 .	62
I.2.4.7. Síntesis del complejo [Rh(COD)(CNH)(SR)] (<i>S_a</i>)- 16 .	63
I.2.4.8. Síntesis del complejo catiónico [Rh(COD)(CNH)(SR)] ⁺ (<i>R_a</i> , <i>S_S</i>)- 18 .	64
I.2.4.9. Procedimiento general para la hidrosililación de acetofenona empleando como catalizadores los complejos 10 , 11 y 18 .	65
I.3. Síntesis y evaluación de la actividad catalítica de carbenos de plata con ligandos tipo Pincer S/CNH/S.	67
I.3.1. Introducción.	67
I.3.2. Síntesis de complejos de plata de ligandos tipo Pincer S/CNH/S 21 y 24.	70
I.3.3. Estudio de la actividad catalítica de complejos tipo Pincer S/CNH/S-Ag en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.	71
I.3.3.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones. Antecedentes.	71
I.3.3.1.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas.	77
I.3.3.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores carbenos <i>N</i> -heterocíclicos quirales de Ag(I).	82

I.3.4. Parte experimental.	92
I.3.4.1. Sustancias de partida.	92
I.3.4.2. Síntesis del complejo de Ag(I) S/CNH/S 21 .	93
I.3.4.3. Síntesis del complejo de Ag(I) S/CNH/S 24 .	96
I.3.4.4. Reacciones de cicloadición entre las iminas 25, 34, 36-43 y los dipolarófilos 26, 50-53, 56 empleando como catalizadores los complejos 21, 24, 58-60 .	98
I.3.4.4.1. Síntesis del cicloaducto 48 .	99
I.4. Síntesis y propiedades de [1,2,4]triazol[4,3-<i>x</i>]piridin-3-ilidenos.	101
I.4.1. Introducción y objetivos.	101
I.4.2. Síntesis y propiedades de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3-<i>a/f</i>]piridin-3-ilidenos.	106
I.4.2.1. Síntesis de los tetrafluoroboratos de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a/f</i>]piridinio 72-75 .	106
I.4.2.2. Síntesis de complejos metálicos de Rh(I) de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a/f</i>]piridin-3-ilidenos 76-79 .	110
I.4.2.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a/f</i>]piridin-3-ilidenos.	113
I.4.3. Síntesis y propiedades de [1,2,4]triazol[4,3-<i>b</i>]isoquinolin-3-ilidenos con simetría axial.	115
I.4.3.1. Síntesis de las sales de 2-fenil(<i>iso</i> -propil)-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazol[4,3- <i>b</i>]isoquinolin-3-ilidenos 87 y 96 .	115
I.4.3.2. Síntesis de los complejos metálicos de Rh(I) de 2-fenil(<i>iso</i> -propil)-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazol[4,3- <i>b</i>]isoquinolin-3-ilideno 97-98 .	127
I.4.3.3. Evaluación de la capacidad donadora σ del 2-fenil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazol[4,3- <i>b</i>]isoquinolin-3-ilideno.	128
I.4.4. Parte experimental.	129
I.4.4.1. Sustancias de partida.	129
I.4.4.2. Síntesis de los tetrafluoroboratos de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a/f</i>]piridinio 72-75 .	130
I.4.4.2.1. Tetrafluoroborato de 2-fenil-5-metil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a</i>]piridinio 72 .	130
I.4.4.2.2. Tetrafluoroborato de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a</i>]piridinio 73 .	131
I.4.4.2.3. Tetrafluoroborato de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a</i>]quinolinio 74 .	132
I.4.4.2.4. Tetrafluoroborato de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>f</i>]fenantridinio 75 .	132

I.4.4.3. Síntesis de los complejos metálicos RhCl(COD){2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a/f</i>]piridin-3-ilideno}	76-79.	133
I.4.4.3.1. Complejo de Rh(I)	76.	133
I.4.4.3.2. Complejo de Rh(I)	77.	134
I.4.4.3.3. Complejo de Rh(I)	78.	135
I.4.4.3.4. Complejo de Rh(I)	79.	136
I.4.4.4. Síntesis de los complejos de RhCl(CO) ₂ {2-fenil[1,2,4]triazol[4,3- <i>a/f</i>]piridinio}	80 y 82.	137
I.4.4.4.1. Complejo dicarbonílico de Rh(I)	80.	137
I.4.4.4.2. Complejo dicarbonílico de Rh(I)	82.	138
I.4.4.5. Síntesis del yoduro de 2-(<i>iso</i> -propil)-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazol[4,3- <i>b</i>]isoquinolinio	96.	139
I.4.4.6. Síntesis de 3-bromo-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolina	90.	145
I.4.4.7. Síntesis del complejo RhCl(COD){2-fenil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazol[4,3- <i>b</i>]isoquinolin-3-ilideno}	97.	146
I.4.4.8. Síntesis del complejo RhCl(COD){2- <i>iso</i> -propil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazol[4,3- <i>b</i>]isoquinolin-3-ilideno}	98.	147

I.5. Conclusiones/Conclusions. **148**

II. Síntesis asistida por microondas de 5-amino-4-cianopirazoles y 4-aminopirazolpirimidinas. **153**

II.1. Objetivos.	153
II.2. Activación de reacciones mediante radiación microondas.	154
II.2.1. Introducción.	154
II.2.2. Beneficios de la Química con microondas.	158
II.2.3. Limitaciones de la Química con microondas.	162
II.2.4. Aplicaciones de la Química con microondas.	163
II.3. Reactivos soportados sobre polímeros.	166
II.4. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles y 4-aminopirazolpirimidinas. Resultados y discusión.	168
II.4.1. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles.	168

II.4.2. Síntesis de 4-aminopirazolpirimidinas.	175
II.5. Parte experimental.	177
II.5.1. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles 102a-i.	177
II.5.1.1. 5-Amino-4-ciano-1 <i>H</i> -pirazol 102a.	178
II.5.1.2. 5-Amino-4-ciano-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol.	178
II.5.1.3. 5-Amino-4-ciano-1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 102c.	179
II.5.1.4. 5-Amino-4-ciano-1-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 102d.	180
II.5.1.5. 5-Amino-4-ciano-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 102e.	180
II.5.1.6. 5-Amino-4-ciano-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol 102f.	181
II.5.1.7. 5-Amino-4-ciano-1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 102g.	182
II.5.1.8. 5-Amino-4-ciano-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 102h.	183
II.5.1.9. Ácido 4-[5-amino-4-ciano-1 <i>H</i> -pirazol-il]benzoico 102i.	183
II.5.2. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles 102j-l.	184
II.5.2.1. 5-Amino-4-ciano-1-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1 <i>H</i> - pirazol 102j.	184
II.5.2.2. 5-Amino-4-ciano-1-[3-(tiofen-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1 <i>H</i> - pirazol 102k.	185
II.5.2.3. 5-Amino-4-ciano-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol 102l.	186
II.5.3. Síntesis de 4-aminopirazolpirimidinas 103b-e, l.	186
II.5.3.1. 4-Amino-6-[5-amino-1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> - pirazol-4-il]-1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>d</i>]pirimidina 103b.	187
II.5.3.2. 4-Amino-6-[5-amino-1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-1-(4- clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>d</i>]pirimidina 103c.	188
II.5.3.3. 4-Amino-6-[5-amino-1-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-1- (piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>d</i>]pirimidina 103d.	189
II.5.3.4. 4-Amino-6-[5-amino-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-1-(4- fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>d</i>]pirimidina 103e.	190
II.5.3.5. 4-Amino-6-[5-amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-1-metil-1 <i>H</i> - pirazol[3,4- <i>d</i>] pirimidina 103l.	191
II.6. Conclusiones/Conclusions.	192

Apéndice I. Abreviaturas.	193
Apéndice II. Métodos generales.	195
Apéndice III. Materias primas.	199

RESUMEN/SUMMARY

Resumen/Summary.

La presente Tesis Doctoral ha sido diseñada y ejecutada con el objetivo fundamental de desarrollar aplicaciones de interés en el campo de la catálisis enantioselectiva. En concreto, se han desarrollado nuevas familias de carbenos *N*-heterocíclicos estables, haciendo especial énfasis en el estudio de la posibilidad de introducción de quiralidad basada en la presencia de grupos *N*-dialquilamino o de cadenas alquílicas con grupos tioéter como sustituyentes de uno o varios átomos de nitrógeno.

A modo de introducción, se recogen generalidades acerca de los carbenos *N*-heterocíclicos, describiendo más concretamente la naturaleza, estructura y estabilidad de los mismos, así como su reactividad y aplicaciones en catálisis enantioselectiva. En este contexto, se presentan antecedentes bibliográficos sobre la diversidad estructural de este tipo de carbenos.

A continuación se muestran los resultados obtenidos, que se han estructurado en los siguientes apartados:

En el apartado **I.2** se describen los resultados conseguidos en el desarrollo de nuevas sales de triazolío quirales a partir de hidracinas enantiopuras, y su utilización como precursores de nuevos carbenos *N*-heterocíclicos. Se describe así la síntesis de nuevos ligandos con estructura de 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos con sustituyentes alifáticos, aromáticos y alquílicos funcionalizados (ligandos heterobidentados C/S) en C-1. Además, se ha procedido a la formación de sus complejos de Rh(I) [Rh(CNH)Cl(COD)] y a la determinación de la capacidad donadora en los derivados [Rh(CNH)Cl(CO)₂]. En general, los sustituyentes unidos al N-1 tienen escasa influencia sobre las propiedades electrónicas del carbeno resultante, excepto en el caso de los ligandos mixtos CNH(triazol)/S(tioéter), en los que se observa una disminución de la capacidad donadora.

En el apartado **I.3** se recoge la síntesis de novedosos complejos de Ag(I), que contienen ligandos mixtos basados en estructuras carbénicas quirales tioéter/carbeno *N*-heterocíclico/tioéter (RS/CNH/SR), así como su aplicación en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares enantioselectivas entre iluros azometínicos derivados de imino glicinatos y alquenos deficientes en electrones. De esta manera se han obtenido las correspondientes pirrolidinas con elevados rendimientos, completa diastereoselectividad *endo* y enantioselectividades que alcanzan hasta el 80%. Es de destacar que esta reacción constituye la primera aplicación de carbenos *N*-heterocíclicos de plata (que por otra parte

se emplean con frecuencia como intermedios sintéticos en la preparación de carbenos *N*-heterocíclicos de otros metales de transición) en catálisis enantioselectiva.

En el apartado **I.4** se describe la síntesis de una nueva familia de sales de 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3-*a/f*]piridinio quirales, así como la formación de sus correspondientes complejos metálicos. Si se compara la capacidad donadora de los correspondientes triazopiridin-3-ilidenos con la de los derivados de triazol-5-ilidenos, se puede observar un aumento de la misma, provocada por el efecto de anulación del heterociclo. Por otro lado, se presentan aproximaciones a la versión quiral de esta nueva familia.

En el capítulo **II** se recogen los resultados obtenidos en la estancia realizada en los laboratorios del Profesor Steven V. Ley. En él, siguiendo un novedoso método de aplicación de irradiación microondas bajo flujo, se describe una eficiente síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles, así como de los productos derivados de su dimerización, lo que permite acceder a 4-aminopirazolpirimidinas de potencial utilidad. Este sistema de flujo ha permitido el aislamiento de estos productos con excelente pureza, sin necesidad de tradicionales “work-up” o procedimientos de purificación cromatográfica.

This Doctoral Thesis has been designed and performed with the aim of developing applications of interest in the field of enantioselective catalysis. In this context, new families of stable *N*-heterocyclic carbenes have been developed. The principal objective has been to study the possibility of introduction of chirality based on exocyclic *N*-dialkylamino groups or thioether-functionalized alkyl chains as substituents of one or more nitrogen atoms.

In the general introduction, the memory collects generalities about *N*-heterocyclic carbenes, describing his nature, structure, stability, and the most relevant aspects of their reactivity and applications in enantioselective catalysis. In addition, the introduction includes the most relevant bibliographic references covering the structural diversity of this type of carbenes.

The results section has been organized into independent chapters:

Chapter **I.2** covers the results obtained on the development of new triazolium salts from enantiopure hydrazines and their use as precursors of chiral *N*-heterocyclic carbenes. New 4-dialkylamino-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a substitution pattern at C-1 including alkyl, aryl and thioether-functionazided alkyl groups (heterobidentate C/S ligands) have been synthesised. Furthermore, the synthesis of their Rh(I) [Rh(NHC)Cl(COD)] complexes is described. Finally, the determination of the σ -donor ability of the [Rh(NHC)Cl(CO)₂] carbenes has been accomplished. Thus, the analysis of their infrared CO stretching frequencies indicates that, in general, nature of the substituents at N-1 has a negligible influence on the electronic properties of the carbene, with exception of the mixed ligands CNH(triazol)/S(thioeter), which show a lower σ -donor ability.

Chapter **I.3** describes the design and synthesis of novel Ag(I) complexes containing mixed ligands based on chiral thioeter/*N*-heterocyclic carbene/thioeter (RS/NHC/SR) structures. Besides, their application as catalysts in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of imino-glycinates to dipolarophiles is described. The expected pyrrolidine derivatives were obtained with high yields, complete *endo* diastereoselectivity and promising enantioselectivities (ee up to 80%). Noteworthy, this reaction constitutes the first application of Ag(I) *N*-heterocyclic carbenes (otherwise widely used as synthetic intermediates in the preparation of other metallic NHC complexes) in enantioselective catalysis.

Chapter **I.4** deals with the synthesis of a new family of achiral 2-fenil[1,2,4]triazol[4,3-*a/f*]pyridinium salts and their metallic complexes. A comparative analysis reveals that the σ -donor ability of these bicyclic carbenes is clearly higher than that of triazopyridin-

5-ylidene analogues, as a result of the annelation of the heterocycle. Furthermore, a preliminary approach to the development of a chiral version of this new type of carbenes is discussed.

Chapter **II** collects the final results of a short stay in the laboratories of Prof. Steven Ley at Cambridge. In this work, a novel flow microwave device has been applied to the synthesis of 5-amino-4-cyanopyrazoles and the structurally more complex dimeric pyrazolopyrimidines. The used flow system allows the isolation of these products with excellent purity without the need of traditional work-up or chromatographic purifications.

INTRODUCCIÓN

Introducción.

La síntesis de productos enantioméricamente puros (síntesis enantioselectiva) ha adquirido en los últimos tiempos gran relevancia debido a su incidencia en las industrias farmacéutica, agroquímica, perfumería, etc. Una de las causas fundamentales reside en el hecho de que numerosos fármacos, herbicidas, insecticidas, perfumes., sólo son activos en una única forma enantiomérica (eutómero), y en algunos casos el enantiómero contrario (distómero) puede tener efectos adversos o incluso tóxicos (Figura 1).

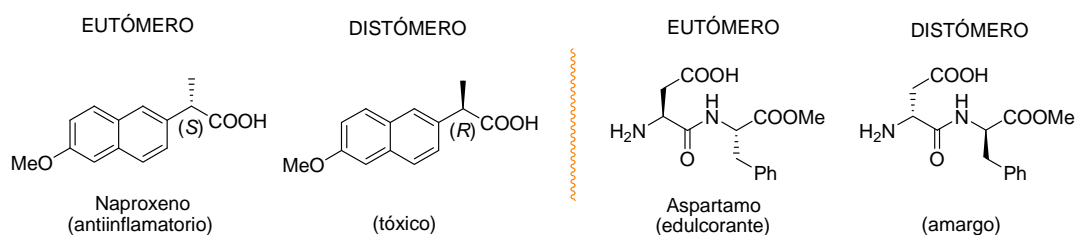


Figura 1

La síntesis enantioselectiva presenta la ventaja de que, además de evitar la producción innecesaria de la mitad del producto, con la consecuente disminución de gastos, contribuye a mitigar una de las preocupaciones más relevantes de la sociedad y como consecuencia de ello, de la comunidad científica, como es la preservación y recuperación del medio ambiente, para lo que resulta crucial la minimización de la producción de residuos no reciclables.

En este contexto, la catálisis homogénea enantioselectiva es de especial relevancia. En los últimos treinta años la catálisis enantioselectiva ha constituido una línea de intensa actividad investigadora, y de hecho tanto catalizadores heterogéneos como homogéneos han aportado soluciones y mejoras en numerosos casos.

Hasta la actualidad, los esfuerzos de la comunidad científica en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva se pueden enmarcar en tres actividades principales:

- ✚ Desarrollo de catalizadores quirales más atractivos industrialmente, es decir, con mejores propiedades de estabilidad y actividad y menores costes.

- ✚ Desarrollo de estrategias encaminadas a la inmovilización de los catalizadores en soportes sólidos para conseguir reciclados más sencillos y eficientes.

- ✚ Estudio y desarrollo de nuevas reacciones catalíticas enantioselectivas de interés.

Es necesario destacar que, aunque el campo de la catálisis enantioselectiva se encuentra ampliamente dominado por la catálisis metálica, existen notables avances en el campo de la organocatálisis, que se basa en el uso de moléculas orgánicas simples como catalizadores en procesos libres de metales.

Por todo lo dicho, el desarrollo de nuevos catalizadores quirales con propiedades modulables continúa siendo un aspecto esencial para el desarrollo de nuevas y más eficientes aplicaciones en el campo de la catálisis enantioselectiva.

Con esta motivación fundamental se ha diseñado y ejecutado esta Tesis Doctoral, que, con base a experiencias previas de nuestro grupo de investigación, tiene como objetivo fundamental la preparación de nuevas familias de ligandos y catalizadores quirales, que permitan contribuir a la mejora de las propiedades de otros ya existentes, y dar con ello cobertura de una mayor diversidad de reacciones catalíticas enantioselectivas. En concreto, nos hemos propuesto el desarrollo de nuevas familias de carbenos *N*-heterocíclicos estables, con especial énfasis en el estudio de la posibilidad de introducción de quiralidad basada en la presencia de grupos *N*-dialquilamino quirales exocíclicos como sustituyentes de uno o varios átomos de nitrógeno.

Los resultados obtenidos se han estructurado en los siguientes apartados:

En el apartado **I.2** se resumen los resultados conseguidos en el desarrollo de nuevas sales de triazolío, precursoras de carbenos *N*-heterocíclicos quirales derivados de hidracinas enantiopuras, así como la formación de sus complejos metálicos.

En el apartado **I.3** se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de complejos metálicos que contienen ligandos mixtos basados en estructuras carbénicas quirales tioéter/carbeno *N*-heterocíclico/tioéter (*RS/CNH/SR*), así como su aplicación en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

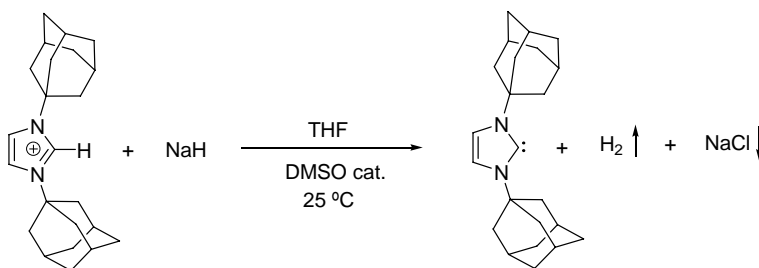
En el apartado **I.4** se describe la síntesis de una nueva familia de sales de triazo[4,3-*a/f*]piridinio quirales, la formación de sus correspondientes complejos metálicos, así como aproximaciones a la versión quiral de esta familia.

En el capítulo **II** se recogen los resultados obtenidos en la estancia realizada en los laboratorios del Prof. Steven V. Ley. En él, siguiendo un novedoso método de aplicación de irradiación microondas, bajo flujo, se describe la síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles, así como de los productos derivados de su dimerización, lo que permite acceder a 4-aminopirazolpirimidinas de potencial utilidad.

***I. DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LAS
APLICACIONES DE NUEVAS FAMILIAS
DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS***

I. Diseño, síntesis y evaluación de las aplicaciones de nuevas familias de carbenos *N*-heterocíclicos.

Los grandes avances y las intensas investigaciones en el campo de los carbenos *N*-heterocíclicos llevados a cabo en la última década parten fundamentalmente del trabajo de Arduengo y colaboradores, que aislaron a principios de los noventa el primer carbeno *N*-heterocíclico cristalino y estable¹ (Esquema 1).



Esquema 1

Desde ese momento, el interés y la curiosidad despertada por los carbenos estables han sido enormes, y han motivado un esfuerzo creciente de diversos grupos de investigación encaminado a la síntesis de distintos aminocarbenos con la mayor variedad estructural posible. Inicialmente, la estabilidad de los carbenos *N*-heterocíclicos se consideró limitada a los diaminocarbenos, en los que el nitrógeno proporciona un adecuado carácter π donador/ σ aceptor, con sustituyentes voluminosos para dificultar la dimerización y con carácter aromático. En la actualidad se han sintetizado y caracterizado carbenos cíclicos y acíclicos, aromáticos o saturados, derivados de imidazol o de otros heterociclos, condensados con otros anillos, derivados de la sustitución de uno de los nitrógenos por otros heteroátomos e incluso con un solo heteroátomo estabilizador (Figura 2).

¹ Arduengo, J. A.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

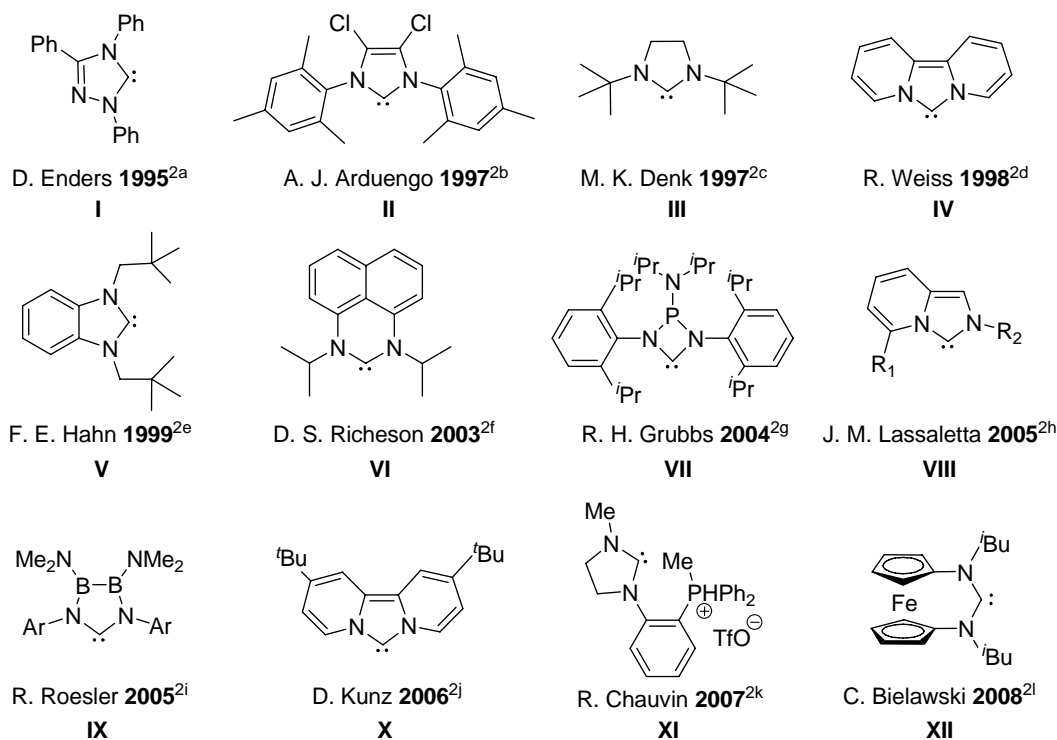


Figura 2. Diversidad estructural de diaminocarbenos cíclicos estables.²

Durante los últimos años, la mayoría de las investigaciones realizadas en el campo de los carbenos *N*-heterocíclicos han estado motivadas por las extraordinarias propiedades, en cuanto a estabilidad y actividad catalítica que este tipo de compuestos confieren como ligandos a los complejos metálicos de los que puedan formar parte.³

² (a) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021. (b) Arduengo, A. J.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.; Khasnis, D.; Marshall, W. J.; Prakasha, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742. (c) Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607. (d) Weiss, R.; Reichel, S.; Handke, M.; Hampel, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 344. (e) Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Bläser, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931. (f) Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314. (g) Despagnet-Ayoub, E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198. (h) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290. (i) Krahulic, K. E.; Enright, G. D.; Parvez, M.; Roesler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4142. (j) Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Commun.* **2006**, 1378. (k) Canac, Y.; Duhayon, C.; Chauvin, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6313. (l) Khramov, D.; Rosen, E.; Lynch, V.; Bielawski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2267.

³ Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

Adicionalmente, la idoneidad de este tipo de compuestos como organocatalizadores nucleofílicos también ha sido demostrada.⁴

Es de destacar que en las reacciones exitosas publicadas hasta el momento, empleando estos compuestos como ligandos o catalizadores se consiguen altas enantioselectividades, si bien los casos descritos se encuentran restringidos en número y condiciones.⁵ Es por ello que el desarrollo de nuevos catalizadores quirales con propiedades modulables sigue siendo un aspecto esencial para el desarrollo de nuevas y más eficientes aplicaciones en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva.

Dentro de este interés general, en nuestro grupo de investigación hemos iniciado recientemente un nuevo proyecto encaminado a la síntesis de nuevos tipos de carbenos *N*-heterocíclicos. Los principales objetivos de esta investigación son los siguientes:

- ✚ Síntesis y estudio de la estructura de nuevas familias de sales de azolio quirales.

- ✚ Síntesis de los correspondientes carbenos a partir de las sales de azolio sintetizadas, y de los complejos metálicos en los que estas familias de carbenos quirales actúen como ligandos.

- ✚ Evaluación de las propiedades donadoras de los nuevos carbenos *N*-heterocíclicos en comparación con otros de estructura relacionada.

- ✚ Estudio de las posibles aplicaciones de estos carbenos en catálisis enantioselectiva.

Dentro de este contexto, en esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo una nueva aportación a este campo, abordando el desarrollo y optimización de la síntesis de nuevas sales de azolio precursoras de carbenos *N*-heterocíclicos de interés, centrándonos en concreto en los siguientes **objetivos**:

- ✚ Síntesis de nuevas sales de triazolío precursoras de carbenos *N*-heterocíclicos quirales derivados de hidracinas enantiopuras, así como la formación de sus complejos metálicos.

- ✚ Síntesis de nuevos ligandos mixtos basados en novedosas estructuras carbénicas quirales tioéter/carbena *N*-heterocíclico/tioéter (RS/CNH/SR), así como la aplicación de los correspondientes complejos metálicos de Ag(I) como catalizadores en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

⁴ (a) Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506. (b) Marion, N.; Diez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988.

⁵ (a) Crudden, A. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. (b) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis (Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 21)*, Springer Berlin/ Heidelberg **2007**.

✚ Síntesis de una nueva familia de sales de triazo[4,3-*a/f*]piridinio quirales, formación de algunos de sus complejos metálicos, y aproximaciones a la versión quiral de esta familia.

Antes de pasar a exponer los resultados obtenidos, se resumirán brevemente aspectos relacionados con las características de los carbenos *N*-heterocíclicos, así como una puesta al día del estado actual del tema.

I.1. Carbenos *N*-heterocíclicos. Generalidades.

I.1.1. Naturaleza, estructura y estabilidad de los carbenos *N*-heterocíclicos.⁶

Los carbenos son especies neutras en las que existe un átomo de carbono divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia. El carbono carbénico puede adoptar una geometría lineal o angular. La geometría lineal implica una hibridación *sp* del carbono carbénico, manteniendo dos orbitales *p* degenerados. En la geometría angular el carbono carbénico adopta una hibridación de tipo *sp*², manteniéndose sólo el orbital *p_y* (normalmente llamado *p_π*) sin cambio, mientras que el orbital que comienza siendo puro *p_x* se estabiliza, ya que adquiere un cierto carácter *s* (orbital σ). Los aminocarbenos, en general, presentan una distribución angular, cuyos ángulos experimentales oscilan entre los 100° y 120° dependiendo de las restricciones estéricas o estructurales de las moléculas que los contienen.

Una vez establecida la geometría angular (*C*_{2v}), son posibles cuatro configuraciones electrónicas distintas para estos carbenos (Figura 3). Los dos electrones de no enlace pueden colocarse en dos orbitales diferentes con spines paralelos (estado triplete), con lo que la molécula queda descrita por una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$. Por el contrario, para los carbenos singletes los dos electrones de no enlace pueden estar apareados en el mismo orbital σ o *p_π*. Por consiguiente, existen dos estados singletes diferentes, p_π^2 y σ^2 , siendo normalmente este último más estable. Y finalmente, también puede existir un estado excitado singlete, con una ocupación antiparalela y una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$.

⁶ Hahn, F.; Ekkehardt, J.; Mareike, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.

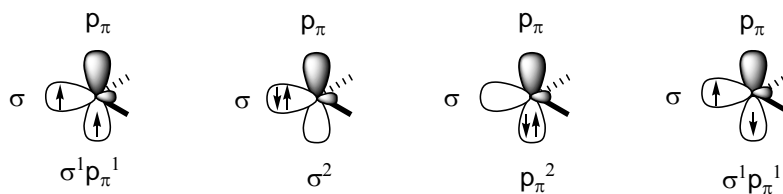


Figura 3. Configuraciones electrónicas en los carbenos angulares (C_{2v}).

La multiplicidad de spin del estado fundamental es crucial, ya que dicta la reactividad del carbeno. Los carbenos de tipo singlete presentan un orbital lleno y otro vacío, por lo que deberían presentar reactividad ambifílica. Sin embargo, los carbenos de tipo triplete tienen dos orbitales ocupados con un sólo electrón, por lo que pueden ser considerados como di-radicales. Obviamente, la multiplicidad de spin del estado fundamental vendrá dada por la energía relativa de los orbitales σ y p_π . Una gran diferencia energética σ - p_π favorecerá el estado singlete, mientras que el estado triplete adquirirá mayor importancia a medida que esta diferencia energética disminuya. Los diaminocarbenos se estabilizan por la acción sinérgica de efectos pull,pull-inductivos y push,push-mesómeros ya que el par de electrones libres se estabiliza por el efecto inductivo de los dos átomos de nitrógeno electronegativos, mientras que la deficiencia electrónica del carbono carbénico queda reducida por la donación de los dos pares de electrones libres del nitrógeno (Figura 4).

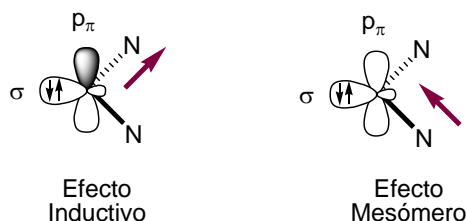


Figura 4. Efectos inductivo y mesómero en los diaminocarbenos.

Teniendo en cuenta todo lo dicho, en los carbenos N -heterocíclicos el par de electrones del carbono carbénico se localiza en un orbital híbrido de tipo sp^2 sobre el átomo de carbono, que además es el HOMO (Figura 5, OM3), de donde se deduce que son excelentes donadores σ . Clásicamente, se ha ignorado el carácter π -aceptor en este tipo de diaminocarbenos, ya que la fuerte interacción de ambos heteroátomos con el orbital p_z del átomo de carbono eleva de manera considerable la energía relativa del LUMO, que es un orbital π totalmente de antienlace (Figura 5, OM4). Sin embargo,

cálculos teóricos recientes y algunas evidencias experimentales sugieren que los carbenos *N*-heterocíclicos son mucho más flexibles desde el punto de vista electrónico,⁷ pudiendo estabilizar metales ricos en electrones mediante retrodonación $d \rightarrow \pi^*$ (Figura 5, c) e incluso metales deficientes en electrones mediante donación $\pi \rightarrow d$ (Figura 5, d).

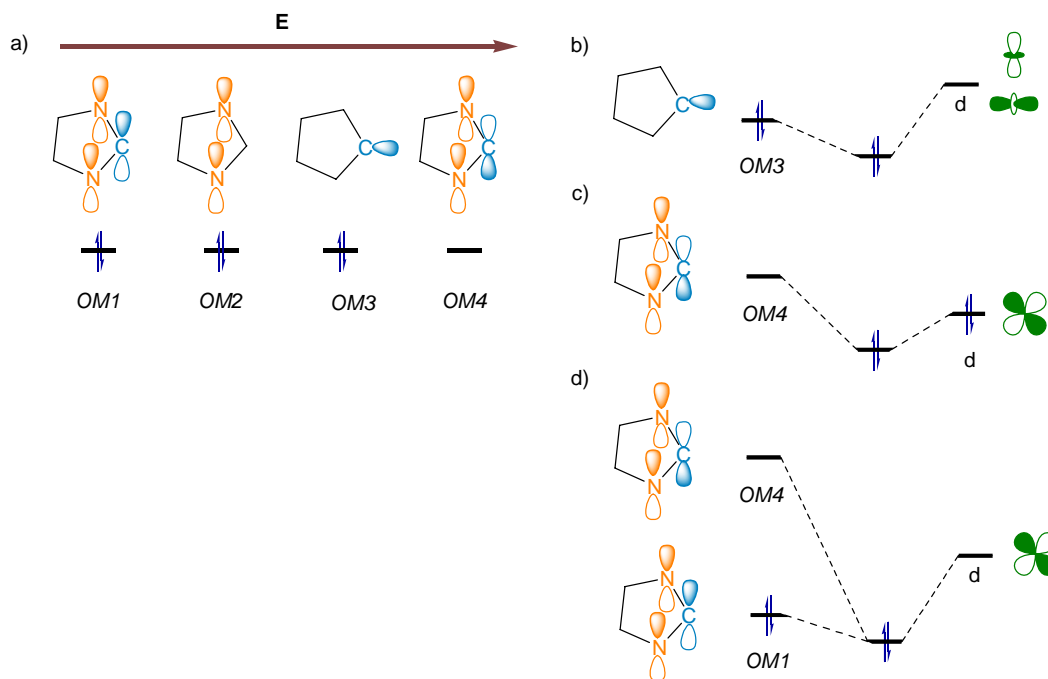


Figura 5.⁸ a) Representación esquemática de los orbitales moleculares de los carbenos *N*-heterocíclicos que intervienen en el enlace con el centro metálico. Representación esquemática de las posibles interacciones CNH \leftrightarrow M;
 b) Donación σ (CNH) \rightarrow d (M);
 c) Retrodonación d (M) \rightarrow π^* (CNH);
 d) Donación π (CNH) \rightarrow d (M).

En lo que se refiere a los efectos estéricos, está admitido que pueden llegar incluso a determinar la multiplicidad de spin del estado fundamental si los efectos

⁷ (a) Tulloch, A. D.; Danopoulos, A. B.; Kleinhenz, S.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Eastham, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 2027. (b) Hu, X.; Castro-Rodríguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 755. (c) Jacobsen, H.; Correa, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4350.

⁸ Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407.

electrónicos son despreciables. En cualquier caso, los sustituyentes voluminosos claramente estabilizan cinéticamente todo tipo de carbenos.⁹

I.1.2. Reactividad de los carbenos *N*-heterocíclicos.

Como se ha indicado anteriormente, los carbenos poseen seis electrones en su capa de valencia, por lo que presentan tres orbitales sp^2 llenos y un orbital p vacío. Por esta razón tienen un carácter ambifílico, pudiendo actuar como donadores de electrones a través de un orbital sp^2 o como electrófilos a través del orbital p . Sin embargo, el LUMO de los carbenos *N*-heterocíclicos es un orbital π de alta energía y por consiguiente totalmente antienlazante, por lo que en la práctica sólo actuarán como nucleófilos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, entre las reacciones típicas que dan los carbenos se encuentran: dimerizaciones, inserciones a enlaces X-H, adiciones a enlaces múltiples C-X o formación de complejos metálicos.

I.1.2.1. Dimerización.

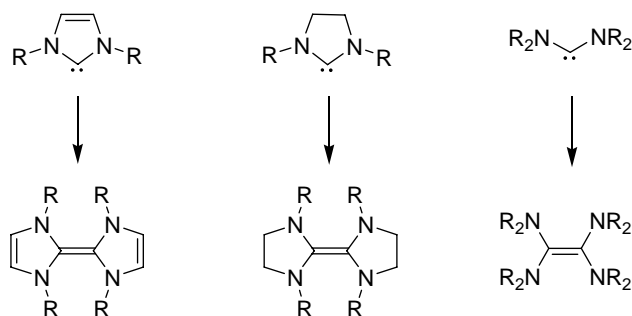
Los carbenos son especies extraordinariamente reactivas, siendo muy complicado su aislamiento, como consecuencia en muchos de los casos de este tipo de reacción. La viabilidad de la dimerización dependerá generalmente de la ganancia o pérdida energética del proceso.

Los imidazol-2-ilidenos sencillos son termodinámicamente estables en lo que se refiere a la dimerización. Esto es indicativo de que la sustitución de los cuatro hidrógenos del etileno por dos unidades $-RN-CH=CH-NR$ conlleva la desaparición de más de 700 $KJ\cdot mol^{-1}$ de energía de estabilización por la formación del doble enlace $C=C$. Este resultado puede considerarse una consecuencia de la enorme estabilización del estado singlete en el caso de los imidazol-2-ilidenos, en parte debido a la aromaticidad de estos compuestos, que se pierde al pasar al correspondiente dímero (Esquema 2).

En los anillos no aromáticos de cinco miembros se requiere un importante impedimento estérico para que el carbeno no tenga tendencia a la dimerización. Así, para

⁹ (a) Myers, D. R.; Senthilnathan, V. P.; Platz, M. S.; Jones, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4232.
(b) Gano, J. E.; Wettach, R. H.; Platz, M. S.; Senthilnathan, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2326.

R= ^tBu el carbeno es un sólido cristalino, mientras que para R= Me, Et o ⁱPr dimerizan. En el caso de los carbenos acíclicos (Esquema 2) la línea que separa los carbenos estables de los que dimerizan no es muy clara.

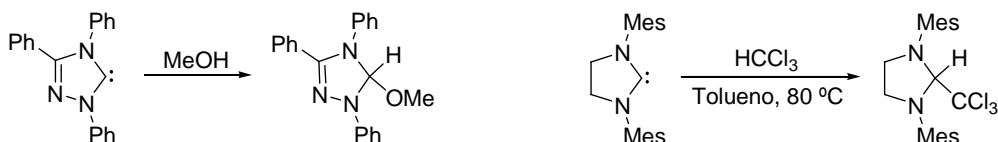


Esquema 2. Posibilidad de dimerización de carbenos.

I.1.2.2. Inserciones a enlaces X-H.

Dado el carácter nucleofílico de los carbenos *N*-heterocíclicos, éstos reaccionan con aminas, alcoholes y enlaces C-H polarizados originando los correspondientes productos de inserción en el enlace X-H.

Esta reacción, utilizando cloroformo o metanol, puede emplearse para proteger los carbenos, aprovechando la estabilidad de sus aductos y la facilidad para su desprotección, mediante un simple tratamiento a alto vacío (Esquema 3).¹⁰

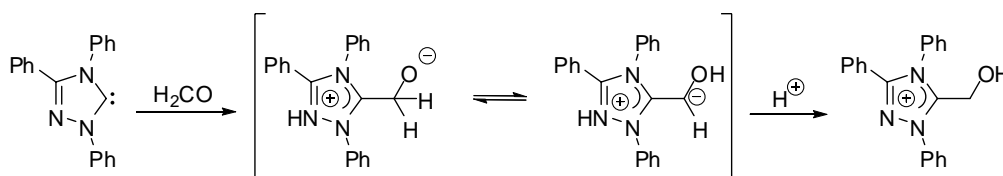


Esquema 3. Inserción de carbenos a metanol y cloroformo.

¹⁰ Revisión de inserción de carbenos *N*-heterocíclicos en enlaces polarizados C-H: Arduengo, A. J.; Calabrese, J. C.; Davidson, F.; Rasika, H. V.; Goerlich, J. R.; Krafczyk, R.; Marshall, W. J.; Tamm, M.; Schmutzler, R. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2348.

I.1.2.3. Adiciones a enlaces múltiples C-X.

Los carbenos *N*-heterocíclicos reaccionan con compuestos carbonílicos originando un intermedio *zwitteriónico* que puede ser aislado en su forma protonada (Esquema 4).



Esquema 4

I.1.2.4. Formación de complejos metálicos.

Los carbenos *N*-heterocíclicos se comportan como excelentes donadores σ , constituyendo una alternativa a los ligandos más clásicos donadores de dos electrones en química de coordinación: fosfinas, aminas, iminas, éteres, tioéteres, etc. Dadas sus propiedades donadoras, se conocen complejos de carbenos *N*-heterocíclicos con metales alcalinos,¹¹ alcalino-térreos,¹² la inmensa mayoría de los metales de transición¹³ e incluso lantánidos y actínidos.¹⁴

De una manera general, se encuentra establecido que cuando los carbenos forman complejos metálicos se pueden comportar de forma distinta, permitiéndonos clasificarlos en dos grandes grupos: carbenos tipo Fischer o tipo Schrock. Los diagramas de la Figura 6 describen, simplificada, la naturaleza de los enlaces M=C en cada uno de estos sistemas, que depende de las características del fragmento metálico y de los grupos que se enlazan al átomo de carbono.

¹¹ Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortolitti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem. Comm.* **1999**, 241.

¹² (a) Herrmann, W. A.; Runte, O.; Artus, G. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 501, C1. (b) Fröhlich, N.; Pidun, U.; Stahl, M.; Frenking, G. *Organometallics* **1997**, 16, 442.

¹³ Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.

¹⁴ Arnold, P. L.; Mungur, S. A.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5981.

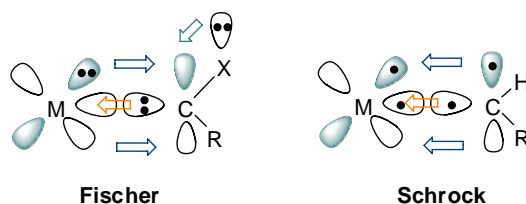


Figura 6

Para facilitar la discusión de los complejos de carbenos *N*-heterocíclicos, resulta conveniente hacer unas consideraciones acerca de los carbenos de Fischer y Schrock en relación con los carbenos *N*-heterocíclicos.

Los **carbenos de Fischer** generalmente presentan uno o dos heteroátomos enlazados al átomo de carbono ($X = O, N$ o S) y se encuentran en estado singlete. La estabilidad de los complejos de carbenos de Fischer viene determinada por la retrodonación π desde el metal al orbital p vacío, que requiere metales en bajo estado de oxidación. El enlace en estos carbenos se puede describir como una combinación de dos componentes, una donadora σ y otra aceptora de tipo π ($M \rightarrow C, X \rightarrow C$). Esta interacción es dominada por la componente σ , lo que conduce a una polarización con la carga positiva centrada en el átomo de carbono. Este átomo de carbono carbénico presenta en el complejo carácter electrófilo y sus propiedades químicas son comparables con las de un carboxilo de éster.

Los **carbenos de Schrock** engloban a aquellos complejos de metales en alto estado de oxidación en los que el carbono no contiene heteroátomos u otros grupos con capacidad para actuar como donadores π y se encuentra formalmente en estado triplete. La interacción de estos carbenos con el centro metálico se produce a través de dos enlaces, de simetría σ y π respectivamente, a los que ambos fragmentos contribuyen con un electrón cada uno, con lo que se puede considerar que existe un enlace doble $M=C$ polarizado, con la carga negativa centrada en el fragmento carbénico, que presenta carácter nucleófilo.

Atendiendo a las anteriores consideraciones, los carbenos *N*-heterocíclicos, al formar los correspondientes complejos metálicos, se podrían clasificar como próximos a los de tipo Fischer, con la diferencia de que los primeros presentan una limitada y mínima capacidad de retrodonación (Figura 7).

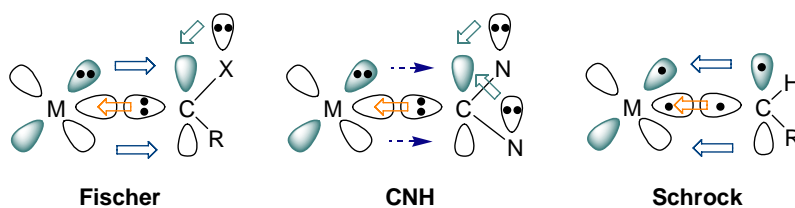


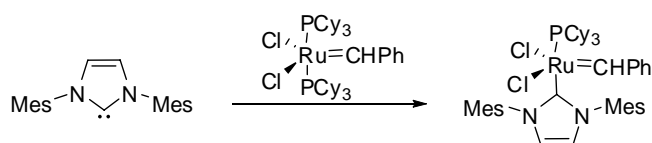
Figura 7

La síntesis de complejos metálicos de carbenos *N*-heterocíclicos se puede realizar mediante tres vías distintas:¹⁵

(A) Reacción directa del carbeno con el precursor metálico.

Es posible preparar complejos metálicos de carbenos *N*-heterocíclicos por reacción directa del carbeno libre con el precursor metálico.

En este grupo existen reacciones de sustitución del ligando (Esquema 5) o reacciones sobre una vacante de coordinación que se genera fácilmente, por ejemplo, tras la ruptura de dímeros tales como $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, $[\text{PdCl}(\text{alilo})]_2$ o $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$.

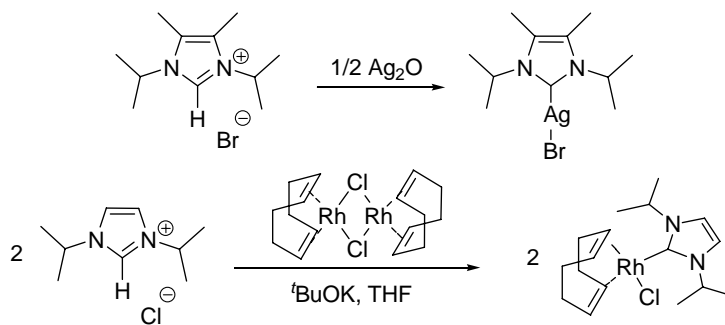


Esquema 5

(B) Reacción entre la sal de azolio precursora del carbeno con una fuente metálica que contenga como ligando un anión suficientemente básico como para desprotonar dicha sal (Esquema 6).¹⁶

¹⁵ Hermann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm V. P. "Metal complexes of stable carbenes", *Advance in Organometallic Chemistry* **2001**, 48, 1.

¹⁶ Frey, G.; Rentzsch, C.; Preysing, D.; Scherg, T.; Mühlhofer, M.; Herdtweck, E.; Hermann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5725.

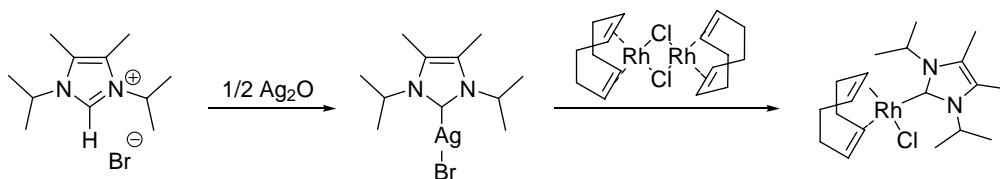


Esquema 6

(C) Transmetalación.

En la síntesis de complejos metálicos de carbenos, los de plata constituyen una herramienta de gran interés por dos razones fundamentales. La primera es por su estabilidad y la segunda, y más importante, porque son excelentes reactivos de transferencia de carbenos a otros centros metálicos tales como Pd(II), Ru(II), Rh(I) e Ir(I).

Existen diversos carbenos que no se pueden emplear en forma libre debido a su inestabilidad. Esta metodología resulta de gran interés para este tipo de casos, ya que permite emplear dichos carbenos como ligandos en las reacciones deseadas (Esquema 7).



Esquema 7

I.1.2.4.1. Evaluación de la capacidad donadora σ de los carbenos *N*-heterocíclicos.

A partir de los complejos metálicos de los carbenos *N*-heterocíclicos se puede estimar la capacidad donadora relativa de los carbenos utilizando un método inicialmente descrito para fosfinas.¹⁷ Para ello, se escoge un complejo metálico de fácil síntesis que se toma como modelo. Este complejo debe constar de uno o más carbenos como ligandos

¹⁷ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

variables a estudiar (si contiene más de un carbeno, éstos han de ser idénticos) y el resto de los ligandos fijos, siendo al menos uno de estos un CO en posición relativa *trans* a uno de los carbenos. Es preferible que en el complejo usado como modelo no existan otros ligandos aceptores π distintos de CO, ya que su existencia podría falsear los valores relativos de ν_{CO} medidos para cada complejo.

La cesión de densidad electrónica del carbeno al metal provoca la respuesta de éste, liberando parte de este exceso de densidad en forma de donación π desde un orbital d lleno del metal al o a los ligandos CO (Figura 8). Como el orbital del CO al que llega este flujo electrónico es el π^* , esta donación debilita la fuerza del enlace C \equiv O y por tanto provoca una disminución del valor de ν_{CO} en IR, efecto que será tanto más acusado cuanto más donador sea el carbeno. A partir de la comparación de los valores de ν_{CO} de distintos complejos se puede evaluar la capacidad donadora relativa de los carbenos.

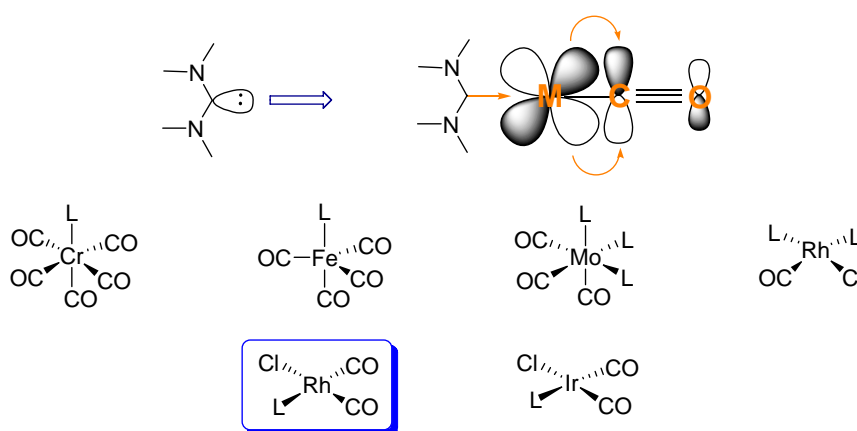
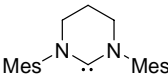
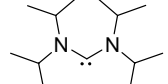
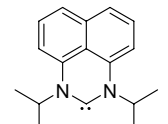
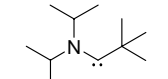
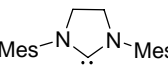
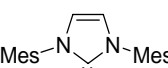
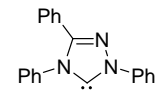
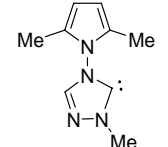


Figura 8. Evaluación relativa de la capacidad donadora σ de los carbenos (L= carbeno).

De entre los posibles complejos modelo descritos, se ha escogido el complejo [RhLCl(CO)₂] por ser uno de los más empleados en la bibliografía de carbenos estables. De esta manera, se facilita la comparación de nuestros resultados con el mayor número posible de ejemplos ya descritos. Los valores de ν_{CO} que se comparan normalmente en la bibliografía son los correspondientes a la ν_{CO} del carbonilo en *trans*, pues es sobre este carbonilo donde el efecto de la donación σ del carbeno debe ser más acusada. Sin embargo, hemos considerado que el valor medio entre la ν_{CO} (*cis*-) y ν_{CO} (*trans*-) puede proporcionar una medida más correcta, dado que lógicamente el metal no sólo cede densidad electrónica al CO en *trans* al carbeno sino también al *cis*.

En la Tabla 1 se recogen los valores descritos para ν_{CO} (*cis*-), ν_{CO} (*trans*-) y $\nu_{\text{CO media}}$ para carbenos de distinta naturaleza. A partir de los datos recogidos en esta tabla puede en principio evaluarse de manera cualitativa la capacidad donadora de los mismos.

Tabla 1.

Entrada	$\nu_{\text{CO trans}}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CO cis}}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CO media}}(\text{cm}^{-1})$
1 ¹⁸ 	1976	2062	2017
2 ¹⁹ 	1984	2057	2020
3 ²⁰ 	1985	2073	2029
4 ²¹ 	1989	2070	2029
5 ²² 	1996	2081	2038
6 ²³ 	2006	2076	2042
7 ²⁴ 	2009	2089	2049
8 ²⁵ 	2013	2095	2051

¹⁸ Mayr, M.; Wurst, K.; Ongania, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256.

¹⁹ Denk, K.; Sirsch, P.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 219.

²⁰ Bazinet, P.; Yap, G. P.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314.

²¹ Lavallo, V.; Mafhouz, J.; Canac, Y.; Donnadiou, B.; Schoeller, W.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670.

²² Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772.

²³ Mayr, M.; Wurst, K.; Ongania, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256.

²⁴ Martin, D.; Baceiredo, A.; Gornitzka, H.; Shoeller, W. W.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1700.

²⁵ Alcarazo, M.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5979.

Como puede verse en el caso de los ejemplos escogidos, los carbenos acíclicos (Tabla 1, entradas 2 y 4) o con anillos de seis miembros (Tabla 1, entradas 1 y 3) son más donadores que aquellos en los que el ciclo saturado es sólo de cinco miembros (Tabla 1, entrada 5), y éstos a su vez más donadores que los derivados de anillos insaturados (Tabla 1, entradas 6 y 7). A su vez, los 1,2,4-triazol-5-ilidenos (Tabla 1, entradas 7 y 8) son menos donadores que los imidazol-2-ilidenos (Tabla 1, entradas 1-6).

I.1.3. Carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis enantioselectiva.

Mientras que los complejos metal-carbeno tipo Fischer o Schrock son reactivos muy útiles para la transferencia de fragmentos CR₂ (R= alquil, aril, alcoxi...) en reacciones de ciclopropanación o metátesis de olefinas, los carbenos *N*-heterocíclicos coordinados a metales son mucho más inertes, por lo que han sido usados como ligandos en reacciones catalíticas tan dispares como metátesis,²⁶ hidrogenación,²⁷ ciclopropanación,²⁸ y diversas reacciones de acoplamiento como las de tipo Heck,²⁹ o Suzuki-Miyaura,³⁰ entre otras.

Los carbenos *N*-heterocíclicos constituyen una alternativa al uso de las fosfinas en catálisis orgánica y organometálica debido a diversas razones:

✚ En primer lugar, la capacidad donadora σ de estos carbenos es comparable o mejor que la de las fosfinas más básicas. Además, los catalizadores basados en carbenos *N*-heterocíclicos se caracterizan por enlaces metal-carbono excepcionalmente fuertes, que les proporcionan una alta estabilidad térmica, lenta velocidad de disociación y, consecuentemente, mejor resistencia frente a la oxidación o pérdida gradual de eficiencia por fenómenos disociativos, haciendo innecesario el empleo de exceso de ligando.³¹

²⁶ (a) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490. (b) Trenka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546. (c) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.

²⁷ (a) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, K.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113. (b) Vázquez-Serrano, L. D.; Owens, B. T.; Buriak, J. M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2786.

²⁸ Çetinkaya, B.; Özdemir, I.; Disneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *534*, 153.

²⁹ Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1.

³⁰ Suzuki, A. J. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

³¹ (a) Chianese, A. R.; Li, X.; Janzen, M. C.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1663. (b) Peris, E.; Loch, J. A.; Mata, J.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 201.

✚ Desde un punto de vista práctico, las sales precursoras de carbenos son relativamente estables a altas temperaturas y al aire, mientras que las fosfinas se degradan u oxidan. Esto facilita la síntesis y el almacenamiento de sus catalizadores a gran escala.

✚ Finalmente, la versatilidad estructural de los carbenos *N*-heterocíclicos amplía enormemente el rango de aplicabilidad de estas especies en el panorama actual de la química (Figura 9).

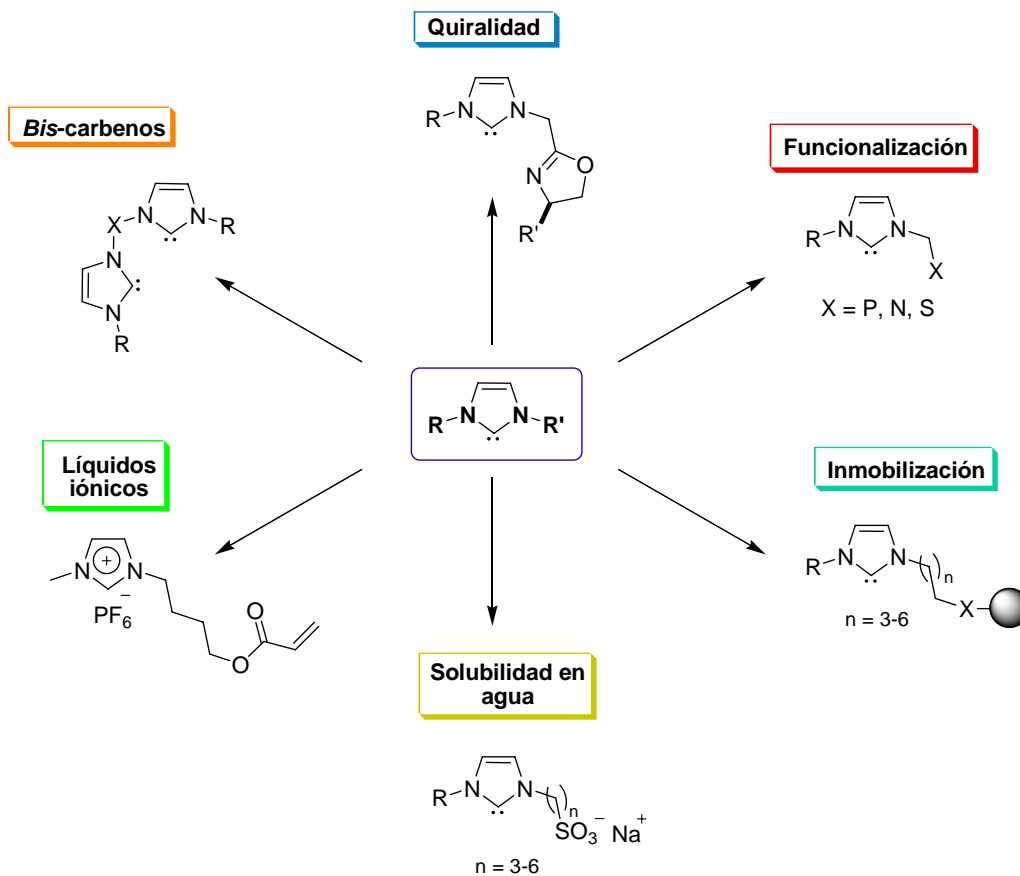


Figura 9. Versatilidad estructural de CNHs.

(c) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 1194. (d) Schwarz, J.; Bohm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773.

En los últimos años se han desarrollado numerosas estrategias para la introducción de elementos quirales en los carbenos *N*-heterocíclicos: ejes quirales contenidos en unidades de biarilo, quiralidad planar de metalocenos (Figura 10), centros estereogénicos en las cadenas laterales o en los heterociclos (Figura 11).

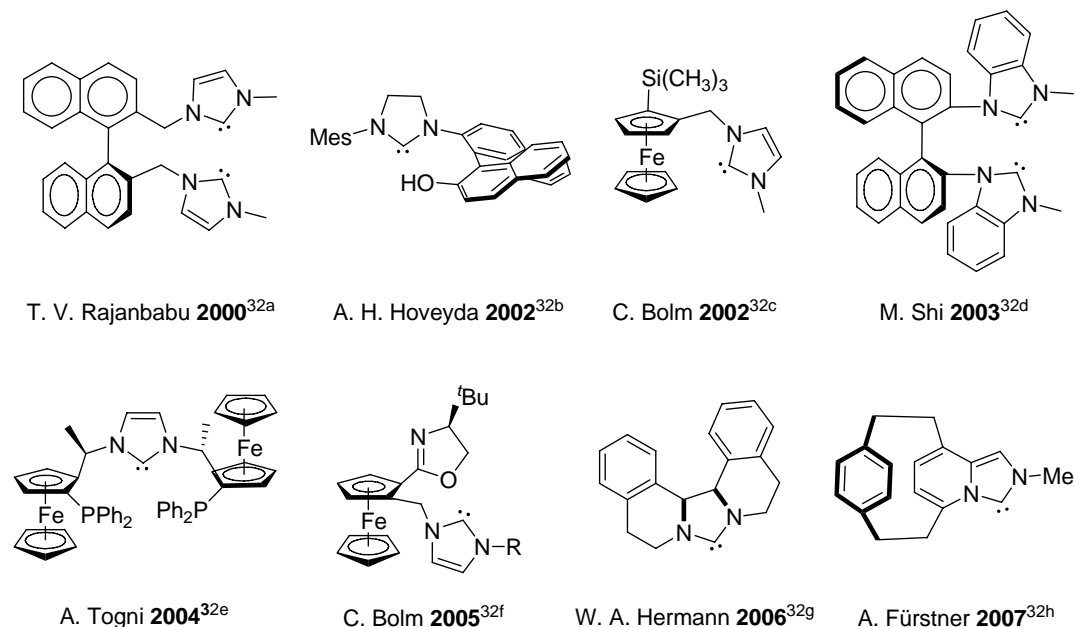


Figura 10. Diversidad estructural de CNHs: quiralidad axial y planar.³²

³² (a) Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Galluci, J. C.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125. (b) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. (c) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707. (d) Duan, W. L.; Shi, M.; Rong, G. B. *Chem. Commun.* **2003**, 2916. (e) Gischig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2004**, *23*, 2479. (f) Yuan, Y.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5747. (g) Hermann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F.; Rodefeld, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449; Estructuras análogas: Baskakov, D.; Hermann, W. A.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D. *Organometallics* **2007**, *26*, 626. (h) Fürstner, A.; Alcarazo, M.; Krause, H.; Lehmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12676.

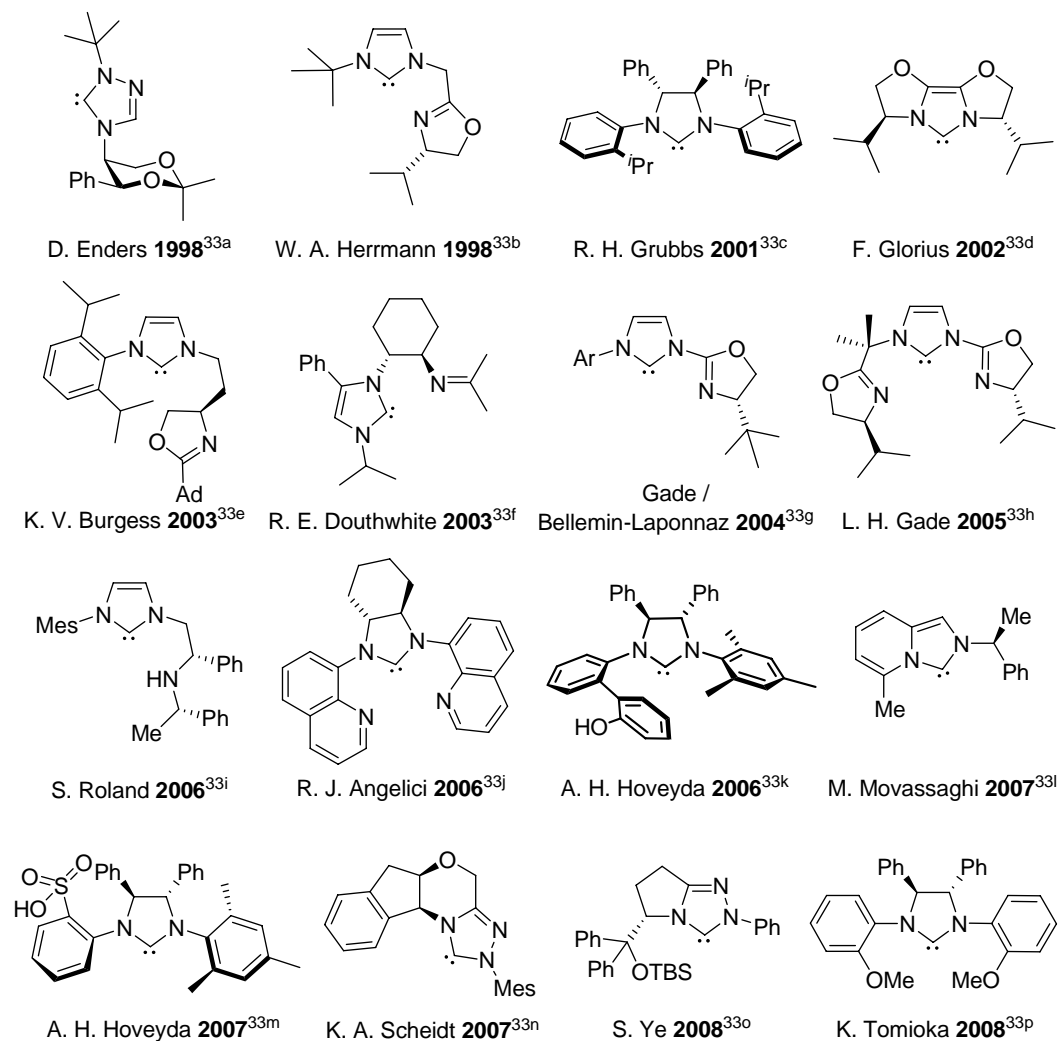


Figura 11. Diversidad estructural de CNHs: centros estereogénicos en las cadenas laterales y en los heterociclos.³³

³³ (a) Enders, D.; Gielen, H.; Runsink, J.; Breuer, K.; Brode, S.; Boehn, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913. (b) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 2162. (c) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. (d) Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704. (e) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113. (f) Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187. (g) Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014. (h) Schneider, N.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 4886.

Entre las aplicaciones desarrolladas con éxito en las que estos compuestos actúan como ligandos en procesos enantioselectivos mediados por ácidos de Lewis metálicos, caben destacar las hidrosililaciones,³⁴ adiciones 1,4 de organometálicos,³⁵ hidrogenaciones,³⁶ metátesis de olefinas³⁷ o alquilaciones alílicas,³⁸ entre otras (Esquema 8).

(i) Flahaut, A.; Baltaze, J. P.; Roland, S.; Mangeney, P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3498.
(j) Michon, C.; Allern, A.; Angelici, R. J. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, *359*, 4549. (k) Lee, K. S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182.
(l) Schmidt, M. A.; Movassaghi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 101. (m) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. (n) Phillips, E. M.; Wadamoto, M.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3107. (o) Zhang, Y.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 398. (p) Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4578.

³⁴ (a) Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014.

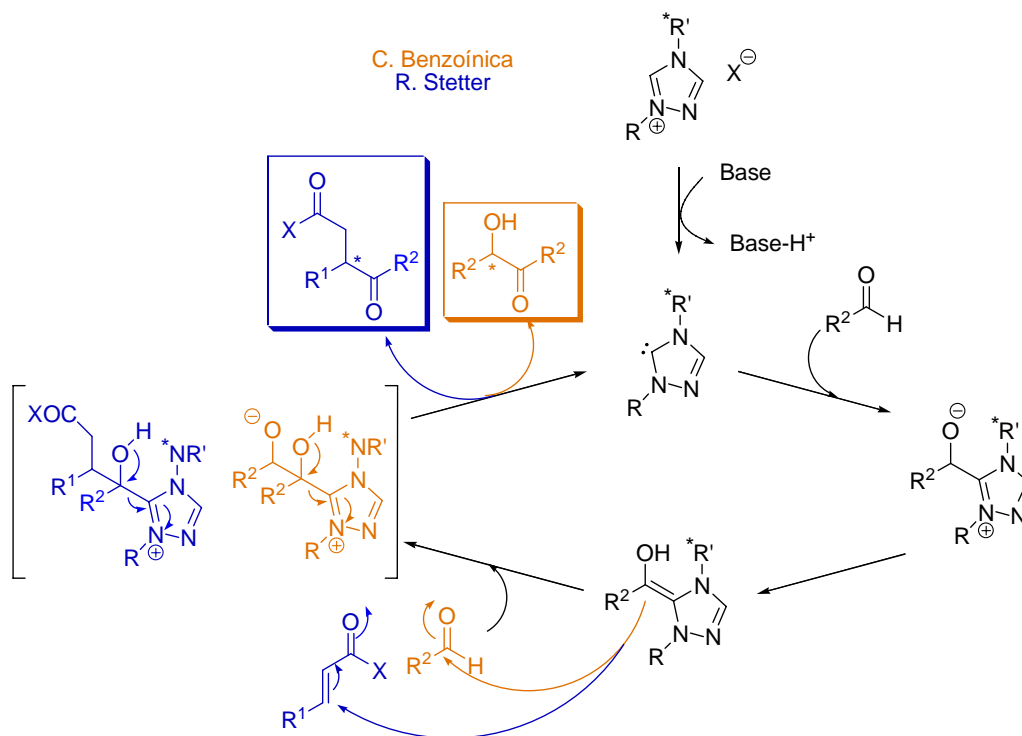
(b) Xu, Q.; Gu, X.; Liu, S.; Dou, Q.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2240.

³⁵ (a) Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345. (b) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097.

³⁶ Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.

³⁷ (a) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. (b) Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824.

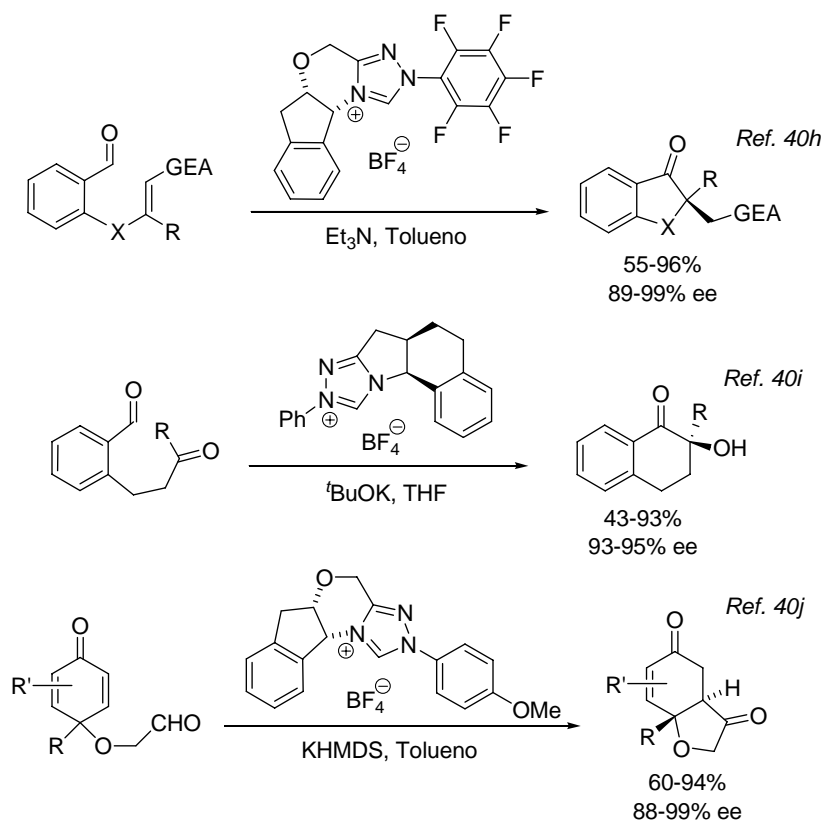
³⁸ Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187.



Esquema 9

Aunque la versión aquiral tiene lugar de manera eficiente con una gran variedad de sustratos y catalizadores, los ejemplos de la versión asimétrica son limitados,⁴⁰ destacando el desarrollo reciente de las primeras versiones catalíticas asimétricas de reacciones de condensación benzoínica y de Michael-Stetter empleando sales de tiazolio y triazolio (Esquema 10).

⁴⁰ (a) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217. (b) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298. (c) Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432. (d) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *8*, 534. (e) Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876. (f) Bulman, P. B.; Buckley, B. R.; Heaney, H.; Blacker, A. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 375. (g) Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284. (h) Enders, D.; Niemeier, O.; Balensiefer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463. (i) Liu, Q.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552. (j) Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492. (k) Read de Alaniz, J.; Kerr, M.; Moore, J.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2033. (l) Liu, Q.; Perreault, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066.



Esquema 10. Ejemplos de reacciones de condensación benzoinica y Stetter catalizadas por sales de triazolío.

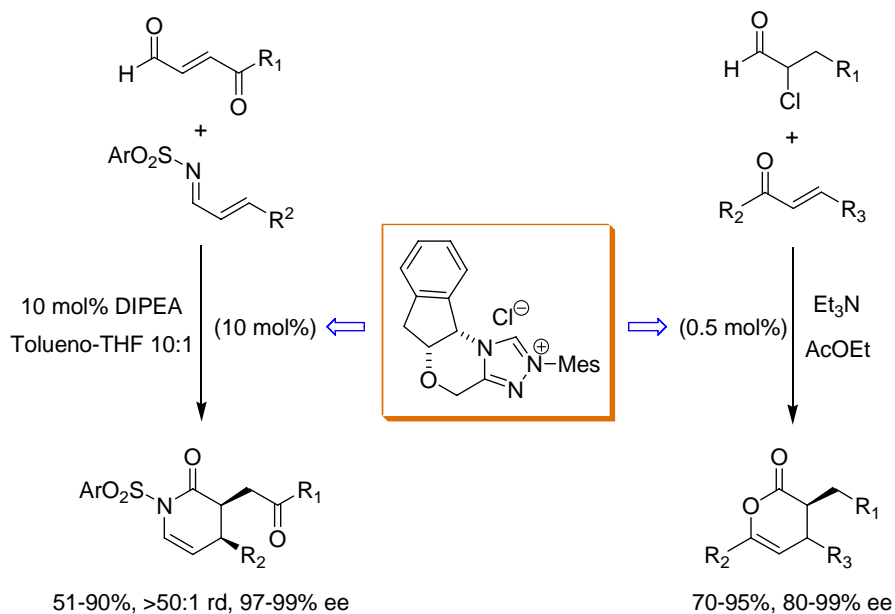
Otros ejemplos interesantes son la resolución cinética de alcoholes⁴¹ o las reacciones de oxa⁴² y aza Diels-Alder⁴³ (Esquema 11).

⁴¹ (a) Suzuki Y.; Muramatsu, K.; Yamauchi, K.; Morie, Y.; Sato, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302.

(b) Reynolds, N. T.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518.

⁴² He, M.; Gerson, J. U.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088.

⁴³ He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418.



Esquema 11

Estos procesos, que constituyen ejemplos de reacciones organocatalíticas basadas en el empleo de sustancias orgánicas sencillas quirales para la activación de diferentes sustratos, suponen una contribución relevante a la catálisis enantioselectiva. Las ventajas que presentan con respecto a la catálisis mediada por metales derivan del bajo coste del catalizador, de su facilidad de reciclado, y del bajo impacto medioambiental proveniente de la ausencia de metales en el proceso.

I.2. Síntesis, propiedades y aplicaciones de 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

A pesar de las extraordinarias características de los carbenos *N*-heterocíclicos, aparecen varias limitaciones que reducen el alcance de la aplicación de estos compuestos como ligandos en catálisis. Así, a pesar de que la demanda estérica puede ser convenientemente modificada utilizando distintos tipos de sustituciones, la capacidad donadora de estos carbenos sólo parecía ser ligeramente modificable principalmente mediante la elección del heterociclo precursor, mientras que el efecto de los sustituyentes en el nitrógeno heterocíclico parecía ser despreciable.

Sorprendentemente, cuando comenzó el interés de nuestro grupo de investigación en este tema, no se encontraron precedentes del efecto de sustituyentes de tipo *N*-alcoxi o *N*-amino en sistemas de diaminocarbeno. Por ello, en una primera etapa se abordó el desarrollo de una estrategia novedosa para la introducción de quiralidad en carbenos *N*-heterocíclicos basada en la presencia de grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales como sustituyentes de uno o ambos átomos de nitrógeno de distintos diaminocarbenos de estructura básica bien establecida (Figura 12). La idea de partir de hidracinas enantioméricamente puras como fuente de quiralidad resultó ser adecuada, no sólo por la diversidad estructural de estas sustancias de partida, sino porque se mantienen las propiedades del fragmento de imidazolin-2-ilideno o imidazol-2-ilideno,⁴⁴ e incluso se mejora ligeramente la capacidad donadora σ en el primero de los casos, lo que sugiere una leve interacción conjugativa $n \rightarrow \pi$ de los grupos dialquilamino exocíclicos.

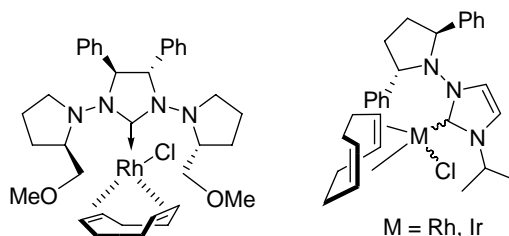


Figura 12. Ejemplos de CNHs con grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales.

⁴⁴ (a) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Alonso, E.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lahoz, F. J.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13242. (b) Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 6039.

Además de imidazolin-2-ilidenos e imidazol-2-ilidenos, en esta misma línea y en una siguiente etapa nos interesamos por la síntesis de *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos, así como de sus correspondientes complejos, con el objeto de llevar a cabo una evaluación inicial del efecto del sustituyente *N*-dialquilamino en la capacidad donadora σ . Un análisis de la bibliografía reveló que, tras los trabajos pioneros de Enders,^{2a} se había dedicado relativamente poca atención a los complejos metálicos de los 1,2,4-triazol-5-ilidenos, hecho sorprendente si se considera la existencia de rutas simples y eficientes que permiten el acceso a estos compuestos, y las ventajosas propiedades que presentan, tales como la suave formación de los ligandos carbénicos a partir de las correspondientes sales de azolio mediante el empleo de bases débiles como Et₃N. Por otra parte, la actividad catalítica de estos complejos ha quedado demostrada,⁴⁵ incluso aunque los 1,2,4-triazol-5-ilidenos sean donadores σ relativamente más débiles que ligandos convencionales como los imidazol-2-ilidenos o los imidazolin-2-ilidenos.⁴⁶ Adicionalmente, y como ya se ha comentado (Apartado I.1.3), los triazol-5-ilidenos quirales se han usado con éxito como organocatalizadores en reacciones de tipo benzoínica o Stetter.

I.2.1. Síntesis, propiedades y aplicaciones de 1-alkil(aril)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

I.2.1.1. Síntesis de las sales de 1-metil(fenil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

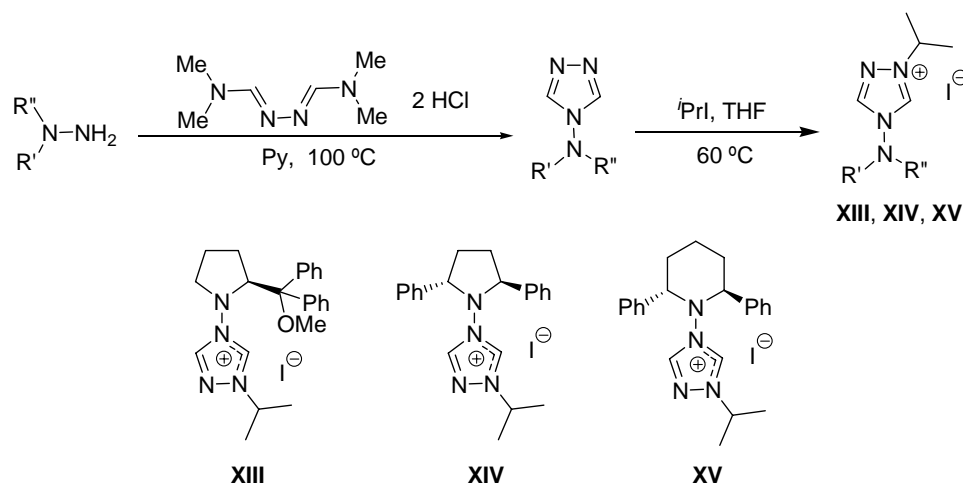
Considerando toda esta información, en un proyecto en curso en nuestro grupo nos propusimos la síntesis de nuevos 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos. Resultados previos en la serie de los triazoles, indicaban que el patrón de sustitución en el heterociclo posee una marcada influencia en las propiedades del ligando.⁴⁷ Por ello, decidimos sintetizar compuestos que presentasen sustituyentes alifáticos y aromáticos sobre el N-1, y grupos dialquilamino quirales en el N-4.

⁴⁵ (a) Enders, D.; Gielen, H.; Breuer, K. *Molecules Online* **1998**, *2*, 105. (b) Enders, D.; Gielen, H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *70*, 617, y referencias allí citadas. (c) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236. (d) Gnanamgari, D.; Moores, A.; Rajaseelan, E.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 1226.

⁴⁶ Herrmann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdtweck, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 2437.

⁴⁷ Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrler, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61.

En una primera etapa se abordó la síntesis de 1-alkil-4-*N,N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos, para lo que se decidió usar como precursores las correspondientes sales de azolio. A su vez estos compuestos podrían obtenerse por ciclación directa a partir del precursor adecuado o por simple alquilación de 4-dialquilamino triazoles. En este caso los mejores resultados se obtuvieron mediante la segunda aproximación (Esquema 12). Sorprendentemente, un análisis de la bibliografía reveló que, a pesar de la simplicidad de estas estructuras, sólo existen algunos ejemplos de síntesis de 4-dialquilamino-1,2,4-triazoles mediante un procedimiento de aminación reductiva/alquilación a partir de 4-amino-1,2,4-triazoles,⁴⁸ método claramente inapropiado para la introducción de grupos dialquilamino quirales complejos. Por tanto, se decidió aplicar métodos disponibles para la síntesis de 1,2,4-triazoles 4-sustituidos a partir de aminas primarias, simplemente reemplazando la amina por una *N,N*-dialquilhidracina quiral.⁴⁹ Afortunadamente, la reacción del hidrocloreto de la azina de la *N,N*-dimetilformamida con hidracinas empleando piridina como disolvente originó los 4-dialquilaminotriazoles precursores con rendimientos moderados.²⁵ El empleo de hidracinas enantioméricamente puras y la alquilación de los triazoles obtenidos con yoduro de *iso*-propilo permitió la primera síntesis de las sales quirales de 1-*iso*-propil-4-*N,N*-dialquilamino-1,2,4-triazolio.

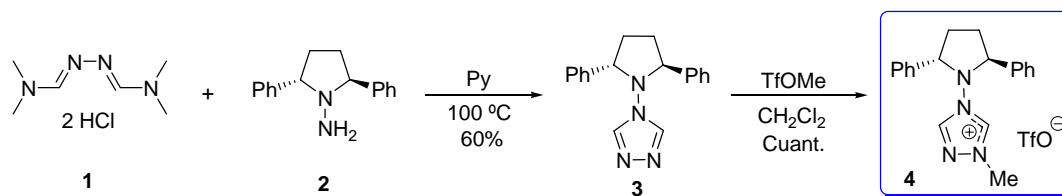


Esquema 12

⁴⁸ Castellano, S.; Stefancich, G.; Musiu, C.; La Colla, P. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, 299.

⁴⁹ Barlett, R. K.; Humphrey, I. R. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1664.

Como ampliación de este estudio inicial, en esta Tesis Doctoral se aplicó este mismo procedimiento para la síntesis de un nuevo derivado 1-alkil sustituido, el triflato de 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1-metil-1,2,4-triazolio **4**.⁵⁰ La reacción del hidrocloreuro de la *N,N*-dimetilformamidazina **1** con la hidracina **2**, usando piridina como disolvente, permitió obtener el triazol **3**, cuya alquilación, en este caso con TfOMe, permitió obtener el correspondiente compuesto **4** con excelente rendimiento y completa regioselectividad (Esquema 13). Es de destacar que no se observó alquilación del nitrógeno amínico sp³ a pesar de su superior basicidad. Como hidracina quiral se eligió la (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina por dos razones: por la excelente inducción asimétrica observada en gran diversidad de reacciones en la que se encuentra presente este fragmento,⁵¹ y por ser *C*₂-simétrica, lo que evita la pérdida del entorno quiral por giros en torno al enlace N-N, que en este caso conducen a conformaciones idénticas a las originales. Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto **4** mostraron las señales características a 10.10 (H-5), 7.81 (H-3) y 142.8 ppm (C-5), similares a las descritas para otras sales de 1-alkil(aril)-1,2,4-triazolio.^{25, 52}



Esquema 13

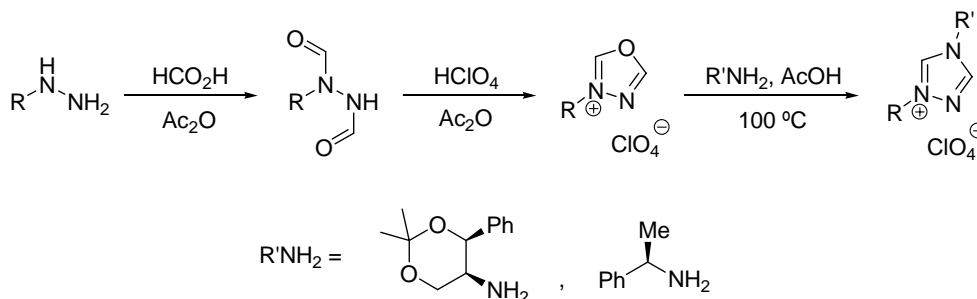
Sin embargo, el procedimiento descrito hasta el momento presenta la restricción de que solamente puede ser empleado para la síntesis de derivados 1-alkil sustituidos. Por ello, para la síntesis de la primera sal de tipo 1-aril-4-(*N,N* dialquilamino)-1,2,4-triazolio quiral fue necesario el empleo de una ruta alternativa, que implicase la introducción del sustituyente aromático en una etapa previa a la ciclación.

⁵⁰ Ros, A.; Alcarazo, M.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2008**, *27*, 4555.

⁵¹ Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228.

⁵² Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.

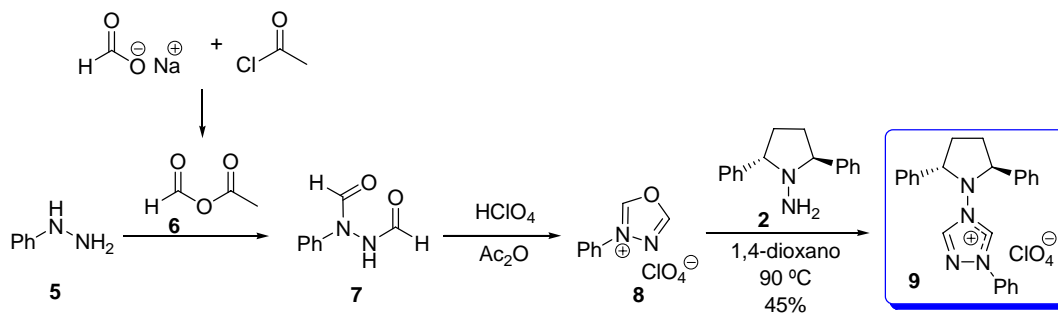
La primera síntesis directa de sales de triazolío quirales fue desarrollada por Enders y colaboradores,⁴⁷ siguiendo un procedimiento descrito previamente por Boyd,⁵³ consistente en la reacción de aminas con la sal de oxadiazolio obtenida por condensación de *N,N'*-diformilhidracinas (Esquema 14).



Esquema 14

En investigaciones previas de nuestro grupo, los intentos de llevar a cabo una síntesis similar empleando dialquilhidracinas en el último paso de la reacción en lugar de aminas, fueron infructuosos, observándose sólo la descomposición de la dialquilhidracina empleada. Pensamos que este resultado podía ser consecuencia de las condiciones ácidas requeridas, las cuales provocan la protonación de la hidracina empleada en el último paso debido a su mayor basicidad (en comparación con las aminas), lo que podría impedir el ataque nucleofílico inicial necesario para el proceso de apertura-cierre del anillo que debería conducir a los productos deseados. Por ello se modificaron las condiciones para abordar la síntesis de la sal de triazolío **9** (Esquema 15). Así, empleando como reactivo de partida la fenilhidracina **5**, por reacción con el anhídrido mixto acético fórmico **6** se obtuvo la bisformilhidracina **7**, cuya ciclación en presencia de anhídrido acético y HClO₄ originó la correspondiente sal de oxadiazolio **8**. La reacción entre el perclorato de 3-fenil-1,3,4-oxadiazolio **8** y la (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina **2** empleando 1,4-dioxano como disolvente en ausencia de ácido, permitió obtener el correspondiente perclorato de 1,2,4-triazolio **9** (Esquema 15). Aunque la reacción de sales de 1,3,4-oxadiazolio con arilaminas primarias ha sido descrita por Enders, esta reacción constituye el primer precedente de la síntesis de este tipo de compuestos empleando aril-hidracinas.

⁵³ Boyd, G. V.; Summers, A. J. *J. Chem. Soc.* **1971**, 36, 1759.



Esquema 15

La síntesis eficiente de la sal de triazolio **9** a partir de **8** requirió un complejo proceso de optimización, debido en parte a la pobre reactividad de las hidracinas comparadas con las aminas. Así, las mejores condiciones suponen la preparación de la sal de oxadiazolio **8** inmediatamente antes de su condensación con la hidracina quiral y el empleo de 1,4-dioxano recién secado como disolvente. En estas condiciones, el compuesto **9** pudo ser aislado con un rendimiento del 45%.

La estructura del compuesto **9** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X de monocristal. La estructura cristalina de **9** y el correspondiente diagrama ORTEP se muestran en las Figuras 13 y 14. La celda unidad de la estructura está formada por cuatro sales de perclorato. La geometría de los cationes triazolios independientes es idéntica, mostrando cada par de cationes una fuerte interacción aromática cara a cara “ π - π stacking” entre los anillos 1-fenilo de ambos triazolios, y una interacción π - π borde-cara entre el anillo 1-fenil de un triazolio y un anillo de fenilo del grupo pirrolidin-1-il del otro catión triazolio. La geometría de uno de los cationes independientes de **9** (Figura 14) muestra una apreciable coplanaridad del anillo de triazolio y el 1-fenilo, con un ángulo de torsión C(2)-N(1)-C(19)-C(20) de 10.4° . El grado de piramidalización del N(4) y los ángulos de torsión C(1)-N(3)-N(4)-C(3) y C(1)-N(3)-N(4)-C(6) de 94.9° y -37.3° respectivamente, indican la ausencia de una conjugación eficiente entre el grupo *N*-dialquilamino y el heterociclo en estado sólido.

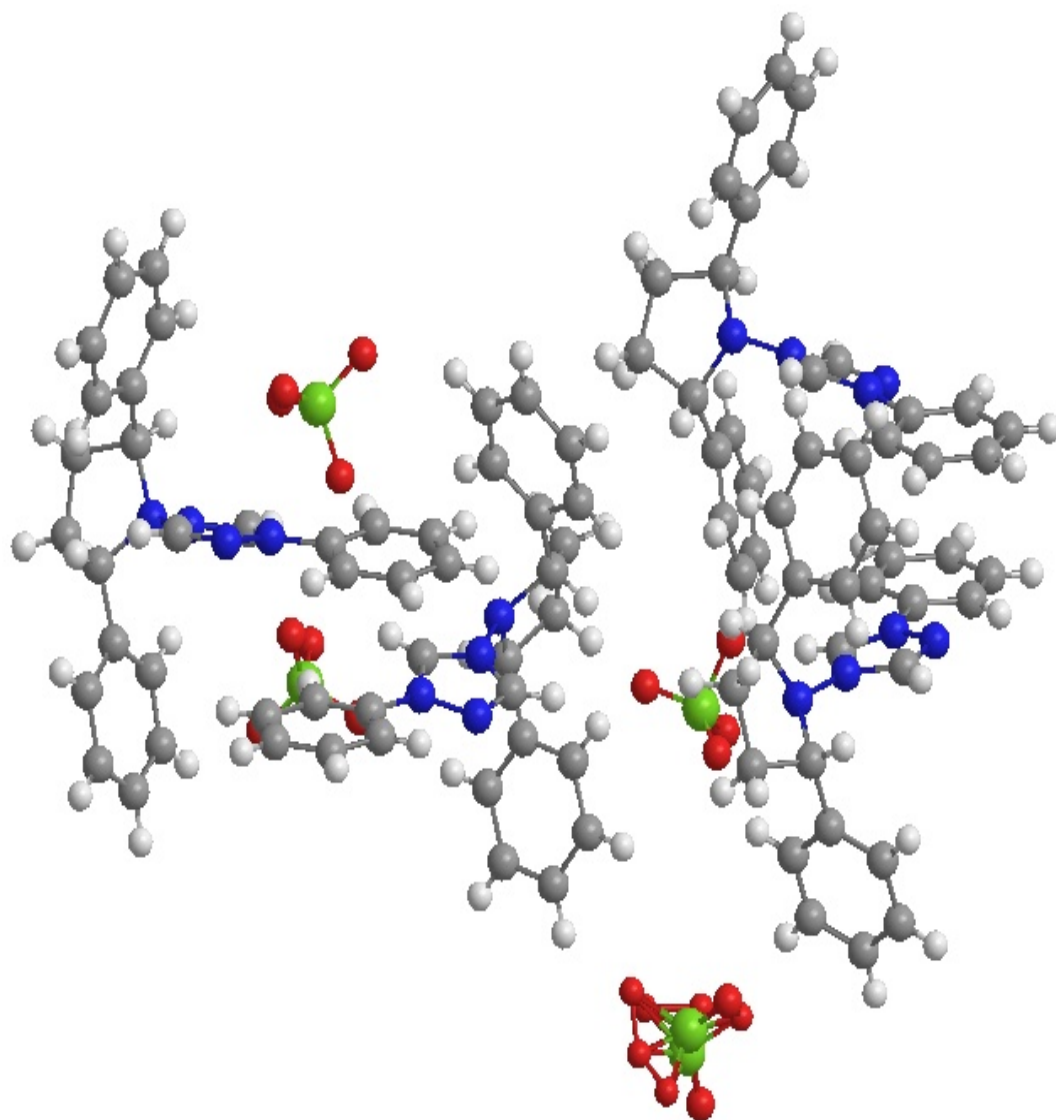


Figura 13. Estructura cristalina de 9.

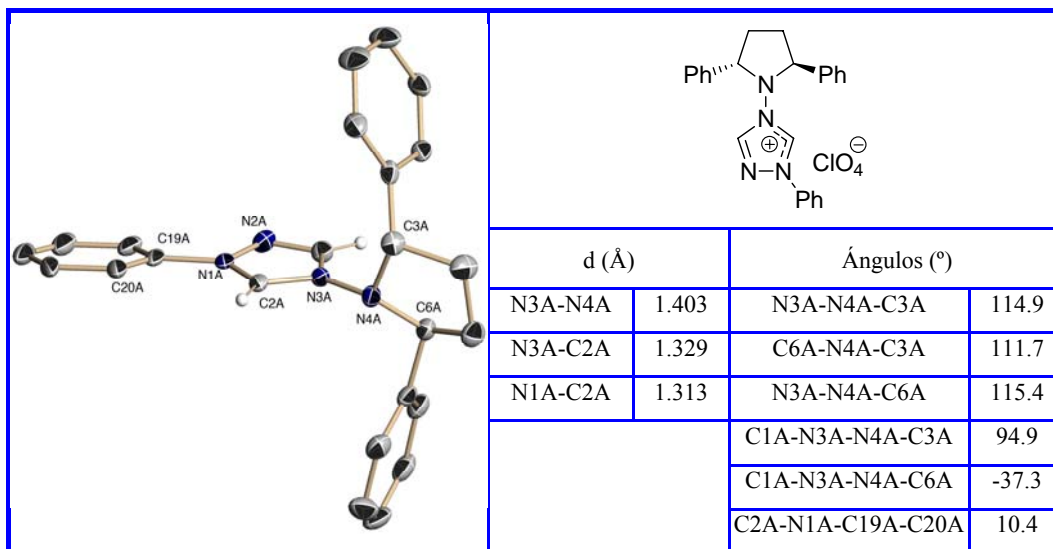
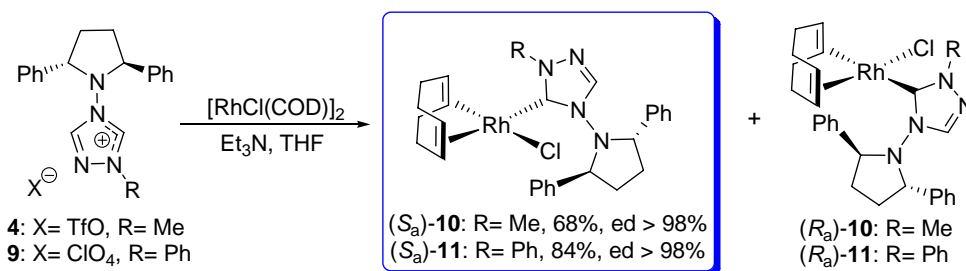


Figura 14. Diagrama ORTEP de uno de los cationes triazolío independientes de **9**.

I.2.1.2. Síntesis de complejos metálicos de Rh(I) de los 1-metil(fenil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos **10-11**.

Con objeto de poder analizar las propiedades como ligandos de los correspondientes 1-alkil(aril)-4-(*N,N*-dialquilamino)triazol-5-ilidenos, se llevó a cabo la síntesis de los complejos $[\text{Rh}(\text{CNH})\text{Cl}(\text{COD})]$ **10** y **11** (Esquema 16). Se siguió para ello una modificación del procedimiento descrito por Herrmann,⁵⁴ haciendo reaccionar $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ con la sal de triazolío en presencia de Et_3N , obteniéndose eficazmente los productos deseados, que resultaron ser muy estables al aire y resistentes a la humedad. Cabe destacar la posibilidad de usar bases débiles, como la Et_3N , debido a que la presencia del átomo de nitrógeno adicional en el anillo le confiere una mayor acidez a las sales de triazolío, cuando se comparan con estructuras relacionadas como las de imidazolío, que requieren bases como KHMDS para su desprotonación.

⁵⁴ Köcher, C.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 261.



Esquema 16

Es conveniente indicar que la disposición perpendicular del ligando carbénico y la ausencia de libre giro en torno al enlace Rh-C_{carb} generan un eje quiral que puede originar, en principio, dos posibles diastereoisómeros (*S_a* y *R_a*). En el caso del complejo **10**, su formación procede con completa diastereoselectividad (ed > 98%), obteniéndose únicamente el isómero (*S_a*)-**10** con un rendimiento del 68%. El complejo (*S_a*)-**10** pudo aislarse en forma de cristales anaranjados mediante una difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en CH₂Cl₂. El análisis por difracción de rayos-X de monocristal de **10** permitió determinar la configuración absoluta *S_a* del eje quiral Rh-C(1) (Figura 15).

Sin embargo, la reacción de la sal de triazolio **9** con [RhCl(COD)]₂ y Et₃N generó el complejo **11** como una mezcla de diastereoisómeros en proporciones 85:15. La purificación mediante cromatografía en columna permitió el aislamiento de isómero mayoritario puro (*S_a*)-**11** con un 84% de rendimiento. La configuración absoluta del eje quiral de éste último fue asignada por analogía con (*S_a*)-**10**.

La estructura de (*S_a*)-**10** muestra una coordinación plano-cuadrada con respecto al átomo de Rh, con el anillo de triazol casi perpendicular al plano de coordinación, como se puede deducir de los ángulos de torsión Cl(1)-Rh(1)-C(1)-N(1) y Cl(1)-Rh(1)-C(1)-N(3) de -83.59° y 97.87°, respectivamente. La longitud de enlace Rh-C(carbeno) de 2.011 Å se encuentra en el rango de los enlaces Rh-CNH típicos, y las distancias C(COD)-Rh son de 2.107 Å (*trans* con respecto al Cl) y 2.205 Å (*trans* con respecto al ligando), con una diferencia de 0.1 Å, que refleja una importante influencia *trans* asociada a la excelente capacidad donadora del carbeno. Como en el caso del compuesto **9**, el grupo *N*-dialquilamino no presenta una conjugación eficiente con el anillo de triazolío, como puede concluirse a partir del grado de piramidalización respecto a N(4) y de los ángulos de torsión C(2)-N(3)-N(4)-C(7) y C(2)-N(3)-N(4)-C(4) de 88.59° y -35.96°.

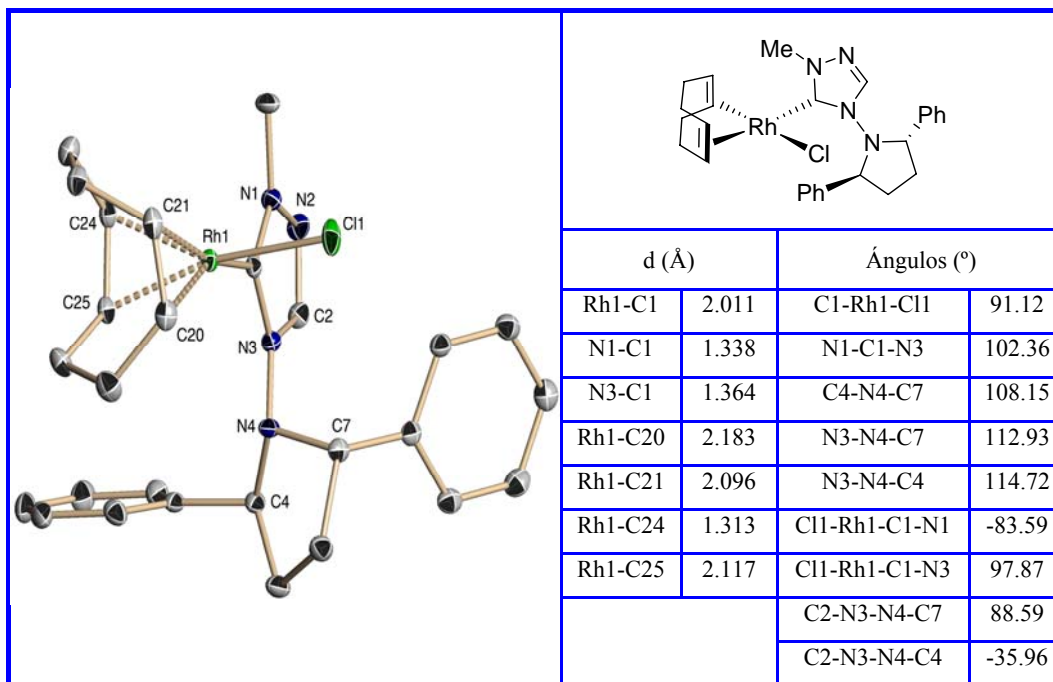
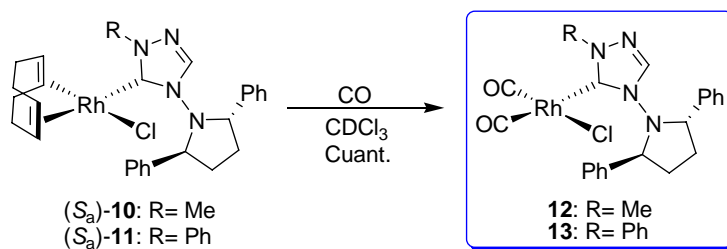


Figura 15. Diagrama ORTEP de (*S_a*)-10.

I.2.1.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los 1-metil(fenil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

Como se ha comentado anteriormente, la capacidad donadora σ de estos ligandos se puede evaluar a partir del estudio de las frecuencias ν_{CO} del complejo $[\text{Rh}(\text{CNH})\text{Cl}(\text{CO})_2]$ escogido como modelo. Para ello, se disuelve el complejo de $[\text{Rh}(\text{CNH})\text{Cl}(\text{COD})]$ en CDCl_3 y se hace burbujear una corriente de CO a través de dicha disolución, obteniéndose el complejo deseado de forma cuantitativa.

Siguiendo este procedimiento se han sintetizado los complejos dicarbonílicos derivados de (*S_a*)-10 y (*S_a*)-11 (Esquema 17) con el fin de determinar la influencia de un grupo alquílico (metilo) o arílico (fenilo) en los ligandos tipo 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.



Esquema 17

Los espectros de IR en disolución de estos compuestos presentan bandas correspondientes a las tensiones ν_{CO} a 2081 y 2003 cm^{-1} para el complejo **12** y 2081 y 2006 cm^{-1} para **13**. De estos valores se deduce que los sustituyentes R unidos al N-1 tienen poca influencia sobre las propiedades electrónicas del carbeno resultante.

Comparando el valor medio de ν_{CO} con los existentes en la bibliografía para ligandos relacionados (Figura 16) se puede deducir que estos nuevos tipos de carbenos presentan una capacidad donadora superior a la de otros triazol-5-ilidenos, incluso a la de otros *N,N*-dialquilamino o *N,N*-alquilarilamino sustituidos, sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación y que se recogen en la Figura 16,²⁵ lo que pone de manifiesto la influencia de la naturaleza del sustituyente 2,5-difenilpirrolidino en N-4 sobre la capacidad donadora del carbeno. Aunque los valores de distancias y ángulos en estado sólido no reflejan la existencia de conjugación $n \rightarrow \pi$ entre el grupo dialquilamino y el heterociclo, estos resultados sugieren la presencia de una interacción electrónica de este grupo con el sistema heterocíclico, fenómeno que también ha sido observado en los 1,3-bis(1-pirrolidinoil)imidazolin-2-ilidenos.^{44a}

Por otra parte, estos nuevos triazol-5-ilidenos son menos donadores que los derivados de imidazol-2-ilidenos *N,N*-dialquilamino sustituidos, poniéndose de manifiesto que la sustitución del grupo C-H del heterociclo por un N trae como consecuencia la disminución de la capacidad donadora del carbeno resultante.

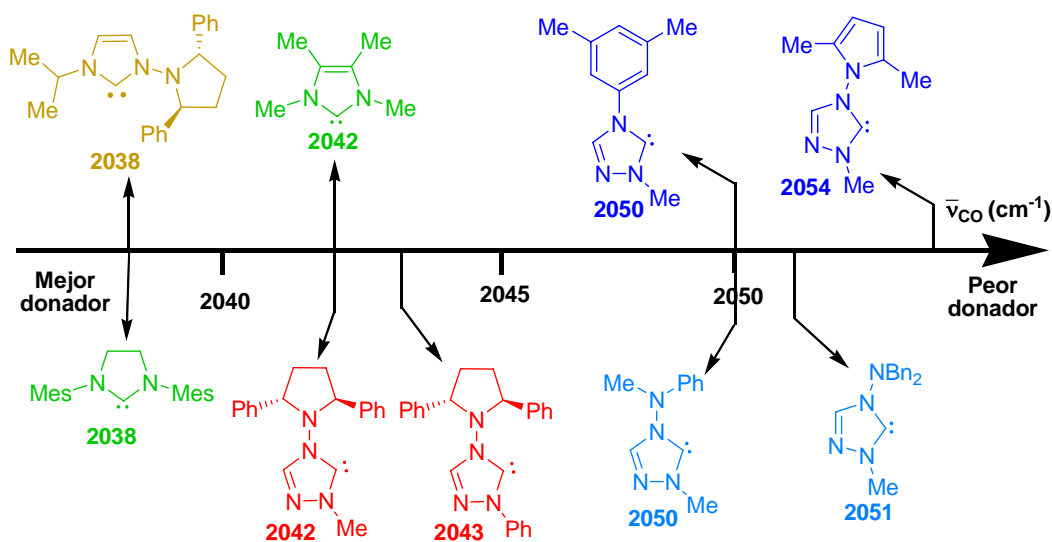


Figura 16

I.2.2. Síntesis, propiedades y aplicaciones de ligandos mixtos quirales CNH(triazol)/S(tioéter).

I.2.2.1. Ligandos mixtos CNH/X. Introducción.

Dentro de los ligandos basados en carbenos *N*-heterocíclicos, merecen especial atención los ligandos mixtos heterobidentados CNH/X (Figura 17). Estos ligandos se encuentran presentes en catalizadores que se han mostrado efectivos en un número creciente de transformaciones orgánicas de interés.

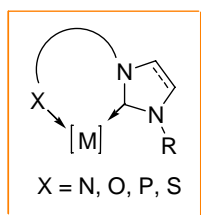
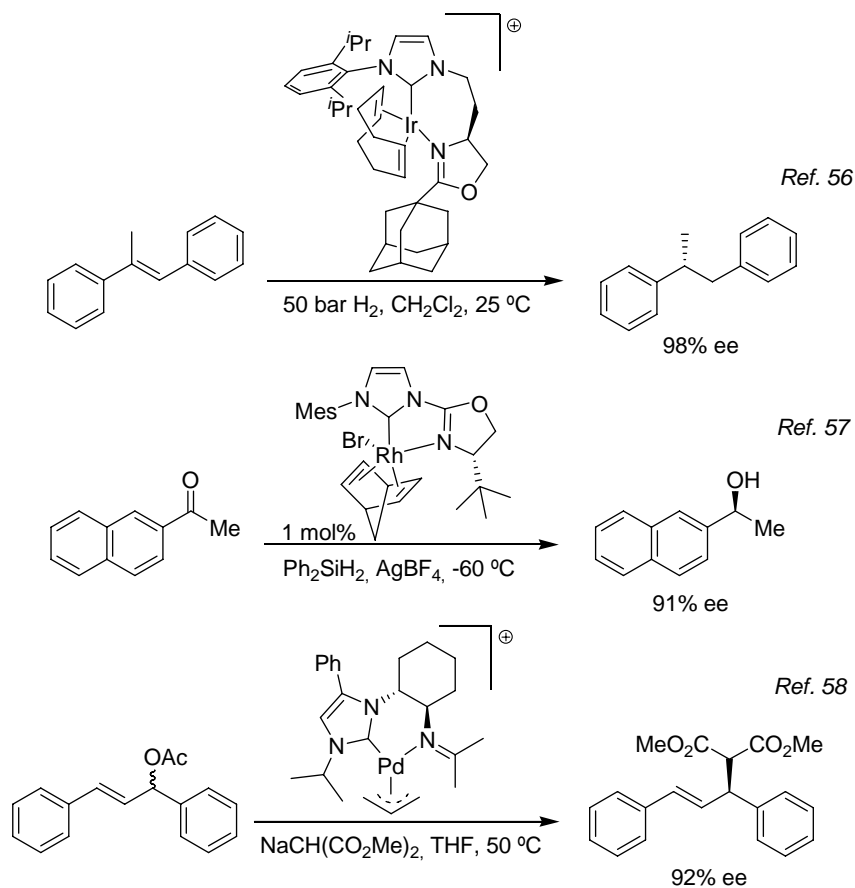


Figura 17. Ligandos heterobidentados CNH/X.

Por ejemplo, ligandos mixtos CNH-oxazolina⁵⁵ se han utilizado recientemente en hidrogenaciones⁵⁶ e hidrosililaciones,⁵⁷ mientras que los análogos conteniendo iminas han sido aplicados a alquilaciones alílicas catalizadas por Pd(0)⁵⁸ (Esquema 18).



Esquema 18. Ejemplos del uso de ligandos mixtos CNH/N en catálisis enantioselectiva.

Los carbenos *N*-heterocíclicos se han combinado incluso con funciones basadas en fósforo, y los ligandos CNH/P resultantes han sido aplicados en hidrogenaciones de

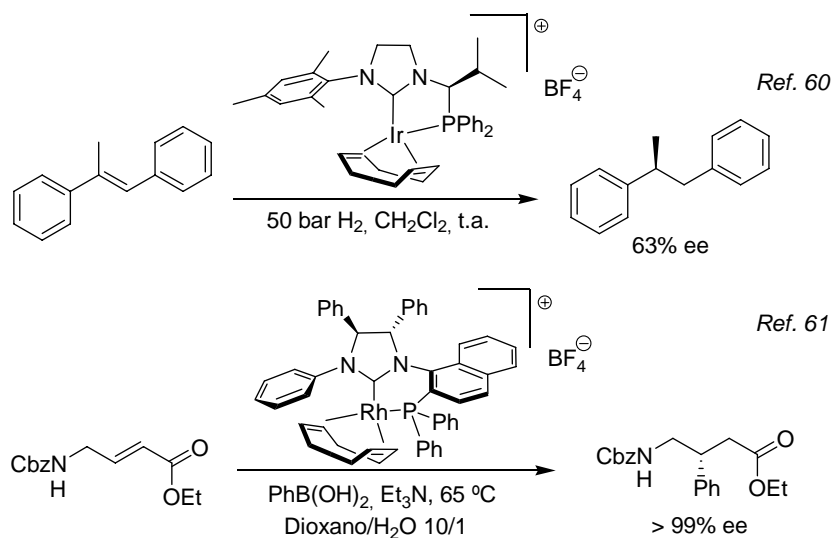
⁵⁵ Gade, L. H.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 718.

⁵⁶ Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4550.

⁵⁷ Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1014.

⁵⁸ Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, 22, 4187.

olefinas catalizadas por Rh(I)⁵⁹ o Ir(I)⁶⁰ y adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos⁶¹ (Esquema 19).



Esquema 19. Ejemplos del uso de ligandos mixtos CNH/P en catálisis enantioselectiva.

Estos resultados constituyen ejemplos del comportamiento que presentan los complejos metálicos que contienen ligandos mixtos quirales que poseen posiciones de coordinación bien diferenciadas electrónicamente como resultado de la denominada “influencia *trans*”.⁶² Este efecto implica que ligandos donadores σ o aceptores π fuertes afectan a propiedades termodinámicas tales como longitudes de enlace, frecuencias de vibración (IR), constantes de acoplamiento (RMN), etc. debido al debilitamiento del

⁵⁹ Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, 1789.

⁶⁰ Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1559.

⁶¹ Becht, J. M.; Bappert, E.; Helmchen, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1495.

⁶² La “influencia *trans*” de un ligando en un complejo metálico se define como la extensión en la que ese ligando debilita el enlace *trans* al mismo en el equilibrio (fenómeno termodinámico). Es conveniente la distinción clara de este efecto debilitador del enlace de un ligando del denominado “efecto *trans*”, que es el efecto de un determinado grupo sobre la velocidad de la reacción de sustitución del grupo opuesto al mismo en un complejo dado. El efecto *trans* de un ligando describe, pues, un fenómeno cinético y constituye una descripción parcial del estado de transición de una reacción de sustitución: Appleton, T. G.; Clark, H. C.; Manzer, L. E. *Coord. Chem. Rev.* **1973**, 10, 335.

enlace M-L de grupos en disposición *trans* con respecto a ellos. Los ligandos P/X constituyen el ejemplo más representativo de este tipo de efecto.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, y teniendo en cuenta que en la bibliografía se encuentran descritos escasos ejemplos de ligandos C/S basados en carbenos *N*-heterocíclicos y funciones tioéter,⁶³ en una reciente investigación de nuestro grupo de investigación nos propusimos el desarrollo de una nueva familia de ligandos mixtos CNH/S,⁶⁴ inspirados por la estrategia de Evans y colaboradores en la síntesis modular de ligandos fosfinito tioéteres,⁶⁵ así como en los resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación con carbenos de estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.⁶⁶

Así, en primer lugar, aprovechando la excelente capacidad donadora σ de los carbenos *N*-heterocíclicos respecto a la del azufre, se introduce asimetría desde el punto de vista electrónico (influencia *trans*). En segundo lugar, como estrategia quiral, el control eficiente sobre la configuración del azufre se lleva a cabo mediante la introducción de centros estereogénicos en el puente del ligando (Figura 18).

Es de destacar que aunque el centro estereogénico generado en el azufre cuando se coordina a un metal es relativamente lábil, presentando una barrera energética para el proceso de inversión de sólo 15-20 kcal/mol,⁶⁷ esta inversión puede ser controlada eficientemente mediante efectos de tipo estérico. Para minimizar la inversión del átomo de azufre es fundamental la existencia de quelatos de seis miembros

⁶³ Algunos artículos sobre su química de coordinación: (a) Seo, H.; Park, H.; Kim, B. Y.; Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 618. (b) Cabeza, J. A.; del Rio, I.; Sánchez-Vega, M. G.; Suárez, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 1831. (c) Huynh, H. V.; Yeo, C. H.; Tan, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 3833.

⁶⁴ (a) Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 6039. (b) Roseblade, S. J.; Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2007**, *26*, 2570.

⁶⁵ (a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. (b) Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

⁶⁶ Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290.

⁶⁷ (a) Abel, E.; Bhargava, S. K.; Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 1. (b) Abel, E.; Dormer, J.; Ellis, D.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1073.

conformacionalmente estables,⁶⁸ así como la incorporación de sustituyentes voluminosos tanto en el azufre (R) como en el centro estereogénico adyacente (R_α) (Figura 18).

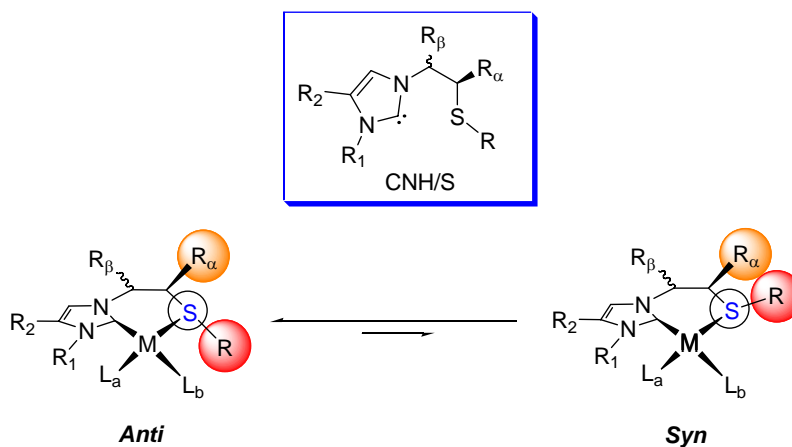


Figura 18. Equilibrio *syn/anti* en un complejo metálico CNH/S.

Como se puede observar en el quelato genérico de la Figura 18, las interacciones estéricas entre R y R_α desplazarían el equilibrio del sistema favoreciendo al diastereoisómero *anti*, mientras que la incorporación de nuevos sustituyentes en la posición β (R_β) tendría un efecto secundario adicional sobre el control conformacional del metalaciclo.

El quelato de seis miembros así propuesto, a diferencia de los fosfinito tioéteres de Evans, debe sufrir las limitaciones conformacionales impuestas por la planaridad del sistema π del carbeno *N*-heterocíclico. Adicionalmente, mientras que en el caso del sistema P/S, desarrollado por Evans, los sustituyentes aromáticos del átomo de fósforo ejercen impedimentos estéricos fuera del plano de coordinación, los sustituyentes sobre el carbeno *N*-heterocíclico en ligandos C/S derivados de imidazopiridinas, son más restrictivos en el mismo plano.

Por otra parte, en lo referente a la regioselectividad, la influencia *trans* como consecuencia del superior carácter donador σ del carbeno *N*-heterocíclico frente al grupo tioéter, debe provocar que la posición más próxima al azufre, transformado en centro estereogénico (L_b), sea la más lábil.

⁶⁸ Quelatos P/S-M conformacionalmente flexibles sufren inversión del azufre a temperatura ambiente. Albinati, A.; Eckert, J.; Pregosin, P.; Ruegger, H.; Salzmann, R.; Stossel, C. *Organometallics* **1997**, *16* 579.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, en la Figura 19 se presentan algunas estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos mixtos con funcionalidad tioéter sintetizados recientemente en nuestro grupo.⁶⁴

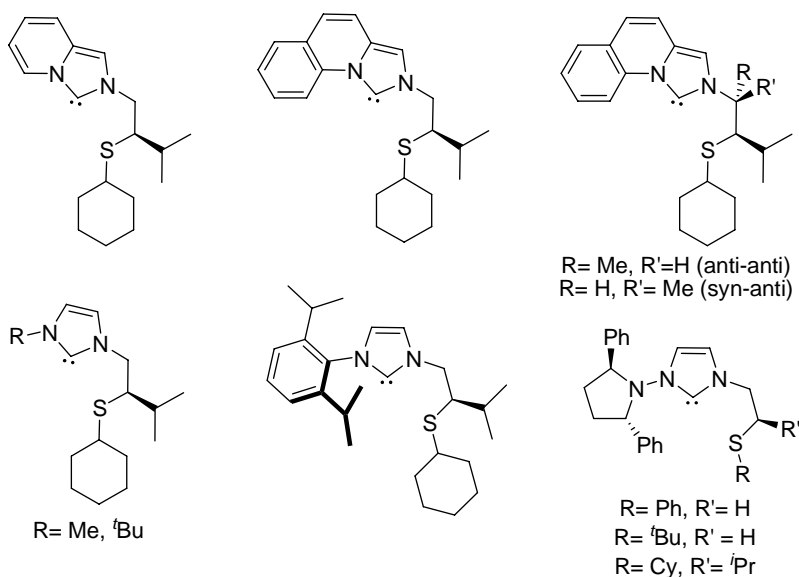
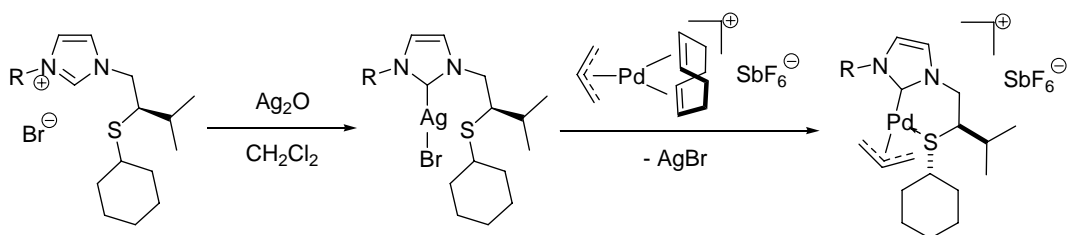


Figura 19. Carbenos *N*-heterocíclicos mixtos con funcionalidad tioéter.⁶⁴

A partir de estos ligandos se han sintetizado los complejos catiónicos [Pd(Alilo)(CNH)SR] por transmetalación de los correspondientes carbenos de Ag(I) (Esquema 20), obtenidos con buenos rendimientos por adición de Ag₂O a una disolución de la sal correspondiente en CH₂Cl₂.



Esquema 20

Los complejos catiónicos de paladio derivados de estos ligandos se han empleado en la sustitución alílica del acetato de 1,3-difenilpropeno con malonato de dimetil, obteniéndose los compuestos deseados con buenos rendimientos y enantioselectividades que alcanzan hasta el 91% (Figura 20).

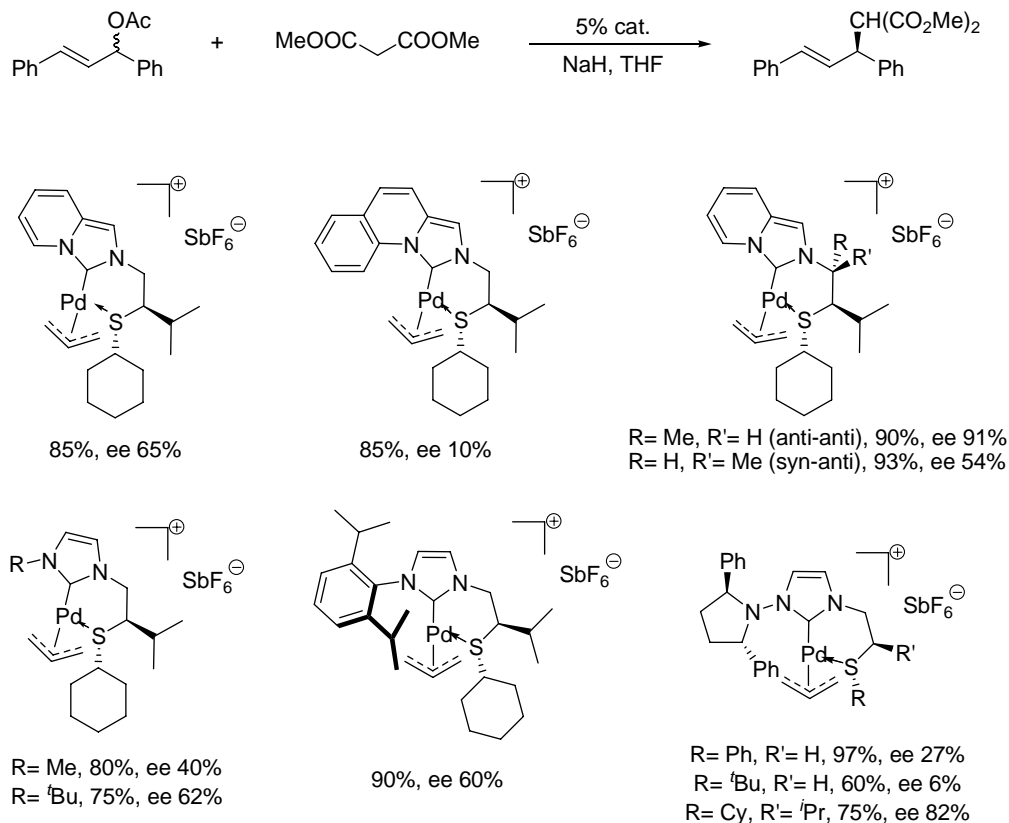


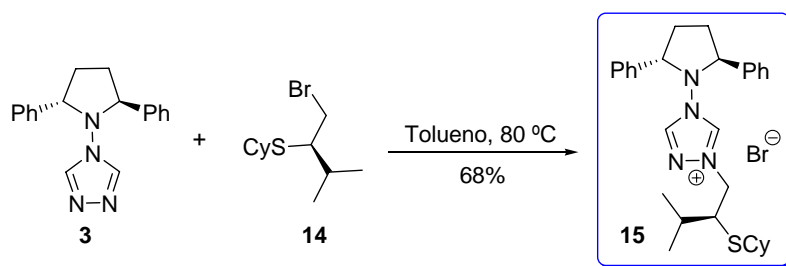
Figura 20. Empleo de complejos catiónicos de Pd derivados de CNH(Imidazol)/S en la sustitución alílica.⁶⁴

La selectividad de la reacción depende en gran medida de la naturaleza del carbeno *N*-heterocíclico, demostrándose que el sustituyente sobre el nitrógeno influye en la conformación preferente del complejo y, consecuentemente, en la selectividad.

I.2.2.2. Síntesis de nuevos ligandos mixtos quirales CNH(triazol)/S(tioéter).

Como continuación de la investigación sobre nuevos ligandos carbénicos con estructura de 1-aryl(alquil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos, y en base a las investigaciones previas de nuestro grupo en el empleo de ligandos mixtos CNH/S que se acaban de exponer, en esta Tesis Doctoral se han estudiado las propiedades de ligandos heterobidentados del tipo CNH(triazol)/S(tioéter).

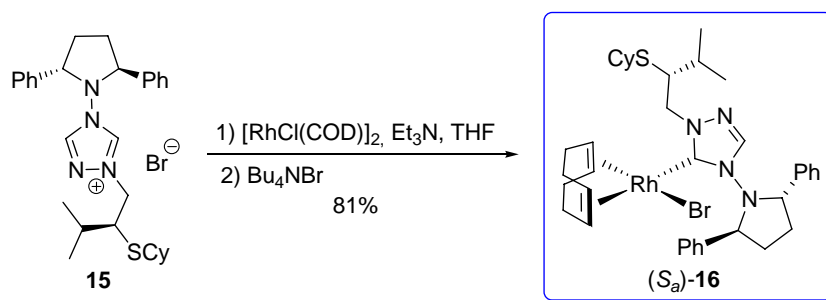
Se procedió para ello a la síntesis de la sal de triazolio **15** por alquilación del 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1,2,4-triazol **3** con el (*R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano **14**,⁶⁹ obteniéndose el producto deseado con un 68% de rendimiento (Esquema 21).



Esquema 21

Con objeto de analizar las propiedades como ligando del carbeno derivado de esta sal de triazolio, se sintetizó también en este caso el correspondiente complejo [Rh(CNH)Cl(COD)]. La reacción del compuesto **15** con [RhCl(COD)]₂ en presencia de Et₃N permitió obtener el complejo (*S*_a)-**16** con un 81% de rendimiento (Esquema 22).

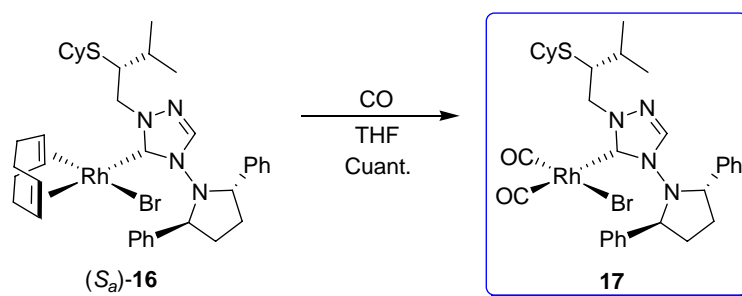
⁶⁹ (a) Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 6039. (b) Roseblade, S.; Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2007**, *26*, 2570.



Esquema 22

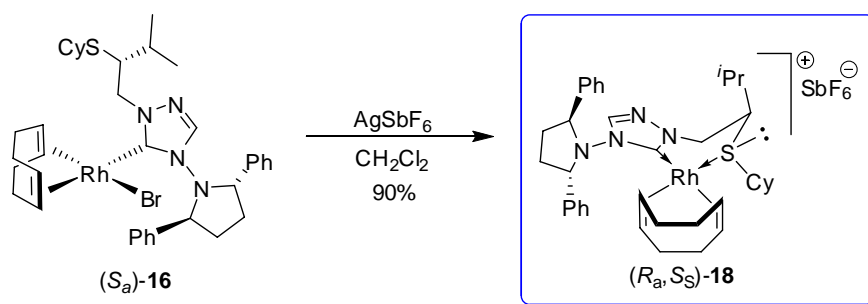
Al igual que en el caso del complejo (S_a)-10, este compuesto fue aislado como un único isómero debido a la elevada inducción ejercida por el grupo 2,5-difenilpirrolidino.

El tratamiento de (S_a)-16 con CO permitió obtener el correspondiente complejo dicarbonílico **17** de forma cuantitativa (Esquema 23). El espectro de IR en disolución de este compuesto presentó bandas correspondientes a las tensiones ν_{CO} a 2088 y 2008 cm^{-1} , poniendo de manifiesto una disminución de la capacidad donadora de estos ligandos con respecto a los derivados 1-alquil o aril sustituidos de estructura relacionada.



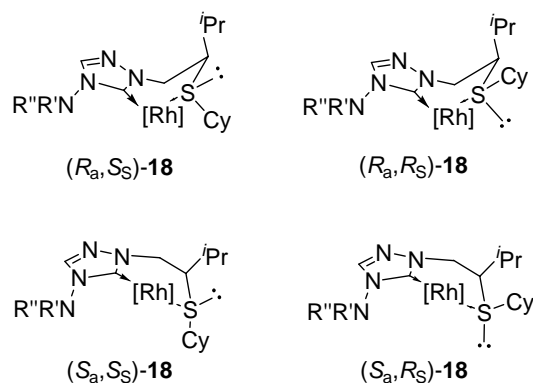
Esquema 23

Para la preparación del complejo catiónico de Rh(I) de este ligando y su evaluación en catálisis se llevó a cabo la abstracción del ligando bromuro presente en (S_a)-16 con AgSbF_6 , lo que posibilita la coordinación del átomo de azufre vecino. De esta manera se obtuvo el complejo catiónico $[\text{Rh}(\text{carbeno})(\text{COD})(\text{tioéter})]^+$ (R_a,S_S)-18 con excelente rendimiento (Esquema 24).



Esquema 24

A priori, se podrían formar cuatro posibles estereoisómeros del mismo, resultado de las combinaciones de las posibles configuraciones del eje quiral Rh-C_{carb} y del átomo de azufre, también quiral tras la coordinación (Figura 21).

Figura 21. Posibles estereoisómeros en la formación de **18**.⁷⁰

Sin embargo, el complejo **18** se obtuvo como un único estereoisómero de configuración R_a, S_S , cuya estructura se determinó mediante análisis de difracción de rayos-X de monocristal (Figura 22). Los cristales anaranjados adecuados para este estudio se obtuvieron por difusión lenta de Et₂O en una disolución del complejo en CHCl₃.

⁷⁰ [Rh] significa Rh(COD).

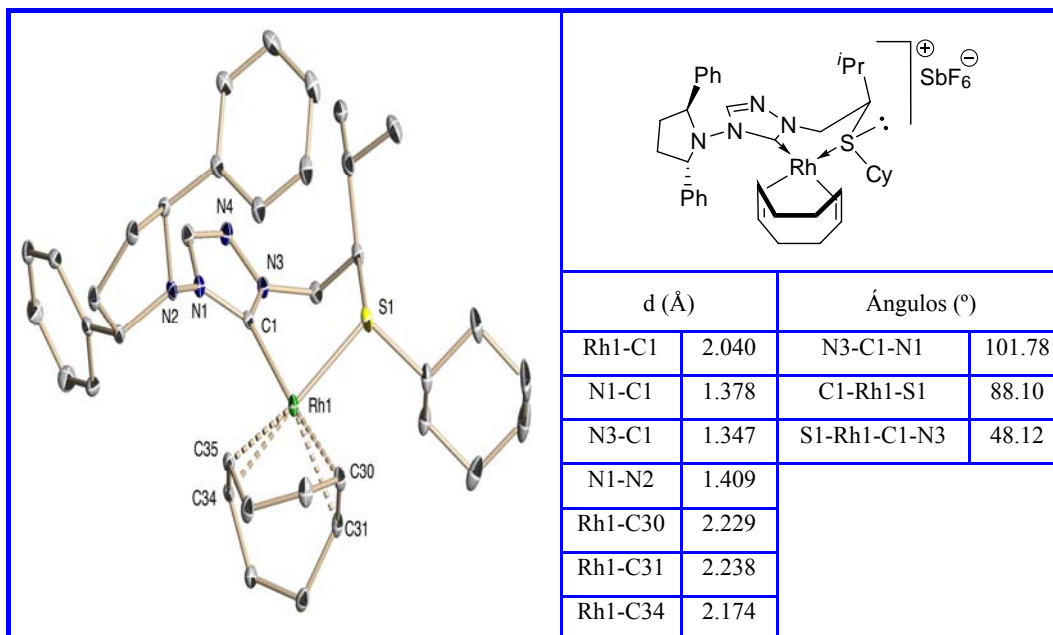
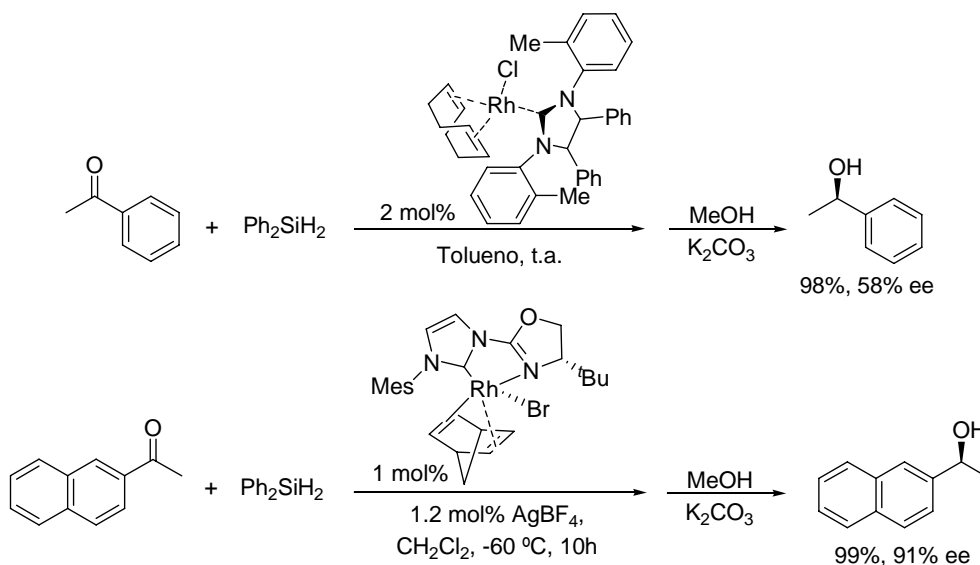


Figura 22. Diagrama ORTEP de (R_a,S_S)-**18**.

El complejo presenta una coordinación de tipo plano-cuadrada, como se deduce del ángulo C(1)-Rh-S de 88.1° , y adopta una conformación tipo bote, uniéndose el átomo de azufre al de rodio por la cara superior al plano del heterociclo, presentando el ángulo N(3)-C(1)-Rh-S un valor de 48.1° . De este modo, se fija la configuración absoluta R_a del eje quiral C(1)-Rh. La configuración S del átomo de azufre es consecuencia de la configuración relativa *trans* entre el ciclohexilo y el *iso*-propilo, la cual es necesaria para evitar repulsiones estéricas. En esta estructura, el ligando COD se sitúa en la cara inferior del plano del heterociclo, evitando interacciones con uno de los grupos fenilo del anillo de pirrolidina, que se encuentra bloqueando la cara opuesta. La configuración S_a del eje quiral podría resultar de una posible segunda conformación tipo bote, en la que los grupos ciclohexilo e *iso*-propilo presentarían nuevamente una configuración relativa *trans*, pero con el átomo de azufre uniéndose al rodio por la cara inferior al plano del heterociclo. En este caso, sin embargo, habría una fuerte interacción estérica entre el grupo fenilo mencionado y el ligando COD, ahora forzado a permanecer en la cara superior del plano del heterociclo. Por otro lado, la longitud del enlace Rh-C(COD) *trans* al ligando carbénico es de 2.234 \AA , mientras que la del enlace Rh-C(COD) *trans* al átomo de azufre es de 2.177 \AA , reflejándose la fuerte influencia *trans* del carbeno.

I.2.3. Aplicaciones de complejos de Rh(I) con ligandos quirales 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos en hidrosililación asimétrica.

Con objeto de analizar las propiedades de esta nueva familia de carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos de metales de transición, se ha estudiado su comportamiento como catalizadores en la reacción de hidrosililación asimétrica. En la bibliografía existen antecedentes de esta reacción empleando como catalizadores complejos de carbenos *N*-heterocíclicos de rodio e iridio, tanto en su forma neutra⁷¹ como catiónica,⁷² (Esquema 25). En general los niveles de enantioselectividad observados fueron de bajos a moderados (2-60% ee), excepto en casos puntuales, en los que los excesos enantioméricos fueron superiores al 90%.⁷²

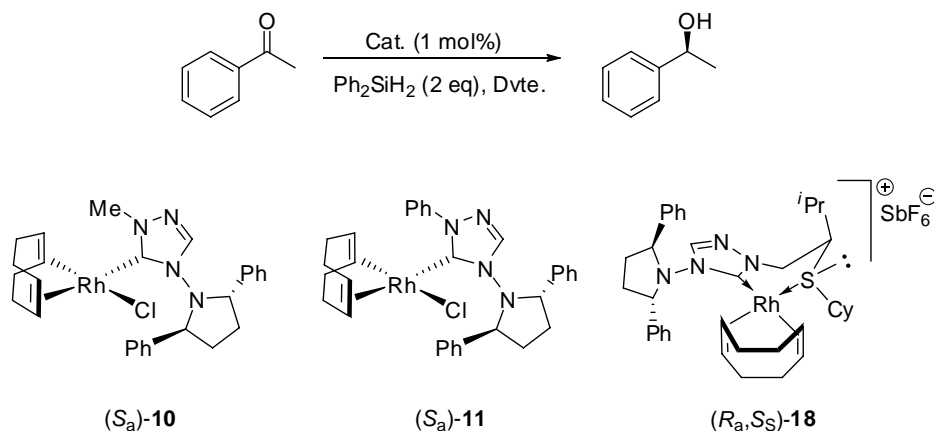


Esquema 25

⁷¹ (a) Faller, J. W.; Fontaine, P. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5887. (b) Herrmann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F.; Rodefeld, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449. (c) Enders, D.; Kepphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle, L. J.; Bhushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691.

⁷² (a) Gade, L. H.; César, V.; Bellemín-Laponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014. (b) César, V.; Bellemín-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2862.

Teniendo en cuenta estos precedentes, se decidió estudiar la actividad de los compuestos (S_a)-**10**, (S_a)-**11** y (R_a,S_S)-**18** en la hidrosililación catalítica de la acetofenona con difenilsilano (Esquema 26).



Esquema 26

Los primeros ensayos se realizaron empleando el complejo (S_a)-**10** usando 1 mol% de catalizador. Se obtuvo en todos los casos el producto deseado tras 22 horas de reacción, con elevadas conversiones pero con moderadas selectividades (Tabla 2, entradas 1-4). La reacción procede de manera similar en una gran variedad de disolventes (tolueno, Et₂O, THF, CH₂Cl₂), aunque los resultados son algo mejores en tolueno. Los excesos enantioméricos mejoraron ligeramente al disminuir la temperatura.

El triazol *N*-fenil sustituido (S_a)-**11** mostró un comportamiento parecido en tolueno y Et₂O, con similar actividad catalítica y selectividad (Tabla 2, entradas 5-8).

Finalmente, el complejo catiónico CNH/S (R_a,S_S)-**18** mostró una actividad similar a temperatura ambiente en tolueno y Et₂O (entradas 9 y 10) que los complejos neutros (S_a)-**10** y (S_a)-**11**, pero originó mejores enantioselectividades (excesos enantioméricos de 56 y 62% en tolueno y Et₂O, respectivamente). La actividad catalítica descendió al disminuir la temperatura en tolueno (probablemente debido a la solubilidad del catalizador catiónico), y se mantuvo en Et₂O (Tabla 2, entradas 12 y 14). Desafortunadamente, en este último disolvente las enantioselectividades disminuyeron a 46% y 31% en las reacciones llevadas a cabo a 0 y -20 °C, respectivamente.

Tabla 2. Hidrosililación de acetofenona catalizada por complejos de Rh(I)-triazol-5-ilidenos.^a

Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1 ^d	(<i>S_a</i>)- 10	Tolueno	25	92	24
2	(<i>S_a</i>)- 10	Tolueno	0	86	34
3	(<i>S_a</i>)- 10	Tolueno	-20	85	37
4	(<i>S_a</i>)- 10	Tolueno	-40	82	38
5	(<i>S_a</i>)- 11	Tolueno	25	83	20
6	(<i>S_a</i>)- 11	Et ₂ O	25	88	20
7	(<i>S_a</i>)- 11	Tolueno	0	78	34
8	(<i>S_a</i>)- 11	Et ₂ O	0	85	31
9	(<i>R_a,S_S</i>)- 18	Tolueno	25	85	56
10	(<i>R_a,S_S</i>)- 18	Et ₂ O	25	88	62
11	(<i>R_a,S_S</i>)- 18	Tolueno	0	72 ^e	52
12	(<i>R_a,S_S</i>)- 18	Et ₂ O	0	79	46
13	(<i>R_a,S_S</i>)- 18	Tolueno	-20	66 ^e	51
14	(<i>R_a,S_S</i>)- 18	Et ₂ O	-20	88	31

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol y una concentración de 2 mmol/mL, empleando 1 mol% de catalizador y 2 eq de Ph₂SiH₂. ^b Rendimiento tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC. ^d Empleando 1.1 eq de PhSiH₂. ^e Se observó producto de partida sin reaccionar.

I.2.4. Parte experimental.

I.2.4.1. Sustancias de partida.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía:

Hidrocloruro de *N,N*-dimetilformamidazina **1**.⁴⁹

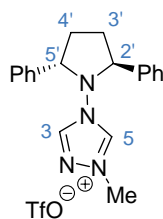
(2*S*,5*S*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina **2**.⁷³

4-[(2*S*,5*S*)-2,5-Difenilpirrolidin]-1,2,4-triazol **3**.⁵⁰

(*R*)-1-Bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano **14**.⁷⁴

[RhCl(COD)]₂⁷⁵

I.2.4.2. Síntesis del triflato de 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1-metil-1,2,4-triazolio **4**.



A una disolución del triazol **3** (290 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se añade, bajo atmósfera de argón, triflato de metilo (128 μL, 1 mmol). La mezcla se deja en agitación a 60 °C durante 2 h, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 10:1), obteniéndose el compuesto **4** como un sirupo de color marrón (450 mg, cuantitativo). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **4** son los siguientes:

⁷³ Lassaletta, J. M.; Alcarazo, M.; Fernández, R. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

⁷⁴ Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905.

⁷⁵ Giordano, G.; Crabtree, R. H. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218.

$[\alpha]_D^{20} = -79.6$ (c 0.7, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32-2.40 (2H, m, H-3'a, H-4'a), 2.64-2.72 (2H, m, H-3'b, H-4'b), 3.83 (3H, s, Me), 4.96 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2', H-5'), 7.27-7.45 (10H m, Ph), 7.81 (1H, s, H-3), 10.10 (1H, s, H-5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 30.9 (C-3', C-4'), 39.6 (Me), 68.5 (C-2', C-5'), 128.1, 129.4, 129.5, 136.8 (Ph), 142.8 (C-5), 143.6 (C-3).

IR (cm^{-1}): ν 3111d, 1677m, 1500m, 1110F, 921m, 756f.

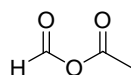
EM (CI) m/z (intensidad relativa): 305 (100, M^+), 222 (50), 84 (92).

EM (AR) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4$ (M^+) 305.1766, observado 305.1758.

I.2.4.3. Síntesis del perclorato de 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1-fenil-1,2,4-triazolio 9.

La síntesis del compuesto **9** se lleva a cabo en una serie de etapas que se describen a continuación:

(1) Síntesis del anhídrido mixto acético fórmico **6**.



A una suspensión de formiato sódico (1.5 g, 22.70 mmol) en Et_2O seco (5 mL) se añade cloruro de acetilo (1.6 mL, 22.70 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 8 h. Transcurrido este tiempo, se filtran las sales generadas (NaCl) y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto **6** como un líquido transparente (1.3 g, 65%). Los datos espectroscópicos de **6** son los siguientes:

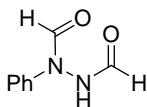
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (3H, s, CH_3), 9.11 (1H, s, CHO).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 20.2 (CH_3), 156.1 (CHO), 167.1 (CO).

IR (cm^{-1}): ν 1865f, 1734f, 1043f.

EM (FAB) : m/z (intensidad relativa): 111 (25, $\text{M}^+ + 23$).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$ 88.0160, observado 88.0151.

(2) Síntesis de *N*-fenil-*N,N'*-bisformilhidracina **7**.

A una disolución de la fenilhidracina (0.8 g, 7.39 mmol) en THF seco (10 mL) se le añade el anhídrido mixto acético fórmico **6** (1.3 g, 14.77 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Finalizado el tiempo de reacción, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto **7** (1.04 g, 86%) como un sólido de color blanco. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **7** son los siguientes:

P.f.: 110-114 °C.

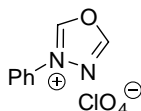
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.30-7.55 (5H, m, Ph), 8.29 (1H, s, CHO), 8.69 (1H, s, CHO).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 120.8, 121.9, 126.7, 128.6, 129.3 (Ph), 159.9 (CHO), 161.6 (CHO).

IR (cm⁻¹): ν 3402m, 1689f, 1650m, 1587f, 900m, 750m.

EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 187 (56, M⁺+23).

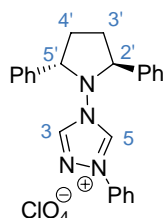
EM (AR): m/z calculado para C₈H₈N₂O₂ 164.0586, observado 164.0497.

(3) Síntesis de *N*-fenil-1,3,4-oxadiazol **8**.

A la *N*-fenil-*N,N'*-bisformilhidracina **7** (1.04 g, 6.34 mmol), bajo atmósfera de argón, se le adiciona anhídrido acético (9.7 mL, 101.44 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C y a continuación se añade muy lentamente ácido perclórico (0.5 mL, 8.30 mmol), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 50 °C. Se deja que la mezcla se vaya enfriando hasta temperatura ambiente, observándose la precipitación de la sal de oxadiazolio (sólido de color rosado). Una vez a temperatura ambiente, se añade un poco de Et₂O para completar la precipitación. El sólido se lava varias veces con Et₂O (siempre bajo atmósfera de argón) y el líquido se va retirando con una cánula. El compuesto **8**

(1.26 g, 81%) se obtiene como un sólido, que dada su inestabilidad se emplea inmediatamente en el siguiente paso de reacción.

(4) Síntesis del perclorato de 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1-fenil-1,2,4-triazolio **9**.



A un matraz saturado de argón conteniendo tamiz molecular de 4 Å, (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina **2** (1.1 g, 4.65 mmol) y *N*-fenil-1,3,4-oxadiazol (1.26 g, 5.11 mmol) se añade 1,4-dioxano seco (18 mL). La disolución se agita vigorosamente a 80 °C durante 7 h, tras las cuales se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt-tolueno 1:2 → 2:1). Se obtiene de esta manera el producto **9** como un sólido amarillento que tras ser lavado sucesivamente con tolueno pasa a ser de color blanco (512 mg, 30%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **9** son los siguientes:

P.f.: 177-181 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -81.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.44-2.49 (2H, m, H-3'a, H-4'a), 2.75-2.79 (2H, m, H-3'b, H-4'b), 5.19 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H-2', H-5'), 7.28-7.63 (15H, m, Ph), 8.00 (1H, s, H-3), 10.31 (1H, s, H-5).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 31.1 (C-3', C-4'), 68.8 (C-2', C-5'), 120.3, 128.2, 129.4, 129.6, 130.3, 131.2, 134.3, 137.0 (Ph), 140.7 (C-5), 143.4 (C-3).

IR (cm⁻¹): ν 3118d, 1680m, 1498m, 1108F, 918m, 759f.

EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 367 (100, M⁺), 223 (6, anillo pirrolidina), 146 (17, M⁺-pirrolidina).

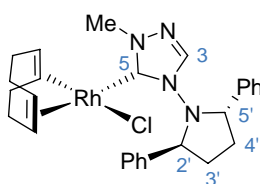
EM (AR): *m/z* calculado para C₂₄H₂₃N₄ 367.1923, observado 367.1927.

I.2.4.4. Síntesis de los complejos de Rh(I) 10-11.

Procedimiento general.

A una suspensión de las sales de 4-(dialquilamino)-1-alkuil(aril)-1,2,4-triazolio (0.5 mmol) y $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (123 mg, 0.25 mmol) en THF seco (5 mL), bajo atmósfera de argón, se le añade Et_3N (76 μL , 0.55 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna. Los reactivos de partida, rendimientos y datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos **10** y **11** se indican a continuación:

I.2.4.4.1. Complejo de Rh(I) (S_a)-10.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.2.4.4** y partiendo de la sal de triazolío **4** (227 mg, 0.5 mmol), tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:3) se obtiene el complejo (S_a)-**10** como un sólido de color anaranjado (187 mg, 68%). Los cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por difusión lenta de hexano en una disolución de **10** en CH_2Cl_2 . Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S_a)-**10** son los siguientes:

P.f.: 184-186 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -215.0$ (c 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.86-1.95 (3H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 2.46-2.53 (2H, m), 2.75 (1H, sa), 2.82 (1H, sa) ($4\text{CH}_2(\text{COD})$, 2H-3', 2H-4'), 3.11-3.16 (1H, m, $\text{CH}(\text{COD})$), 3.32-3.37 (1H, m, $\text{CH}(\text{COD})$), 4.11 (3H, s, Me), 4.41 (1H, sa, H-2'), 5.05 (2H, sa, $2\text{CH}(\text{COD})$), 5.72 (1H, sa, H-5'), 6.87 (1H, s, H-3), 7.24-7.26 (6H, m, Ph), 7.35 (4H, d, $J = 4.5$ Hz, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.8 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 29.5 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 29.7, 31.8 (C-3', C-4'), 32.3 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 33.4 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 40.7 (Me), 63.4, 68.0 (C-2', C-5'), 68.5 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 13.9$ Hz, $\text{CH}(\text{COD})$), 69.4 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 14.6$ Hz, $\text{CH}(\text{COD})$), 97.6 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.0$ Hz,

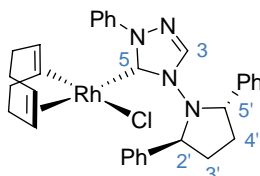
$\text{CH}_{(\text{COD})}$), 98.0 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 128.5, 128.6, 128.8 128.9 (Ph), 138.4 (C-3), 184.8 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 51.0$ Hz, C-5).

IR (cm^{-1}): ν 2919m, 1598d, 1500m, 1194f, 1078d, 761m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 550 (69, M^+), 515 (79), 84 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{ClRh}$ 550.1371, observado 550.1333.

I.2.4.4.2. Complejo de Rh(I) (S_a)-11.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.2.4.4 y partiendo de la sal de triazolío **9** (233 mg, 0.5 mmol), tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:6) se obtiene el complejo (S_a)-**11** como un sólido de color amarillo (257 mg, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S_a)-**11** son los siguientes:

P.f.: 104-107 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.2$ (c 0.9, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, C_6D_6): δ 1.52-1.61 (1H, m, H-3'a), 1.69-1.89 (4H, m, $\text{CH}_2(\text{COD})$, H-4'a, H-3'b), 1.91-2.15 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{COD})$), 2.18-2.45 (3H, m, $\text{CH}_2(\text{COD})$, H-4'b), 2.48-2.68 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{COD})$), 2.70-2.80 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 3.06-3.12 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 4.20-4.42 (1H, m, H-2'), 5.58-5.71 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 5.73-5.80 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 6.46-6.62 (1H, m, H-5'), 7.01-7.75 (15H, m, H-3, Ph), 8.76 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, C_6D_6): δ 28.6 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 29.6 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 29.9 (C-3'), 32.0 (C-4'), 32.4 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 32.8 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 64.5 (C-2'), 67.2 (C-5'), 67.3 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 22.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 70.5 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 23.7$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 97.1 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 12.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 97.4 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 12.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 124.2, 127.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 129.3, 139.3 (Ph), 140.6 (C-3), 187.3 ($J_{\text{Rh-C}} = 86.3$ Hz, C-5).

IR (cm^{-1}): ν 2924f, 1597d, 1497m, 1197f, 1075d, 957d, 758m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 612 (5, M^+), 504 (5, $\text{M}^+ - \text{COD}$).

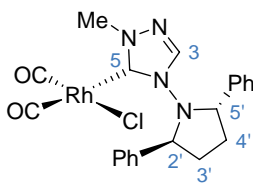
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{RhCl}$ 612.1527, observado 612.1501.

I.2.4.5. Síntesis de los complejos dicarbonílicos de Rh(I) 12-13.

Procedimiento general.

Se hace burbujear CO a través de una disolución de los complejos de Rh **10-11** (0.05 mmol) en CDCl_3 (0.5 mL) durante 15 minutos. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose de esta manera los correspondientes complejos dicarbonílicos **12-13**, de forma cuantitativa.

I.2.4.5.1. Complejo dicarbonílico de Rh(I) 12.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.2.4.5** a partir de **10** (55 mg, 0.1 mmol), se obtiene el complejo **12** (49 mg, cuant.). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **12** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = -138.8$ (*c* 0.2, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.28-2.34 (2H, m, H-3'a, H-4'a), 2.70-2.76 (2H, m, H-3'b, H-4'b), 3.91 (3H, s, Me), 4.94 (2H, m, H-2', H-5'), 7.27-7.42 (10H, m, Ph), 7.58 (1H, sa, H-3).

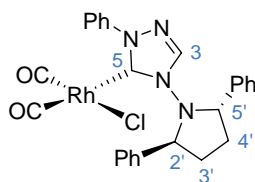
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 29.7 (sa, C-3', C-4'), 40.8 (Me), 66.5 (sa, C-2', C-5'), 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 137.9 (Ph), 139.3 (C-3), 178.6 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 44.0$ Hz, C-5), 182.3 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 73.6$ Hz, CO), 185.2 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 55.3$ Hz, CO).

IR (cm^{-1}): ν 2081m, 2003d, 1653d, 1558m, 1540m, 1457m.

EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 435 (100, $\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{CO}$).

EM (AR): *m/z* calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{RhClO}_2$ 498.5565, observado 498.5508.

I.2.4.5.2. Complejo dicarbonílico de Rh(I) **13**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.2.4.5** a partir de **11** (61 mg, 0.1 mmol) se obtiene el complejo **13** (55 mg, cuant.). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.1 \quad (c \ 0.4, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.28-1.30 (2H, m, H-3'a, H-4'a), 2.37-2.38 (2H, m, H-3'b, H-4'b), 2.80-2.81 (2H, m, H-2', H-5'), 7.30-7.54 (14H, m, Ph), 8.06-8.08 (2H, m, Ph, H-3).

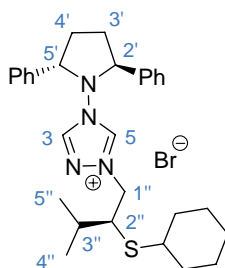
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 29.3 (sa, C-3', C-4'), 66.6 (sa, C-2', C-5'), 123.8, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 138.1, 139.0 (Ph), 140.1 (C-3), 179.1 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 44.1$ Hz, C-5), 181.7 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 73.8$ Hz, CO), 185.4 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 56.2$ Hz, CO).

IR (cm^{-1}): ν 2924m, 2853m, 2081d, 2006d, 1495m, 1455m, 756m, 703m.

EM (Cl) : m/z (intensidad relativa): 497.0 (100, $\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{CO}$).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{RhClO}_2$ 560.7721, observado 560.7710.

I.2.4.6. Síntesis del bromuro de 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1-[2-ciclohexiltio-3-metilbutil]-1,2,4-triazolio (**15**).



A una disolución de **3** (148 mg, 0.51 mmol) en tolueno seco (1.5 mL) bajo atmósfera de argón, se le añade una disolución de **14** (204 mg, 0.77 mmol) en tolueno seco (1 mL) y la mezcla se agita a 80 °C durante 48 h. El disolvente se evapora a presión

reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1), obteniéndose el producto **15** como un sirupo de color marrón claro (192 mg, 68%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25.1$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.74 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 3H-4''), 0.81-0.88 (3H, m, 3H-5''), 1.00-1.24 (6H, m, Cy), 1.40-2.10 (5H, m, Cy, H-3''), 2.30-2.42 (2H, m, H-3'a, H-4'a), 2.48-2.54 (1H, m, H-3'b), 2.58-2.70 (2H, m, H-4'b, Cy), 2.81-2.87 (1H, m, H-2''), 4.20 (1H, dd, $J = 13.8, 6.3$ Hz, H-1''a), 4.42 (1H, dd, $J = 13.8, 9.3$ Hz, H-1''b), 5.23 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2', H-5'), 7.25 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.32 (4H, t, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.55 (4H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 8.07 (1H, s, H-3), 12.10 (1H, s, H-5).

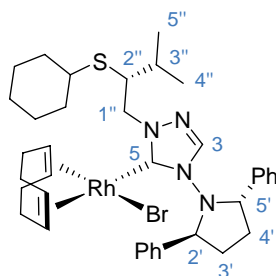
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.5 (C-4''), 20.8 (C-5''), 25.8, 26.2, 28.6 (Cy), 31.7, 31.8 (C-3'', C-3', C-4'), 34.0, 34.2, 44.4 (Cy), 49.5 (C-2''), 55.5 (C-1''), 69.0 (C-2', C-5'), 128.8, 129.3, 129.6, 137.3 (Ph), 142.9 (C-5), 144.8 (C-3).

IR (cm^{-1}): ν 3121d, 2923m, 2701d, 1676m, 1498m, 1454m, 1372m, 1106F, 759f, 708d.

EM (FAB) : m/z (intensidad relativa): 476 (21, $\text{M}^+ + 1$), 475 (59, M^+), 281 (10), 73 (100).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{S}$ 475.2895, observado 475.2917.

I.2.4.7. Síntesis del complejo $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CNH})(\text{SR})]$ (S_a)-16.



A una suspensión, bajo atmósfera de argón, de la sal de triazolío **15** (238 mg, 0.5 mmol) y $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (123 mg, 0.25 mmol) en THF seco (5 mL), se le añade Et_3N (76 μL , 0.55 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido ese tiempo se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:6), obteniéndose el producto **16** como un

sólido de color amarillo (310 mg, 81%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **16** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -154.3 \text{ (} c \text{ 0.4, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 3H-4''), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 3H-5''), 1.24-1.67 (8H, m, Cy, H-3'a, H-4'a), 1.68-1.86 (6H, m, Cy, H-3'b, H-4'b), 2.15-2.28 (6H, m, H-3'', 2 $\text{CH}_2(\text{COD})$, Cy), 2.45-2.59 (1H, m, H-2''), 2.56-2.87 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{COD})$), 2.93-3.04 (3H, m, $\text{CH}_2(\text{COD})$, $\text{CH}(\text{COD})$), 3.76-3.92 (1H, m, $\text{CH}(\text{COD})$), 4.12 (1H, t, $J = 13.6$ Hz, H-1''a), 4.43 (1H, sa, $\text{CH}(\text{COD})$), 4.93 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, H-1''b), 5.01-5.09 (1H, m, $\text{CH}(\text{COD})$), 5.15-5.30 (1H, m, H-2'), 5.70-5.80 (1H, sa, H-5'), 6.89 (1H, s, H-3), 7.25-7.53 (10H, m, Ph).

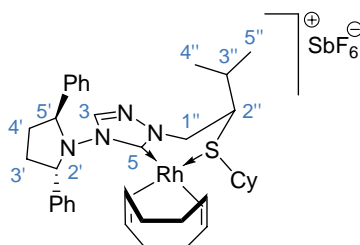
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 15.6 (C-4''), 20.9 (C-5''), 25.8, 26.2, 26.5, 26.6, 28.8 (Cy), 29.7 (C-3''), 29.9 (C-3'), 31.7 (C-4'), 33.5, 34.7, 34.9 ($\text{CH}_2(\text{COD})$), 44.2 (Cy), 50.5 (C-2''), 56.6 (C-1''), 64.0 (C-2'), 67.5 (C-5'), 69.9 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 13.6$ Hz, $\text{CH}(\text{COD})$), 71.0 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 13.9$ Hz, $\text{CH}(\text{COD})$), 96.9 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{COD})$), 120.1, 128.5, 128.6, 129.1 (Ph), 137.9 (C-3), 183.6 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 49.0$ Hz, C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3120d, 2929f, 1673m, 1600m, 1511m, 1459m, 1369m, 1187m, 1109F, 762f, 716d.

EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 765 (59, M^+).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{SRhBr}$ 765.6942, observado 765.6951.

I.2.4.8. Síntesis del complejo catiónico $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CNH})(\text{SR})]^+$ (R_a, S_S)-**18**.



A una disolución de **16** (60 mg, 0.08 mmol), bajo atmósfera de argón, en CH_2Cl_2 seco (0.5 mL), se añade AgSbF_6 (13.5 mg, 0.08 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se filtra sobre celita, se lava con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL) y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite de color amarillo. El tratamiento con Et_2O permite la obtención de (R_a, S_S)-**18** como un sólido de

color anaranjado (66 mg, 90%). La difusión lenta de Et₂O sobre una disolución de (*R_a,S_s*)-**18** en CHCl₃ permite el crecimiento de cristales útiles para difracción de rayos-X. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R_a,S_s*)-**18** son los siguientes:

P.f.: 172-174 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +11.1$ (*c* 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 3H-4''), 0.85 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 3H-5''), 1.15-1.48 (6H, m, Cy), 1.50-1.62 (6H, m, Cy, H-3''), H-3'a), 1.81-1.92 (2H, m, H-3'b, H-4'a), 2.03-2.40 (8H, m, H-4'b, 3CH₂(COD), Cy), 2.42-2.61 (4H, m, H-2'', CH₂(COD), CH(COD)), 2.63-2.80 (1H, m, CH(COD)), 4.43 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, 2H-1''), 4.49-4.57 (1H, m, CH(COD)), 4.64 (1H, dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, H-2'), 4.78-4.87 (1H, m, CH(COD)), 5.47 (1H, sa, H-5'), 6.82 (1H, sa, Ph), 7.13 (2H, sa, Ph), 7.22-7.35 (6H, m, Ph), 7.43 (2H, sa, H-3, Ph).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C-4''), 20.6 (C-5''), 24.9, 26.3, 26.6, 27.3, 29.0 (Cy), 29.6 (C-3''), 30.6 (C-3'), 30.9 (C-4'), 32.6 (sa, CH₂(COD)), 33.3 (CH₂(COD)), 34.3 (CH₂(COD)), 48.0 (Cy), 50.9 (C-2''), 57.7 (C-1''), 66.8 (C-2'), 68.9 (C-5'), 85.6 (sa, CH(COD)), 86.0 (sa, CH(COD)), 95.0 (sa, CH(COD)), 96.4 (sa, CH(COD)), 127.1, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 129.7, 136.7, 136.9 (Ph), 140.9 (C-3), 175.4 (d, *J*_{C-Rh} = 51.0 Hz, C-5).

IR (cm⁻¹): ν 3119d, 2925f, 2712d, 1675m, 1595m, 1500m, 1453m, 1376m, 1190m, 1105F, 960d, 759f, 710d.

EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 685 (67, M⁺), 577 (100).

EM (AR): *m/z* calculado para C₃₇H₅₀N₄SRh 685.2811, observado 685.2840.

Análisis elemental: calculado para C₃₇H₅₀F₆N₄RhSSb: C, 48.22; H, 5.47; N, 6.08. Encontrado: C, 48.29; H, 5.52; N, 6.15.

I.2.4.9. Procedimiento general para la hidrosililación de acetofenona empleando como catalizadores los complejos 10, 11 y 18.

En un matraz Schlenk se disuelve el catalizador (0.005 mmol, 1 mol%) en el disolvente seco (0.25-1.0 mL), bajo atmósfera de argón, y se adiciona acetofenona (58 μL, 0.5 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura requerida y se añade difenilsilano (105-380 μL, 0.55-2.0 mmol) gota a gota, en un periodo de 2 minutos. La mezcla se deja en agitación durante 22 h. Transcurrido ese tiempo, se añaden MeOH (1 mL) y HCl acuoso (2M, 0.1 mL), manteniendo la agitación durante 30 minutos. Se diluye con H₂O (5 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 5 mL). Las fases

orgánicas reunidas se secan (MgSO_4), se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- Et_2O 4:1), obteniéndose el alcohol puro como un aceite incoloro.

La configuración absoluta del alcohol enriquecido enantioméricamente se determinó mediante comparación del signo de la rotación óptica con los valores descritos en la bibliografía.⁷⁶ El exceso enantiomérico de los productos se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral de fase estacionaria OB, usando como eluyente una mezcla hexano- i PrOH 95:5, un flujo de 1 mL/min y una temperatura de 30 °C. Los tiempos de retención son los siguientes: 7.14 min (isómero minoritario, *R*) y 9.87 min (isómero mayoritario, *S*).

⁷⁶ Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

I.3. Síntesis y evaluación de la actividad catalítica de carbenos de plata con ligandos tipo Pincer S/CNH/S.

I.3.1. Introducción.

En el diseño de nuevos tipos de ligandos, la construcción de entornos quirales en las proximidades del centro activo es esencial para discriminar estados de transición diastereoisoméricos. Uno de los procedimientos más exitosos en este contexto es el empleo de ligandos con simetría C_2 (BOX, PyBOX, BINAP, BINOL, SALEN, DuPhos, etc.), los cuales reducen el posible número de estados de transición.

En la mayoría de estas estructuras el entorno asimétrico se genera debido a la presencia de elementos quirales (centros estereogénicos, ejes quirales, etc.) que se encuentran separados del centro activo por al menos dos enlaces. Si se toman como referencia complejos del tipo metal/bis-oxazolina (bidentado BOX o tridentado tipo Pincer PyBOX), los centros estereogénicos se sitúan a unas distancias típicas de aproximadamente 3.1-3.2 Å y 3.3-3.4 Å del metal, respectivamente (Figura 23).

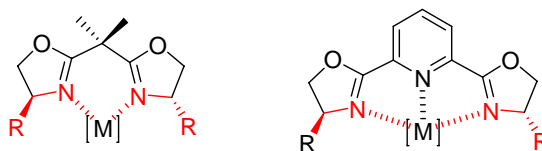


Figura 23. Complejos metálicos de los ligandos BOX (bidentado) y PyBOX (tridentado).
El entorno alrededor del centro metálico está resaltado en color rojo.

Es posible conseguir un entorno asimétrico más cerrado empleando ligandos que presenten heteroátomos (N, P o S), que se conviertan en centros estereogénicos estables tras la coordinación con el centro metálico. Esta estrategia se ha empleado recientemente en nuestro grupo de investigación en la síntesis de complejos de Pd con nuevos ligandos heterobidentados CNH(imidazopiridina)/S(tioéter) (Apartado I.2.2.1)^{64a} y en esta Tesis Doctoral en los complejos de Rh con nuevos ligandos CNH(triazol)/S(tioéter) descritos en el Apartado I.2.2.2.

Como extensión a estas investigaciones, en nuestro grupo de investigación nos propusimos recientemente la síntesis de nuevos complejos metálicos tipo Pincer con

simetría C_2 que contuviesen ligandos tridentados quirales S/CNH/S con la estructura general que se muestra en la Figura 24.⁷⁷

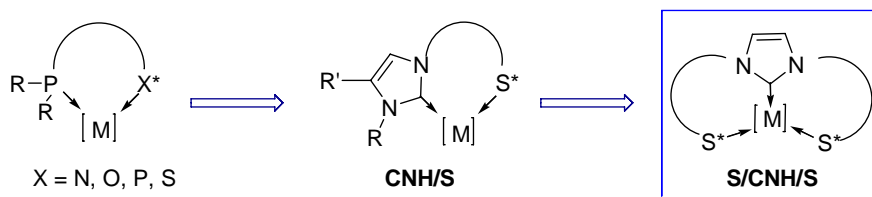


Figura 24. Ligandos RS/CNH/SR.

Es de destacar el escaso número de casos descritos en la bibliografía del empleo de ligandos tridentados basados en carbenos *N*-heterocíclicos, los cuales suelen ser derivados del ferroceno. La única estructura tridentada derivada de carbenos *N*-heterocíclicos con simetría C_2 ha sido descrita por Togni y col.,⁷⁸ y se trata de un derivado del ligando Pigiphos, en el cual se ha sustituido la unidad PCy central por un fragmento carbénico *N*-heterocíclico (Figura 25).

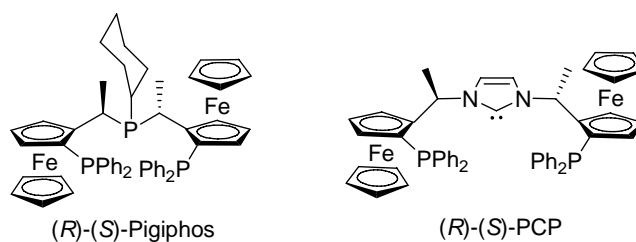
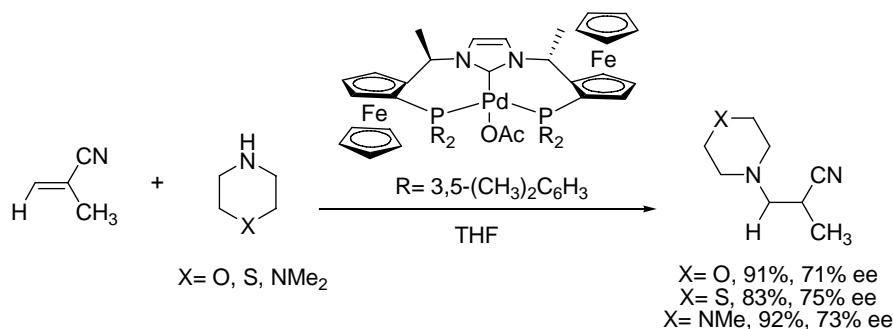


Figura 25

El tratamiento de la correspondiente sal precursora del carbeno con $[Pd(OAc)_2]_3$ genera el complejo tipo Pincer, que ha sido empleado en reacciones de hidroaminación de ciano-olefinas (Esquema 27).⁷⁸

⁷⁷ Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Magriz, A.; Vázquez, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. enviado para su publicación.

⁷⁸ Gischig, S.; Togni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4745.



Esquema 27

En estos complejos tipo Pincer con ligandos P/CNH/P con simetría C_2 , la quiralidad reside en los fragmentos de tipo ferroceno, mientras que los átomos de fósforo no constituyen centros estereogénicos tras complejación.

La síntesis de los nuevos ligandos S/CNH/S que se ha abordado recientemente en nuestro grupo, supone una nueva modificación estructural de los ligandos anteriormente sintetizados, y se basa en la introducción de un segundo brazo funcionalizado en la estructura básica del mismo (Figura 26). Estos nuevos ligandos tridentados S/CNH/S combinan las propiedades estabilizantes de los carbenos de tipo imidazol-2-ilidenos, o de sus análogos de bencimidazol, con la presencia de dos átomos de azufre que se convierten en centros estereogénicos tras la complejación con el metal.

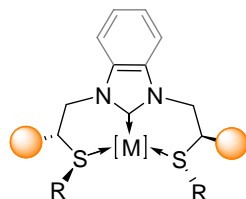
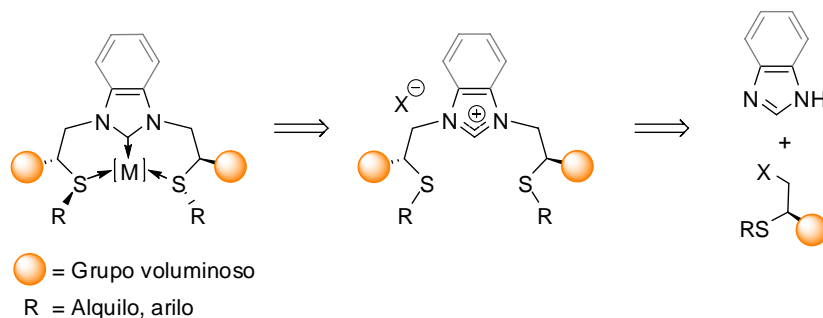


Figura 26

El control estereoquímico en estas estructuras requiere emplear un grupo voluminoso que permita controlar la configuración relativa del centro estereogénico vecino, generado en el átomo de S tras su coordinación con el metal. Según se deduce de estudios estructurales previos de complejos con ligandos heterobidentados,^{64,77} el grupo *iso*-propilo es suficientemente voluminoso como para producir este efecto.

El análisis retrosintético de los complejos deseados (Esquema 28) sugiere su síntesis a partir de las correspondientes sales de imidazolio o bencimidazolio, que a su

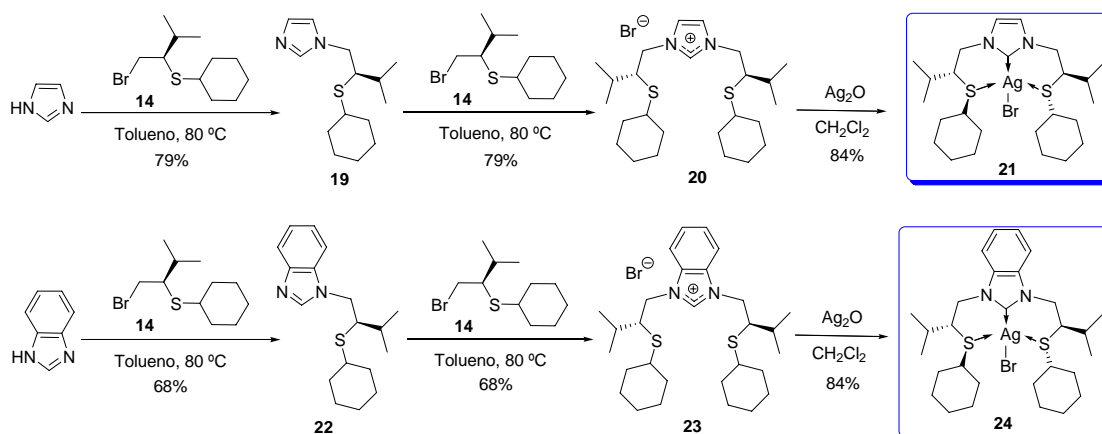
vez podrían obtenerse por doble alquilación de los heterociclos libres con los reactivos apropiados.



Esquema 28. Análisis retrosintético para complejos S/CNH/S C_2 -simétricos.

I.3.2. Síntesis de los complejos de plata de ligandos tipo Pincer S/CNH/S **21** y **24**.

Dentro de la investigación comentada, y siguiendo una estrategia sintética empleada previamente en nuestro grupo para la preparación de ligandos mixtos imidazopiridina/tioéter,⁶⁴ hemos sintetizado los nuevos complejos de plata, tipo Pincer (S/CNH/S) **21** y **24**. Estos complejos se han preparado de forma muy eficiente por tratamiento de las correspondientes sales de azolio **20** y **23** con Ag_2O . Estas sales se obtuvieron a su vez en dos etapas: monoalquilación del imidazol o bencimidazol con (*R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano, que condujo a los compuestos **19** y **22**, y nueva alquilación de los éstos con el mismo reactivo, originando dichas sales con buenos rendimientos (Esquema 29).



Esquema 29

I.3.3. Estudio de la actividad catalítica de complejos tipo Pincer S/CNH/S-Ag en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Tras la síntesis de los complejos de plata **21** y **24**, en esta Tesis Doctoral nos interesamos por el estudio de su posible aplicación en catálisis enantioselectiva. Se eligió como reacción objeto de estudio la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones.

Antes de pasar a exponer los resultados obtenidos, se resumirán brevemente aspectos generales relacionados con las características de esta reacción, así como una puesta al día del estado actual del tema.

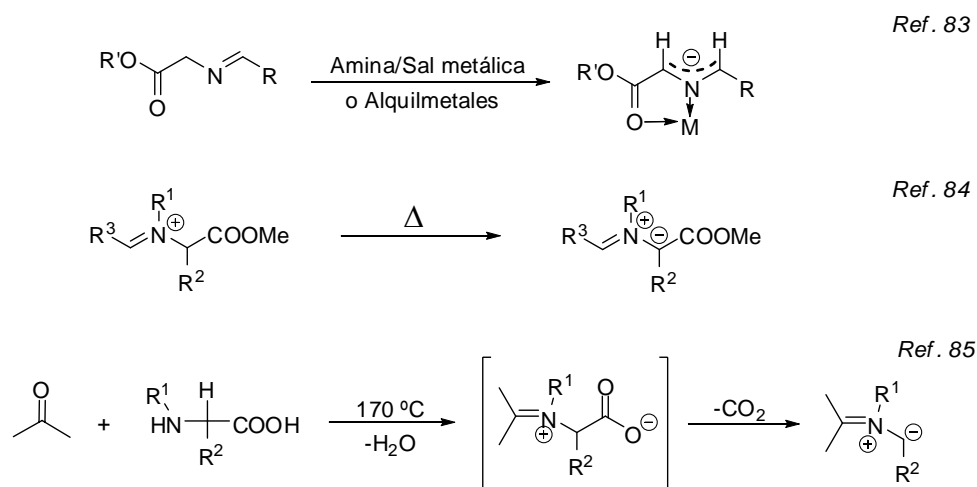
I.3.3.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones. Antecedentes.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares son uno de los métodos más poderosos para la construcción de heterociclos de cinco miembros altamente sustituidos, que permite acceder, mediante su versión asimétrica, a estos compuestos de forma regio- y estereocontrolada.⁷⁹ En particular, la reacción entre iluros de azometino y alquenos

⁷⁹ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley & Sons, New York, **2002**, p. 817.

deficientes en electrones es un procedimiento efectivo para la síntesis de pirrolidinas funcionalizadas estereoisoméricamente puras,⁸⁰ las cuales son importantes unidades estructurales en muchas moléculas biológicamente activas,⁸¹ tales como alcaloides o productos farmacéuticos, además de ser empleadas como catalizadores orgánicos en diversas reacciones.⁸²

Los iluros de azometino son especies intermedias inestables, por lo que se generan *in situ* y no se pueden aislar. Se conocen dos tipos de iluros de azometino: aquellos que se encuentran estabilizados por un grupo electrón-atrayente unido al átomo de carbono que soporta la carga negativa, ya sea en presencia⁸³ o ausencia⁸⁴ de metal, y aquellos no estabilizados por ningún grupo funcional⁸⁵ (Esquema 30).



Esquema 30

Los iluros de azometino se pueden representar como una forma *zwitteriónica* de una unidad C-N-C con cuatro electrones en tres orbitales atómicos π paralelos perpendiculares al plano del dipolo, generando una estructura aniónica 1,3-dipolar (Figura 27).

⁸⁰ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. (b) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. (c) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272.

⁸¹ Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666.

⁸² List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819.

⁸³ Grigg, R.; Kemp, J.; Malone, J.; Tangthongkum, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 648.

⁸⁴ Confalone, P. N.; Earl, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7175.

⁸⁵ Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069.

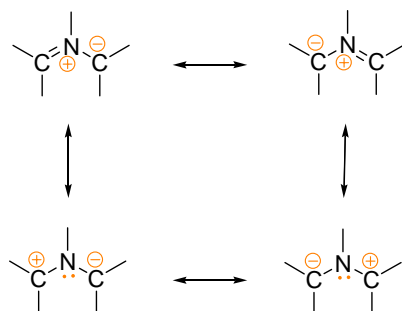


Figura 27

Como se muestra en la Figura 27, se pueden describir cuatro estructuras resonantes, de las cuales, las dos superiores serían las más estables al cumplir la regla del octete. En ellas, el átomo central de N está cargado positivamente, mientras que la carga negativa se encuentra deslocalizada entre los dos átomos de C terminales. La naturaleza y el número de sustituyentes de estos átomos determinarán el grado de carga negativa que presentan cada uno.

La cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con un alqueno transcurre mediante un sistema π de seis electrones, y procede de acuerdo a una interacción *supra-supra* térmicamente permitida, de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann, puesto que, independientemente de quien ponga en juego su HOMO o LUMO, se va a dar la interacción de forma estereoespecífica *syn*. Aunque existen intensos debates acerca del mecanismo de estas reacciones, en relación a si ocurre de manera concertada o a través de intermedios *zwitteriónicos*, evidencias como la estereoespecificidad de la misma, apoyan un mecanismo concertado, formándose y rompiéndose los enlaces σ C-C al mismo tiempo.

En general, los iluros de azometino son especies ricas en electrones, caracterizadas por un alto nivel energético de sus orbitales HOMO y LUMO, que reaccionarán preferentemente con alquenos deficientes en electrones, minimizándose así la diferencia energética entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo (Figura 28).

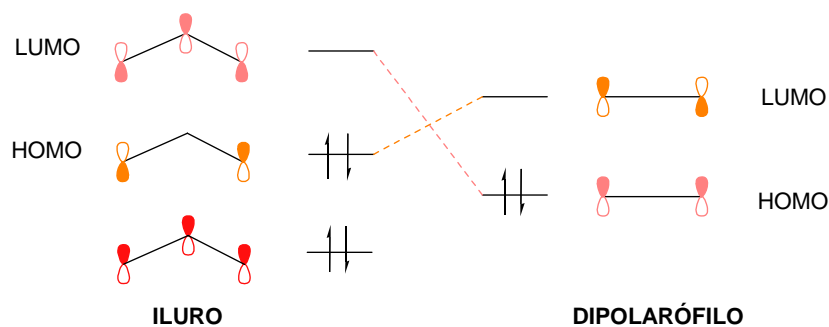


Figura 28

Los dipolarófilos que reaccionan mejor con iluros de azometino estabilizados son aquellos que poseen un LUMO de baja energía, es decir, olefinas electrofílicas. Sin embargo, otros alquenos con LUMOs de energía superior reaccionan lentamente o no lo hacen, tal es el caso del estireno o del metil vinil éter, entre otros. Así, el proceso es altamente regioselectivo, ya que sólo uno de los dos regioisómeros posibles se obtiene mayoritariamente.

Con respecto a la estereoquímica de los productos de la cicloadición, ésta es dependiente tanto de la geometría del dipolo como de la del dipolarófilo. Así, la estereoquímica de las posiciones 2 y 5 de los anillos de pirrolidina resultantes dependen de la geometría del iluro, mientras que las posiciones 3 y 4 de la del alqueno.

En la Figura 29 se muestra la estereoquímica de las posiciones 2 y 5 de las pirrolidinas resultantes en función de la disposición que adopte el iluro en la reacción. Las pirrolidinas 2,5-*cis*-disustituidas provienen de una disposición del dipolo en forma de **W** o **U**, mientras que el producto 2,5-*trans*-disustituido procede de los dos posibles iluros con conformación en forma de **S**. Una mezcla de estereoisómeros puede provenir de la isomerización del iluro.

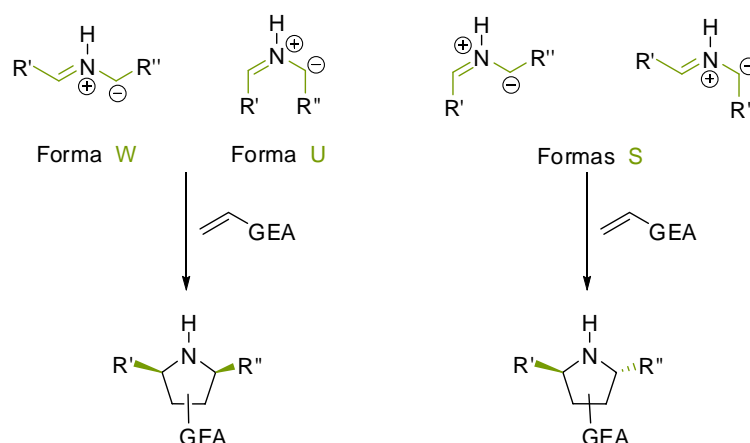
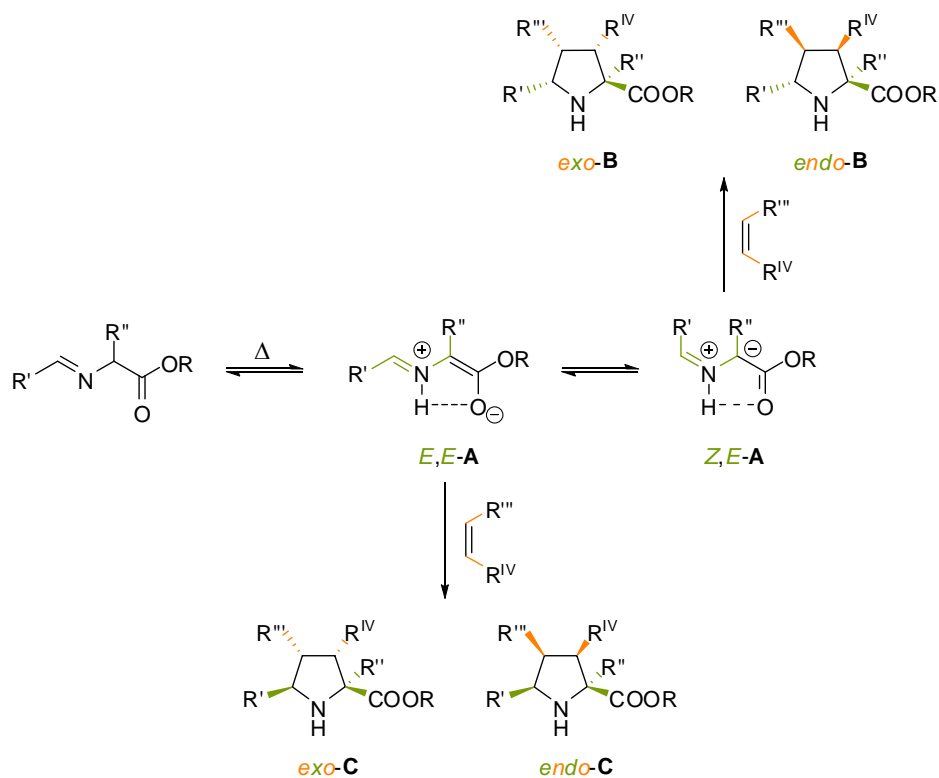


Figura 29

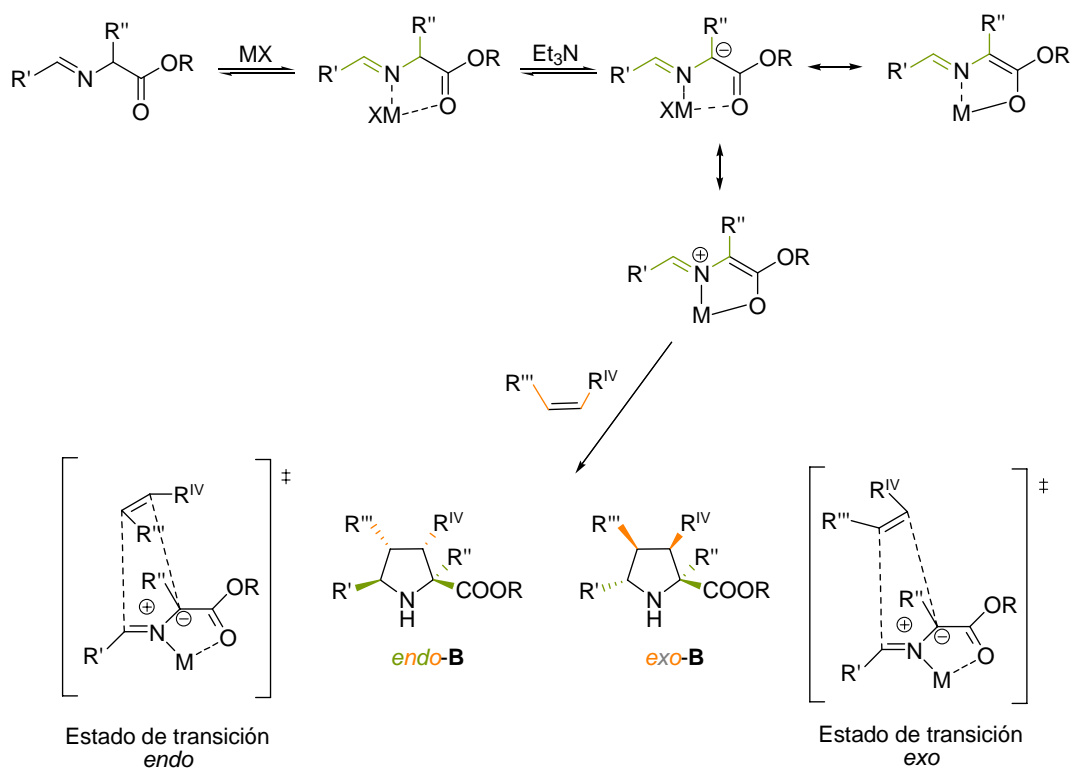
De manera similar, debido a que las cicloadiciones son reacciones concertadas, las pirrolidinas 3,4-*cis*-disustituidas derivan de alquenos (dipolarófilos) *cis*-disustituidos y las 3,4-*trans*-disustituidas de alquenos *trans*-disustituidos.

Otra de las características de las cicloadiciones es su elevada diastereoselectividad. Los α -iminoésteres, bajo condiciones térmicas experimentan 1,2-prototropía, dando lugar, generalmente, a un dipolo en forma de S, es decir, con configuración (*E,E*)-A. En presencia del dipolarófilo, éstos reaccionan generando una mezcla de cicloaductos *endo-C* y *exo-C* (Esquema 31). Los términos *endo* y *exo* se refieren a la orientación del grupo que retira densidad electrónica del doble enlace con respecto a los del dipolo durante la aproximación de ambos reactivos. De manera que, cuando dichos sustituyentes se acercan al dipolo durante la formación del estado de transición se habla de una aproximación *endo*, mientras que en una aproximación *exo* estos sustituyentes quedan más alejados del dipolo. La formación inicial del iluro *E,E*-A puede, rara vez, sufrir estereomutación para producir los iluros *E,Z*-A o *Z,E*-A (iluros descritos anteriormente en forma de W o U), los cuales pueden sufrir a su vez la correspondiente cicloadición. Esta progresión cinética del iluro *E,E*-A está controlada generalmente por diversos factores tales como: estructura de la imina, disolvente, temperatura de reacción y reactividad del dipolarófilo empleado.



Esquema 31

Relacionado con el proceso térmico en el que tiene lugar la 1,2-prototropía y haciendo referencia a lo mencionado anteriormente, existen iluros azometínicos estabilizados por un grupo atractor de electrones en presencia de metal, generándose los denominados iluros de metalo-azometino (Esquema 32). En esta transformación el átomo implicado en el proceso de formación del correspondiente iluro es un ión metálico coordinado al átomo de nitrógeno en lugar del átomo de hidrógeno. La generación de éstos se puede llevar a cabo empleando ácidos de Lewis con bases débiles.



Esquema 32

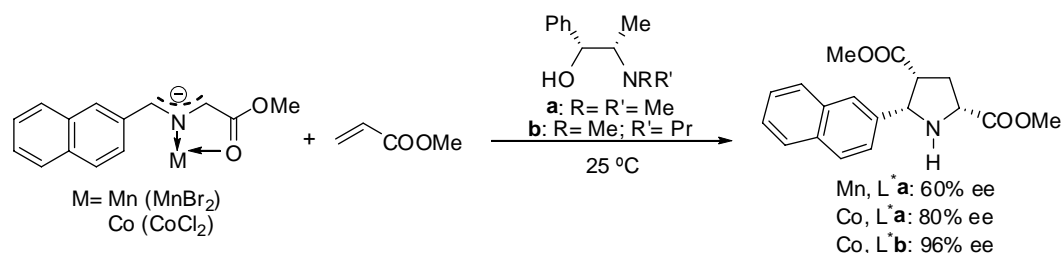
La coordinación del ión metálico, tanto por parte de la imina como por el éster, incrementa la acidez del hidrógeno en α al carbonilo y facilita la desprotonación por parte de una base débil (Et₃N, ^tPr₂EtN, DBU, etc.), obteniéndose mayoritariamente de forma cinética el iluro de azometino *E,E-A*. Este iluro puede evolucionar a partir de dos estados de transición posibles, *endo* y *exo*, para dar lugar a los correspondientes cicloaductos.

I.3.3.1.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas.

En las últimas décadas, se ha estudiado extensamente las cicloadiciones [3+2] asimétricas de iluros de azometino empleando tres posibles combinaciones: dipolos quirales con dipolarófilos aquirales, dipolos aquirales con dipolarófilos quirales y catálisis quiral.

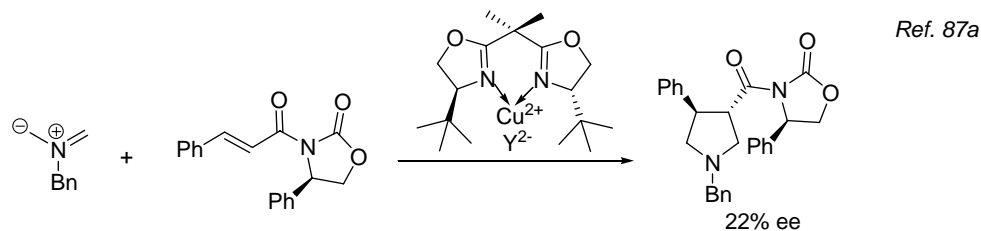
Aunque la cicloadición 1,3-dipolar empleando iluros o dipolarófilos quirales ha sido estudiada exhaustivamente,⁸⁰ en los últimos tiempos se está prestando especial atención al empleo de catalizadores quirales para llevar a cabo esta reacción de manera enantioselectiva.^{80a,d}

Grigg y col.⁸⁶ fueron los primeros en publicar cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas, empleando como catalizadores complejos quirales de Mn(II) derivados de la efedrina, en cantidades estequiométricas, en la reacción de cicloadición del acrilato de metilo con iluros de azometino (Esquema 33).



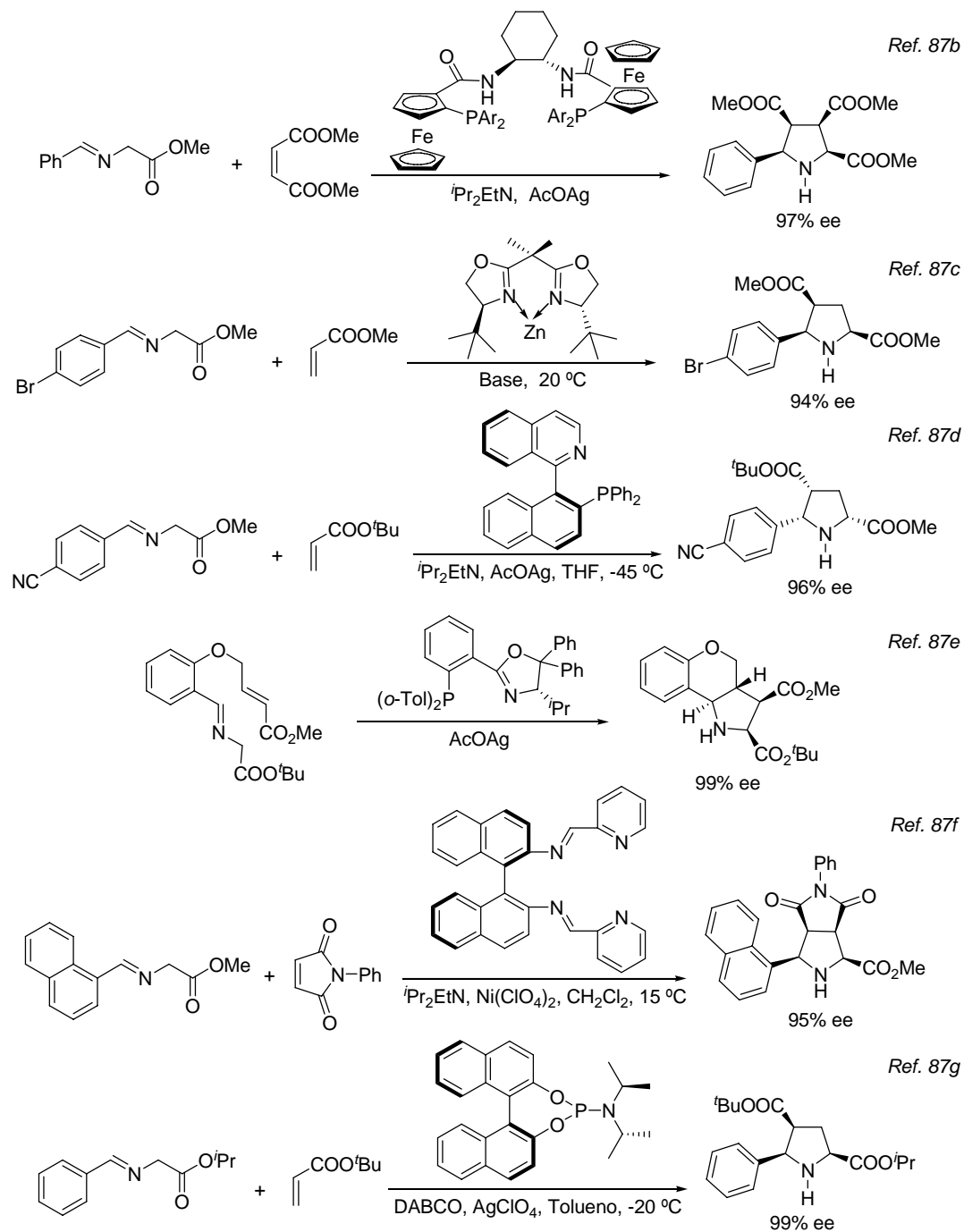
Esquema 33

Así, a partir de esta primera contribución, han ido apareciendo numerosas publicaciones describiendo este tipo de reacción empleando gran diversidad de combinaciones ligando-metal (Esquema 34).⁸⁷



⁸⁶ Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

⁸⁷ (a) Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H.; Caldirola, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2605. (b) Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400. (c) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jörgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4236. (d) Chen, C.; Li, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174. (e) Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2005**, 9, 1431. (f) Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305. (g) Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6055.



Esquema 34

Karlsson y col.^{87a} describieron el uso de un ácido de Lewis quiral (BOX) como catalizador de cicloadiciones asimétricas entre iluros azometínicos no estabilizados y una variedad de dipolarófilos α,β -insaturados.

Zhang y col.^{87b} lograron elevadas enantioselectividades en cicloadiciones [3+2] catalizadas por complejos de Ag(I) con fosfinas quirales (FAP, BINAP, DuPhos) como ligandos.

Jørgensen y col.^{87c} han estudiado las cicloadiciones catalíticas asimétricas empleando como ligandos bisoxazolininas quirales (BOX) y Cu(II) o Zn(II) como fuentes metálicas.

Schreiber y col.^{87d} han investigado la cicloadición [3+2] enantioselectiva usando complejos de Ag(I) de diferentes fosfinas quirales (ligando de Trost, QUINAP).

Pfaltz y col.^{87e} desarrollaron una versión intramolecular de cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas catalizadas por Ag(I) en presencia de un ligando fosfino-oxazolina (PHOX) quiral, generando un compuesto tricíclico quiral con altos niveles de enantioselectividad.

Shi y col.^{87f} emplearon complejos de Ni(II) de binaftalendiiminas (BINIM), ligandos con quiralidad axial, los cuales resultaron ser muy útiles en las cicloadiciones [3+2], obteniéndose los correspondientes productos con buenos rendimientos y enantioselectividades.

Recientemente, Nájera y col.^{87g} ha descrito reacciones de cicloadición 1,3-dipolares enantioselectivas de iluros de azometino y alquenos usando complejos de Ag(I) de ligandos fosforamiditos con excelentes enantioselectividades.

Estos ejemplos muestran el gran interés que ha presentado esta metodología en los últimos años, sintetizándose muchos complejos metálicos quirales capaces de generar metalodipolos, los cuales presentan una eficiente actividad catalítica en las reacciones de cicloadición [3+2]. En general, estos complejos metálicos, cationes de un ligando quiral bidentado coordinado a un metal, suelen ser bifosfinas quirales con Ag(I),^{87b} fosfinas nitrogenadas quirales con Ag(I)^{87d, 87e, 88} o Cu(I)⁸⁹ o fosfinas que contienen azufre con Ag(I) o Cu(I).⁹⁰ En todos ellos, la doble coordinación del ligando quiral al metal genera

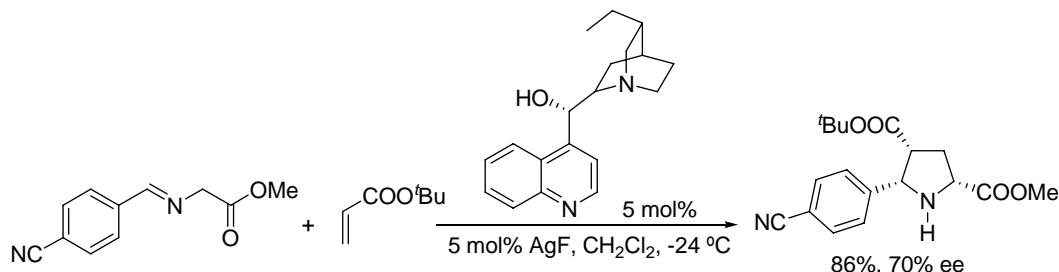
⁸⁸ (a) Zeng, W.; Chen, G.-Y.; Zhou, Y.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750. (b) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6097.

⁸⁹ Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 2013.

⁹⁰ (a) Martín-Matute, B.; Pereira, S. I.; Peña-Cabrera, E.; Adrio, J.; Silva, A. M.; Carretero, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714. (b) Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

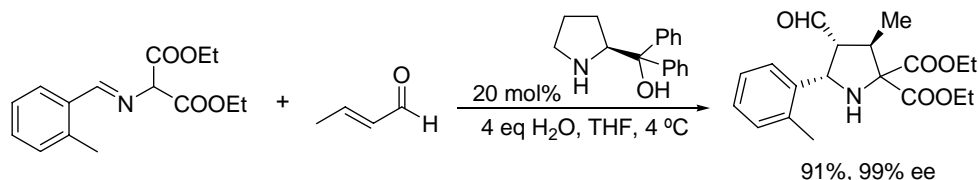
medios quirales rígidos y compactos, que permiten la obtención de altas enantioselectividades, especialmente con 1,3-dipolos poco impedidos estéricamente.

Por otra parte, Jørgensen y col. han descrito cicloadiciones catalíticas asimétricas usando Ag(I) y bases quirales del grupo de alcaloides cinchona (Esquema 35),⁹¹ ambos en cantidades catalíticas, obteniéndose los cicloadductos *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades.



Esquema 35

Recientemente, se han descrito reacciones de cicloadición 1,3-dipolares enantioselectivas en ausencia de metales, es decir, llevadas a cabo mediante organocatálisis.⁹² Esta primera cicloadición [3+2] organocatalítica enantioselectiva entre aldehídos α,β -insaturados e iluros de azometino, empleando derivados de prolina como catalizadores, se da con completa regioselectividad, con alta diastereo- y enantioselectividad y con muy buenos rendimientos. El iluro de azometino estabilizado reacciona con el aldehído bajo condiciones organocatalíticas, produciéndose la activación del aldehído como ion iminio. La diferenciación entre las caras enantiotópicas del dienófilo dará lugar a la quiralidad, permitiendo obtener pirrolidinas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 36).



Esquema 36

⁹¹ Alemparte, C.; Blay, G.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4569.

⁹² Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.

En resumen, se han empleado complejos metálicos de ligandos quirales, bases quirales o incluso procesos organocatalíticos para llevar a cabo reacciones de cicloadición 1,3-dipolares enantioselectivas.

I.3.3.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores carbenos *N*-heterocíclicos quirales de Ag(I).

Del análisis de los sistemas descritos en la bibliografía, cabe destacar la ausencia del empleo de carbenos como ligandos en los catalizadores empleados para este tipo de procesos. Por ello, nos propusimos abordar el primer estudio de cicloadición asimétrica de iluros de azometino con alquenos deficientes en electrones catalizada por complejos de Ag(I) de carbenos *N*-heterocíclicos quirales.

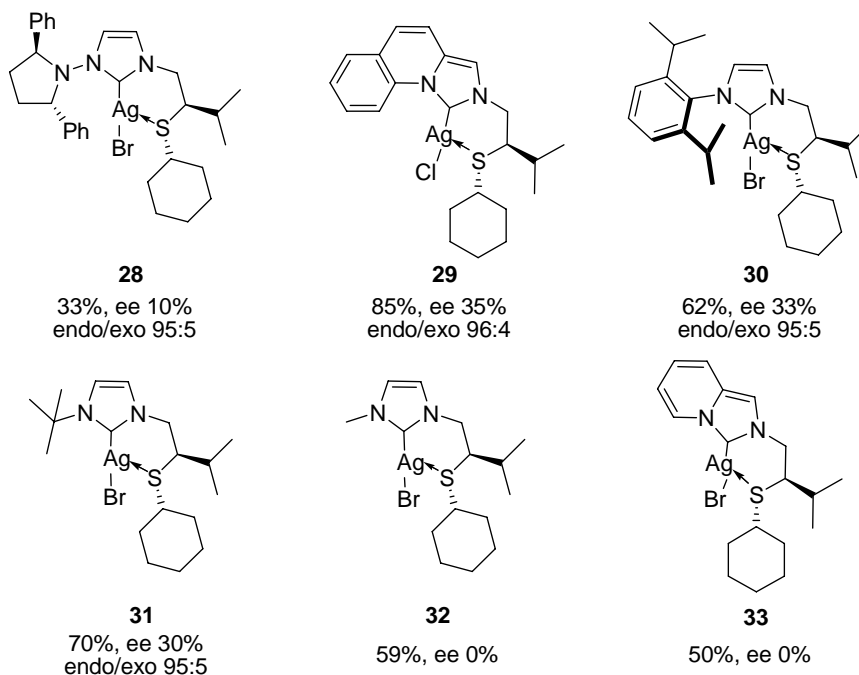
Comenzamos el estudio eligiendo como modelo la reacción de cicloadición dipolar [3+2] entre la imina derivada del benzaldehído y el éster metílico de la glicina **25**, y el acrilato de *tert*-butilo **26**, que origina el cicloadducto **27** (Esquema 37).



Esquema 37

Los primeros catalizadores empleados (**28-33**) fueron complejos de Ag(I) con ligandos mixtos CNH/SR de distinta naturaleza, que habían sido previamente sintetizados en nuestro grupo de investigación (**28-29**,^{64a} **30-33**^{64b}) (Esquema 38). Entre los complejos ensayados, se encuentran estructuras derivadas de imidazol e imidazopiridinas con sustituyentes en el nitrógeno de tipo alifático, aromático e incluso *N*-dialquilamino. Como primeras condiciones de trabajo, en reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente se emplearon 10 mol% de catalizador, 10 mol% de ^tPr₂EtN, tolueno como disolvente y una concentración de imina de 0.6M. Los resultados preliminares fueron alentadores, obteniéndose los correspondientes productos de cicloadición con rendimientos de moderados a buenos y con casi completa estereoselectividad *endo*, aunque con bajos

niveles de enantioselectividad. El cambio del disolvente no supuso una mejora de los resultados obtenidos en tolueno.



Esquema 38

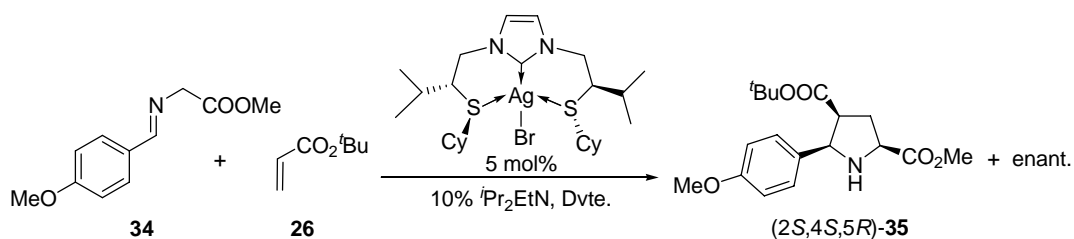
Con objeto de intentar mejorar la selectividad de la reacción, se llevaron a cabo diversos ensayos disminuyendo la temperatura de la reacción. Sin embargo, el descenso de la temperatura empleando tolueno como disolvente y el carbeno **29**, que había proporcionado los resultados más prometedores, conllevó una disminución drástica de la reactividad, probablemente como consecuencia de la falta de solubilidad del catalizador. Por otra parte, en los ensayos realizados con este mismo catalizador **29** en Et₂O a -45 °C se obtuvo el producto deseado con un 33% de rendimiento tras 48 horas de reacción y una leve mejora del exceso enantiomérico (43%).

Tras estos prometedores resultados, decidimos estudiar el comportamiento de otros ligandos mixtos de estructura relacionada, y por ello pasamos a investigar la actividad catalítica de la nueva familia de complejos de Ag(I) con los ligandos tridentados quirales basados en carbenos *N*-heterocíclicos descritos en el Apartado I.3.2.

La capacidad catalítica de estos nuevos complejos fue evaluada en la reacción modelo, indicada en el Esquema 37. En presencia del catalizador **21**, y empleando las mismas condiciones optimizadas para los catalizadores **28-33** (10 mol% catalizador, 10 mol% $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ y tolueno como disolvente) el correspondiente cicloadducto **27** se obtuvo con un 75% de rendimiento y 55% de exceso enantiomérico, y con completa selectividad *endo*. La modificación de las condiciones de reacción permitió aumentar el exceso enantiomérico hasta un 74% para la reacción llevada a cabo en Et_2O a $-25\text{ }^\circ\text{C}$, aunque en este caso el rendimiento disminuyó hasta el 52%.

Tras estos resultados, y teniendo en cuenta la baja reactividad de la imina derivada del benzaldehído **25** y los problemas derivados de su fácil descomposición, procedimos a ampliar el sistema modelo en estudio, modificando la estructura de los sustratos de partida.

El siguiente conjunto de ensayos se llevó a cabo empleando la imina derivada del *p*-metoxibenzaldehído (**34**) y el acrilato de *tert*-butilo **26** como dipolarófilo (Esquema 39). En todos los casos se empleó la imina como reactivo limitante (0.1 mmol), una concentración 0.5M y un 10% de base de Hünig. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 3.



Esquema 39

Tabla 3. Ensayos de optimización para la reacción entre la imina **34** y el acrilato de *terc*-butilo **26**.^a

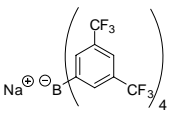
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto. (%)	ee (%)
1	Tolueno	t.a.	48	67	60
2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	65	39
3	MeCN	t.a.	48	Sin reacción	-
4	Et ₂ O	t.a.	48	68	59
5	Tolueno	-10	72	Sin reacción	-
6	CH ₂ Cl ₂	-10	72	47	60
7	MeCN	-10	72	Sin reacción	-
8	THF	-10	72	Sin reacción	-
9	Et ₂ O	-10	72	62	70
10	Bu ₂ O	-10	72	46	64

^a Reacciones llevadas a cabo empleando 5 mol% de catalizador.

Los primeros ensayos realizados a temperatura ambiente con un 5 mol% de catalizador mostraron una elevada influencia del disolvente, tanto en la reactividad como en el exceso enantiomérico, obteniéndose los mejores resultados en tolueno y Et₂O (Tabla 3, entradas 1 y 4). Cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno a -10 °C se observó también en este caso una disminución de reactividad, nuevamente provocada por problemas de solubilidad. El mejor exceso enantiomérico (70%) se obtuvo en las reacciones en Et₂O (Tabla 3, entrada 9). En todos los casos el cicloadducto se obtuvo con completa diastereoselectividad *endo*.

Tras los resultados obtenidos, se prosiguió el proceso de optimización de otros parámetros de la reacción, empleando Et₂O como disolvente y aumentando la carga catalítica hasta el 10 mol%. Los resultados obtenidos modificando la base por Et₃N (Tabla 4, entrada 2), empleando aditivos como la sal de Brookhart (tetra[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato sódico), NaBF₄ o TBAI (Tabla 4, entradas 3, 4 y 5), o sustituyendo Ag por Cu (Tabla 4, entrada 6) no supusieron una mejora de los resultados. Tampoco se incrementaron los rendimientos ni enantioselectividades al trabajar bajo atmósfera inerte (Tabla 4, entrada 7). Por otra parte, la disminución de la temperatura de la reacción a -25 °C supuso una disminución drástica de la reactividad, no observándose formación de cicloadducto tras varios días de reacción, incluso en reacciones llevadas a cabo a una concentración más elevada.

Tabla 4. Ensayos de optimización para la reacción en Et₂O entre la imina **34** y el acrilato de *tert*-butilo **26**.^a

Entrada	Aditivo	T (°C)	t (h)	Rdto. (%)	ee (%)
1	-	-10	72	33	68
2 ^b	-	t.a.	48	57	56
3		t.a.	48	Sin reacción	-
4	NaBF ₄	-10	72	21	32
5	TBAI	-10	72	31	60
6 ^c	-	t.a.	48	Sin reacción	-
7 ^d	-	-10	72	53	66
8 ^e	-	-25	120	Sin reacción	-

^a Ensayos realizados empleando 10 mol% de catalizador. ^b Empleo de Et₃N como base.

^c Catalizador de Cu. ^d Atmósfera inerte. ^e Concentración 1M.

Empleando las mejores condiciones encontradas (Et₂O, 10% ^tPr₂EtN, 5 mol% catalizador), se procedió seguidamente a estudiar el alcance de la reacción, investigando la reacción entre el acrilato de *tert*-butilo y los α -iminoésteres **36-44** derivados de aldehídos aromáticos de distinta naturaleza (Esquema 40). Los resultados más representativos se encuentran recogidos en la Tabla 5. Es de destacar que, a diferencia de lo observado con el iminoéster **34**, en la mayoría de los casos la reactividad fue lo suficientemente elevada como para permitir realizar las reacciones a -25 °C. Los correspondientes productos de cicloadición se obtuvieron con rendimientos de hasta 93%, y con enantioselectividades de hasta el 80%. Ensayos realizados a más baja temperatura (-40 °C) supusieron una disminución drástica de los rendimientos, sin modificación significativa de las enantioselectividades.

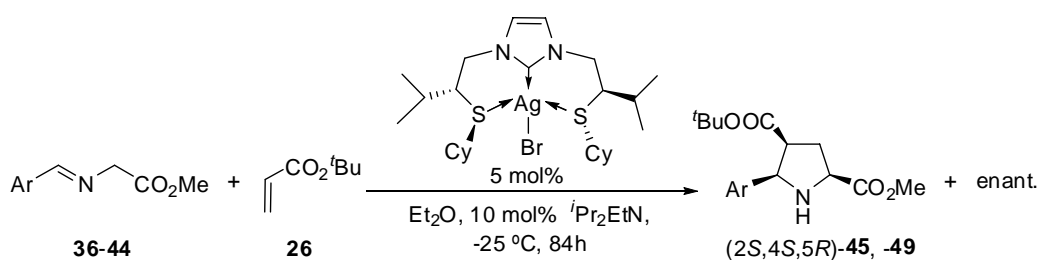
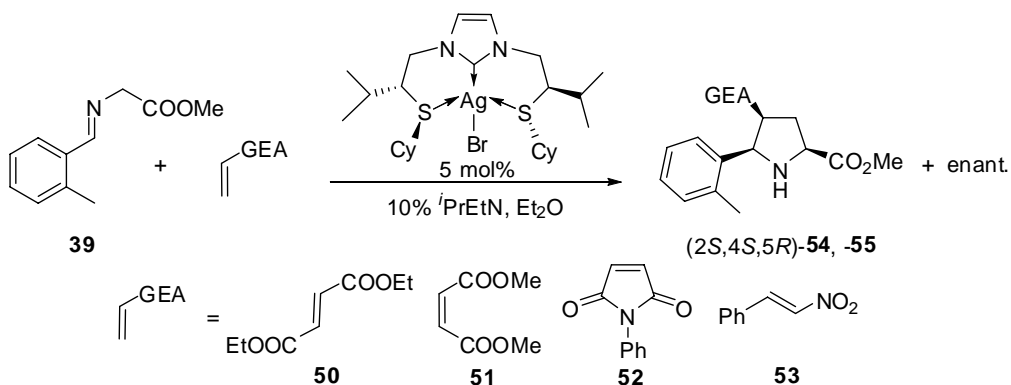


Tabla 5. Reacción entre las iminas **36-44** y el acrilato de *terc*-butilo **26**.

Entrada	Ar (Imina)	T (°C)	t (h)	Rdto. (%)	ee (%)
1	2-naftil (36)	-25	84	45 , 66	74
2	2-naftil (36)	-40	84	45 , 21	71
3	4-bromofenil (37)	-25	84	46 , 93	76
4	4-bromofenil (37)	-40	84	46 , 31	80
5	4-fluorofenil (38)	-25	84	Sin reacción	-
6	2-tolil (39)	t.a.	18	47 , 99	66
7	2-tolil (39)	-25	84	47 , 89	76
8 ^a	2-tolil (39)	-40	84	47 , 44	82
9	2-hidroxifenil (40)	-25	84	Sin reacción	-
11	4-clorofenil (41)	-25	84	48 , 70	80
12 ^a	4-clorofenil (41)	-40	84	48 , 36	74
13	3-nitrofenil (42)	-25	84	Sin reacción	-
14	4-tolil (43)	-25	84	49 , 41	58
15 ^a	<i>o</i> -anisol (44)	-40	84	Sin reacción	-

^a Empleando 3 eq de dipolarófilo.

En una siguiente etapa, y empleando la imina **39** derivada del 2-tolilbenzaldehído, que tan buenos resultados de reactividad y selectividad había proporcionado en la reacción con el acrilato de *terc*-butilo **26**, procedimos a analizar la reactividad de otros dipolarófilos, concretamente **50-53** (Esquema 41).

**Esquema 41**

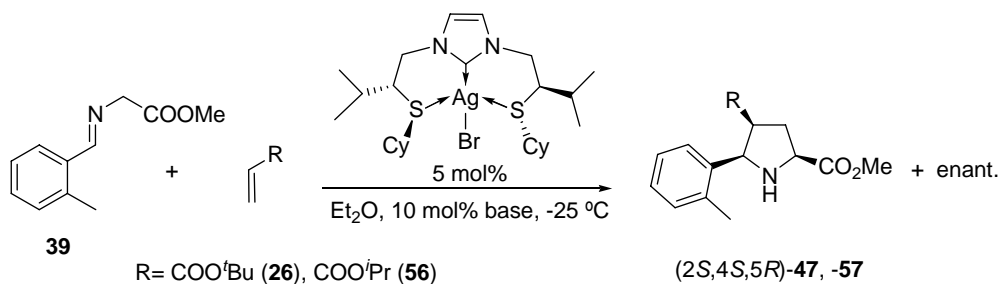
Los resultados más significativos se recogen en la Tabla 6. Como puede observarse, los nuevos sustratos ensayados fueron mucho menos reactivos que el acrilato de *tert*-butilo, observándose sólo reactividad con el fumarato de dietilo (**50**) y el maleato de dimetilo (**51**) en las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente (Tabla 6, entradas 2 y 4). Por otra parte, en estos casos las enantioselectividades obtenidas fueron muy inferiores a las observadas para el acrilato de *tert*-butilo (Tabla 5, entrada 6).

Tabla 6. Estudio de reactividad entre la imina **39** y diversos dipolarófilos.

Entrada	Dipolarófilo	T (°C)	t (h)	Rdto. (%)	ee (%)
1		-25	84	Sin reacción	-
2		t.a.	84	54, 90	22
3		-25	84	Sin reacción	-
4		t.a.	48	55, 84	24
5		-25	84	Sin reacción	-
6		t.a.	48	Sin reacción	-
7		-25	84	Sin reacción	-
8		t.a.	48	Sin reacción	-

Los últimos ensayos de optimización empleando el catalizador **21** (Esquema 42) se encaminaron a observar la influencia de la naturaleza de la base y la presencia de aditivos en el medio de reacción. Los ensayos se realizaron empleando de nuevo la imina **39**, derivada del 2-tolilbenzaldehído, y dos dipolarófilos distintos: el acrilato de *tert*-butilo (**26**) y el de *iso*-propilo (**56**). De los ensayos realizados para la reacción con el acrilato de *tert*-butilo, en las condiciones que se recogen en la Tabla 7, sólo el empleo de K₂CO₃ como base supuso un significativo aumento en el rendimiento, que vino

acompañado de una ligera mejora del exceso enantiomérico (Tabla 7, entrada 3). La sustitución del grupo *tert*-butilo por *iso*-propilo en el dipolarófilo (Tabla 7, entradas 6 y 7) no supuso ninguna mejora en la reactividad ni en la enantioselectividad.



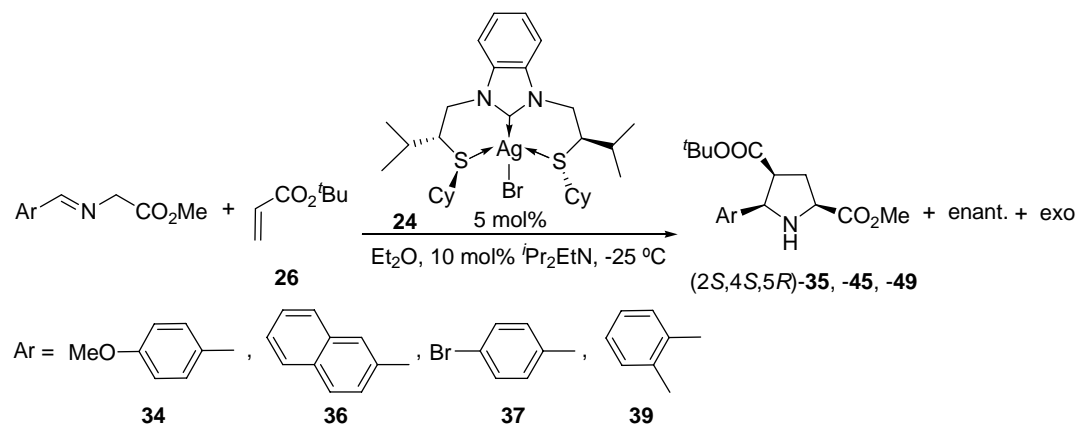
Esquema 42

Tabla 7. Estudio de reactividad entre la imina **39** y los acrilatos **26** y **56**.

Entrada	Dipolarófilo	Base	Aditivo	Rdto. (%)	ee (%)
1		DIPEA	NaBF ₄	47 , 66%	24
2		DIPEA	KPF ₆	47 , 63%	72
3		K ₂ CO ₃	-	47 , 97%	78
4		K ₃ PO ₄	-	47 , 92%	59
5		DABCO	-	47 , 76%	74
6		K ₂ CO ₃	-	57 , 81%	52
7		DABCO	-	57 , 91%	47

En una siguiente fase del proceso de optimización decidimos analizar el comportamiento de otros complejos de Ag(I) tipo Pincer S/CNH/S.

El primero de los catalizadores estudiados fue el derivado de bencimidazol **24** (Apartado I.3.2) (Esquema 43). Este complejo resultó ser completamente inactivo en las reacciones de diversas iminas (**34**, **36**, **37** y **39**) con el acrilato de *tert*-butilo **26** llevadas a cabo en las condiciones optimizadas para cada una de ellas.



Esquema 43

En una siguiente fase, se analizó el comportamiento de los nuevos catalizadores de estructura modificada **58-60**, cuya síntesis se ha llevado a cabo en una investigación paralela en curso en nuestro grupo,⁹³ y que difieren del catalizador **21** en la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de azufre (Figura 30).

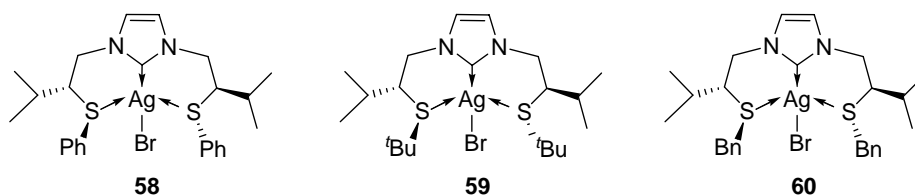
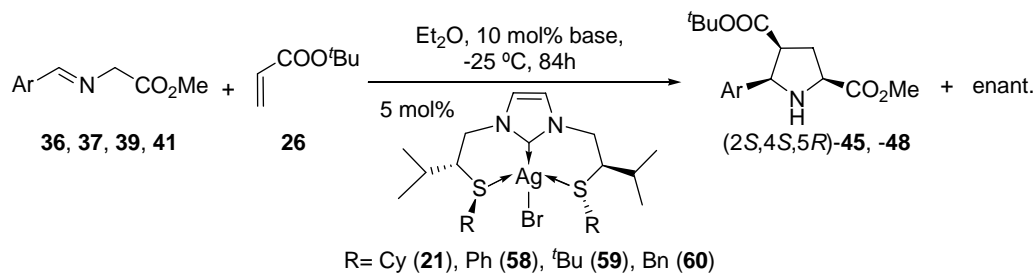


Figura 30

En las reacciones llevadas a cabo con el acrilato de *tert*-butilo empleando como catalizador el complejo **58** *S*-fenilsustituido, los cicloaductos se obtuvieron con completa diastereoselectividad *endo*, pero, excepto en el caso de la reacción de la imina **36** 2-naftil sustituida (Tabla 8, entrada 5), en todos los sustratos ensayados los excesos enantioméricos fueron muy inferiores a los obtenidos con el catalizador **21** que porta el grupo *S*-Cy (74% ee). En los ensayos realizados con la imina **39** derivada del 2-tolilbenzaldehído, empleando los catalizadores **59** *S-tert*-butil y **60** *S*-bencil sustituidos,

⁹³ Vázquez Álvarez, A. Tesis Doctoral en curso, Universidad de Sevilla.

empleando diversas bases, tampoco se mejoraron los resultados obtenidos con el catalizador **21** (Tabla 8, entradas 1-2).

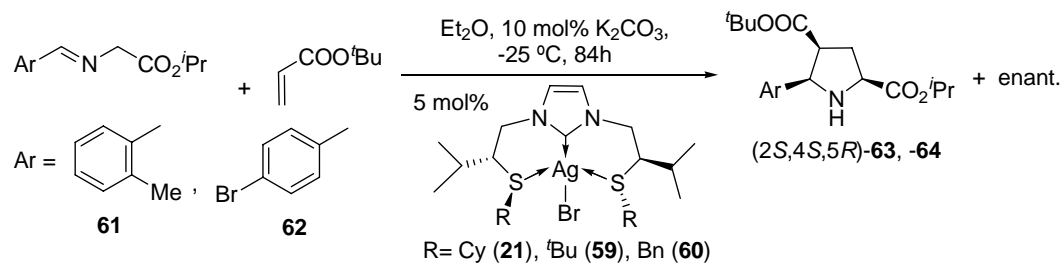


Esquema 44

Tabla 8. Estudio de actividad de los catalizadores **58-60**.

Entrada	Catalizador	Ar	Base	Rdto. (%)	ee (%)
1	21	2-tolil	DIPEA	47, 89	76
2	21	2-naftil	DIPEA	45, 66	74
3	58	2-tolil	DIPEA	47, 90	26
4	58	4-bromofenil	DIPEA	46, 92	34
5	58	2-naftil	DIPEA	45, 56	76
6	58	4-clorofenil	DIPEA	48, 74	26
7	59	2-tolil	DIPEA	47, 84	48
8	59	2-tolil	K ₃ PO ₄	47, 94	54
9	59	2-tolil	K ₂ CO ₃	47, 94	48
10	60	2-tolil	DIPEA	47, 85	6
11	60	2-tolil	K ₂ CO ₃	47, 70	6

Por último se procedió a analizar la posible influencia de la naturaleza del aminoéster precursor de la imina, estudiando la reacción de cicloadición de dos iminas derivadas del glicinato de *iso*-propilo, **61** y **62**, en lugar del correspondiente éster metílico empleado en los ensayos anteriores. El estudio se realizó con dos iminas distintas y diversos catalizadores (Esquema 45), obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 9.



Esquema 45

Tabla 9. Reacción entre las iminas **61-62** con el acrilato de *tert*-butilo **26** empleando los catalizadores **21, 59** y **60**.

Entrada	Ar (Imina)	R (Catalizador)	Rdto. (%)	ee (%)
1	<i>o</i> -Me (61)	Cy (21)	63, 62	61
2	<i>o</i> -Me (61)	<i>t</i> Bu (59)	63, 58	46
3	<i>o</i> -Me (61)	Bn (60)	63, 53	3
4	<i>p</i> -Br (62)	Cy (21)	64, 78	68
5	<i>p</i> -Br (62)	<i>t</i> Bu (59)	64, 75	30
6	<i>p</i> -Br (62)	Bn (60)	64, 74	3

Independientemente del catalizador empleado en las reacciones de cicloadición con el acrilato de *tert*-butilo, la iminas derivadas del glicinato de *iso*-propilo producen un descenso de la reactividad y de los excesos enantioméricos.

I.3.4. Parte experimental.

I.3.4.1. Sustancias de partida.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía:

(*R*)-(3-Ciclohexiltio)-3-metilbutanol.^{65a}

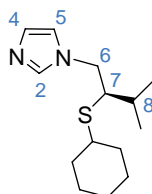
(*R*)-1-Bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano **14**.⁷⁴

- (*E*)-2-(Bencilidenamino)acetato de metilo **25**.^{24b, 24d}
(*E*)-2-(2-Metoxibencilidenamino)acetato de metilo **34**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-[(Naftalen-4-il)metilenamino]acetato de metilo **36**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(4-Bromobencilidenamino)acetato de metilo **37**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(4-Fluorobencilidenamino)acetato de metilo **38**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(2-Metilbencilidenamino)acetato de metilo **39**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(2-Hidroxibencilidenamino)acetato de metilo **40**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(4-Clorobencilidenamino)acetato de metilo **41**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(3-Nitrobencilidenamino)acetato de metilo **42**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(4-Metilbencilidenamino)acetato de metilo **43**.^{87b, 87d}
(*E*)-2-(2-Metoxibencilidenamino)acetato de metilo **44**.^{24b, 24d}
Complejo de Ag(I) S/CNH/S **58**.⁷⁷
Complejo de Ag(I) S/CNH/S **59**.⁷⁷
Complejo de Ag(I) S/CNH/S **60**.⁷⁷

I.3.4.2. Síntesis del complejo de Ag(I) S/CNH/S **21**.

La síntesis del compuesto **21** se lleva a cabo en una serie de pasos que se describen a continuación:

- (1) Síntesis de (*R*)-1-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol **19**.



A una disolución, bajo atmósfera de argón, de (*R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano **14** (324 mg, 1.22 mmol) en tolueno seco (3 mL), se le añade 1*H*-imidazol (166 mg, 2.44 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 20 h. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (MeOH-CH₂Cl₂ 1:15), obteniéndose el compuesto **19** (243 mg, 79%) como un sirupo de

color amarillo. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **19** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +23.5 (c\ 0.5, \text{CHCl}_3).$$

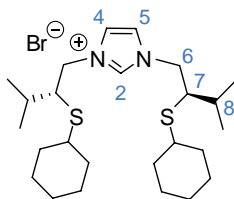
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.12-1.24 (5H, m, Cy), 1.49-1.56 (1H, m, Cy), 1.65-1.71 (3H, m, Cy, H-8), 1.81-1.87 (2H, m, Cy), 2.05-2.09 (1H, m, Cy), 2.69 (1H, ddd, $J = 8.5, 6.3, 3.4$ Hz, H-7), 3.96 (1H, dd, $J = 14.2, 8.5$ Hz, H-6a), 4.11 (1H, dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, H-6b), 6.95 (1H, s, H-4 o H-5), 7.04 (1H, s, H-5 o H-4), 7.53 (1H, s, H-2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 25.6, 25.8, 25.9 (Cy), 30.1 (C-8), 33.8, 34.0, 44.4 (Cy), 51.5 (C-7), 52.9 (C-6), 119.1 (C-4 o C-5), 129.2 (C-5 o C-4), 137.6 (C-2).

EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 253 (34, $\text{M}^+ + 1$), 252 (30, M^+), 185 (100), 171 (83), 129 (68), 89 (47), 83 (43), 69 (46).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}$ 253.1738, observado 253.1750.

(2) Síntesis del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-1-imidazolio **20**.



Una disolución de (*R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano **14** (255 mg, 0.96 mmol) en tolueno seco (2 mL) se añade, gota a gota, a una disolución de **19** (243 mg, 0.96 mmol) en tolueno seco (2 mL). Seguidamente la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 48 h. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna ($\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 1:15), obteniéndose el compuesto **20** como una espuma de color blanco (393 mg, 79%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **20** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.3 (c\ 1.0, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (6H, d, $J = 7.0$ Hz, 2CH_3), 1.07 (6H, d, $J = 7.0$ Hz, 2CH_3), 1.13-1.29 (8H, m, Cy), 1.50-1.54 (2H, m, Cy), 1.59-1.74 (8H, m, Cy), 1.85-1.92 (2H, m, Cy), 1.96-2.20 (2H, m, 2H-8), 2.35-2.42 (2H, m, Cy), 2.99-3.02 (2H,

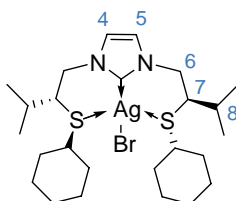
m, 2H-7), 4.10 (2H, dd, $J= 14.0, 9.5$ Hz, 2H-6a), 4.71 (2H, dd, $J= 14.0, 5.0$ Hz, 2H-6b), 7.54 (2H, s, H-4, H-5), 10.65 (1H, s, H-2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 18.0 (CH_3), 20.3 (CH_3), 25.5, 25.7, 25.8 (Cy), 30.7 (C-8), 33.9, 34.0, 45.0 (Cy), 52.2 (C-7), 53.5 (C-6), 122.5 (C-4, C-5), 138.1 (C-2).

EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 437 (1, M^+), 253 (32), 185 (100), 171 (24), 129 (78), 83 (46), 69 (40).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{S}_2$ 437.3024, observado 437.3017.

(3) Síntesis del complejo de Ag(I) S/CNH/S **21**.



A una disolución de **20** (393 mg, 0.76 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12 mL), bajo oscuridad, se le añade Ag_2O (88 mg, 0.38 mmol), y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2 h. A continuación, se filtra sobre celita y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el compuesto **21** como una espuma de color blanco (399 mg, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **21** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -27.7$ (c 0.4, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (6H, d, $J= 6.9$ Hz, 2 CH_3), 1.04 (6H, d, $J= 6.6$ Hz, 2 CH_3), 1.10-1.31 (10H, m, Cy), 1.56-1.58 (2H, m, Cy), 1.60-1.79 (6H, m, Cy), 1.80-1.95 (4H, m, Cy, 2H-8), 2.32-2.36 (2H, m, Cy), 2.89-2.93 (2H, m, 2H-7), 4.03 (2H, dd, $J= 14.1, 8.7$ Hz, 2H-6a), 4.29 (2H, dd, $J= 14.1, 6.6$ Hz, 2H-6b), 7.07 (2H, s, H-4, H-5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 18.0 (CH_3), 20.4 (CH_3), 25.7, 25.8, 26.0 (Cy), 30.3 (C-8), 34.0, 34.1, 44.9 (Cy), 53.5 (C-7), 55.7 (C-6), 121.8 (C-4, C-5), 181.1 (C-2).

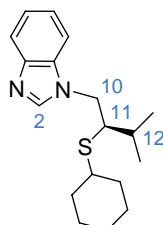
EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 622 (1, M^+), 580 (12), 545 (40), 543 (42), 501 (43), 499 (77), 185 (55), 129 (40), 83 (100), 69 (52), 61 (55).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{S}_2\text{BrAg}$ 622.1180, observado 622.1186.

I.3.4.3. Síntesis del complejo de Ag(I) S/CNH/S 24.

La síntesis del compuesto **24** se lleva a cabo en una serie de etapas que se describen a continuación:

(1) Síntesis de (*R*)-1-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-bencimidazol **22**.



A una disolución, bajo atmósfera de argón, de (*2R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano (324 mg, 1.22 mmol) en tolueno seco (3 mL), se le añade 1*H*-bencimidazol (288 mg, 2.44 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 24 h. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (MeOH-CH₂Cl₂ 1:40), obteniéndose el compuesto **22** (251 mg, 68%) como un sirupo de color amarillo. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -36.5 \text{ (} c \text{ 0.6, CHCl}_3 \text{)}.$$

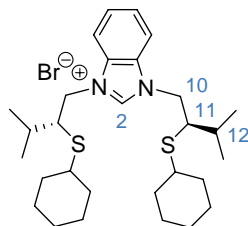
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, CH₃), 1.09 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, CH₃), 1.00-1.18 (4H, m, Cy), 1.42-1.66 (5H, m, Cy), 1.71-1.80 (1H, m, Cy), 1.85-2.00 (2H, m, Cy, H-12), 2.93 (1H, ddd, *J*= 9.0, 6.0, 3.3 Hz, H-11), 4.19 (1H, dd, *J*= 14.4, 9.0 Hz, H-10a), 4.43 (1H, dd, *J*= 14.4, 6.0 Hz, H-10b), 7.26-7.33 (2H, m, Ph), 7.36-7.41 (1H, m, Ph), 7.82-7.85 (1H, m, Ph), 8.01 (1H, s, H-2).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 17.9 (CH₃), 20.4 (CH₃), 25.5, 25.8, 25.9 (Cy), 30.7 (C-12), 33.7, 33.9, 44.5 (Cy), 49.5 (C-11), 51.0 (C-10), 109.3, 120.6, 122.1, 122.9, 133.6 (Ph), 143.8 (C-2).

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 302 (27, M⁺), 171 (100), 132 (42), 89 (94), 83 (26), 55 (50).

EM (AR): *m/z* calculado para C₁₈H₂₆N₂S 302.1817, observado 302.1813.

(2) Síntesis del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-1-benzoimidazolio **23**.



Una disolución de (*R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano (220 mg, 0.83 mmol) en tolueno seco (3 mL) se añade, gota a gota, a una disolución de **22** (251 mg, 0.83 mmol) en tolueno seco (3 mL), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 85 h. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (MeOH-CH₂Cl₂ 1:30), obteniéndose el compuesto **23** como una espuma de color marrón claro (320 mg, 68%), y recuperándose producto de partida sin reaccionar (78 mg, 31%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **23** son los siguientes:

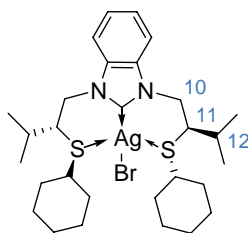
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +23.8$ (*c* 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.90-0.95 (3H, m, Cy), 1.06 (6H, d, *J*= 6.5 Hz, 2CH₃), 1.11 (6H, d, *J*= 6.5 Hz, 2CH₃), 1.18-1.24 (5H, m, Cy), 1.44-1.55 (7H, m, Cy), 1.62-1.68 (2H, m, Cy), 1.83-1.92 (3H, m, Cy, H-12), 1.98-2.01 (2H, m, Cy), 2.41-2.43 (2H, m, Cy), 3.29 (2H, ddd, *J*= 9.0, 6.5, 3.6 Hz, 2H-11), 4.53 (2H, dd, *J*= 14.5, 3.6 Hz, 2H-10a), 4.85 (2H, dd, *J*= 14.5, 6.5 Hz, 2H-10b), 7.63-7.65 (2H, m, Ph), 7.74-7.76 (2H, m, Ph), 11.47 (1H, s, H-2).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 18.0 (CH₃), 20.2 (CH₃), 25.5, 25.7, 25.7 (Cy), 30.5 (C-12), 33.9, 34.0, 44.7 (Cy), 50.6 (C-11), 51.4 (C-10), 113.4, 126.9, 131.5 (Ph), 144.0 (C-2).

EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 487 (46, M⁺), 185 (37), 147 (28), 129 (100), 83 (55).

EM (AR): *m/z* calculado para C₂₉H₄₇N₂S₂ 487.3181, observado 487.3165.

(3) Síntesis del complejo de Ag(I) S/CNH/S **24**.

A una disolución de **23** (320 mg, 0.56 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), bajo oscuridad, se le añade Ag_2O (65 mg, 0.28 mmol), y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2 h. A continuación, se filtra sobre celita y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el compuesto **24** como una espuma de color marrón claro (318 mg, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **24** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +35.5 \text{ (} c \text{ 0.6, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (6H, d, $J = 6.0$ Hz, 2CH_3), 1.10 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, 2CH_3), 1.16-1.30 (9H, m, Cy), 1.47-1.75 (9H, m, Cy), 1.82-1.97 (4H, m, Cy, 2H-12), 2.32-2.43 (2H, m, Cy), 3.15-3.20 (2H, m, 2H-11), 4.45 (2H, dd, $J = 14.4, 8.2$ Hz, 2H-10a), 4.59 (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2H-10b), 7.42-7.46 (2H, m, Ph), 7.54-7.57 (2H, m, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 18.1 (CH_3), 20.5 (CH_3), 25.6, 25.7, 25.8 (Cy), 30.1 (C-12), 34.0 (2C, Cy), 44.7 (Cy), 52.6 (C-11), 52.6 (C-10), 111.7, 124.1, 134.0 (Ph), 190.7 (C-2).

EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 595 (35, $\text{M}^+\text{-Br}$), 593 (34), 549 (45), 303 (43), 185 (100), 129 (51), 83 (61).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{S}_2\text{BrAg}$ 672.1337, observado 672.1329.

I.3.4.4. Reacciones de cicloadición entre las iminas **25**, **34**, **36-43** y los dipolarófilos **26**, **50-53**, **56** empleando como catalizadores los complejos **21**, **24**, **58-60**.

Procedimiento general.

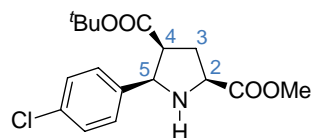
A una suspensión de la imina (0.15 mmol) y el catalizador (7.5×10^{-3} mmol, 5 mol%), en ausencia de luz, se le añade la base (0.015 mmol, 10 mol%) disuelta en el disolvente (0.25 mL). La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 h,

a continuación se enfría hasta la temperatura requerida y se añade entonces el dipolarófilo (0.18 mmol). La mezcla se agita a dicha temperatura durante el tiempo conveniente en cada caso. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-hexano 1:1).

La configuración absoluta de los cicloaductos enriquecidos enantioméricamente se determinó mediante comparación del signo de la rotación óptica con los valores descritos en la bibliografía.⁹⁴ El exceso enantiomérico de los productos se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral de fase estacionaria AS, usando como eluyente una mezcla hexano-ⁱPrOH 90:10, un flujo de 1 mL/min y una temperatura de 30 °C.

Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos **27**, **35**, **45-47** y **49** coinciden con los existentes en la bibliografía.⁹⁴

I.3.4.4.1. Síntesis del cicloaducto **48**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.3.4.4** a partir de la imina **41** (0.15 mmol, 38 mg), se obtiene el compuesto **48** como un sólido de color blanco (36 mg, 70%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **48** son los siguientes:

T_r: 5.7 min (isómero mayoritario, 2*S*,4*S*,5*R*) y 12.9 min (isómero minoritario, 2*R*,4*R*,5*S*).

P.f.: 78-80 °C.

[α]_D²⁰ = -12.3 (*c* 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (9H, s, ^tBu), 2.27-2.48 (2H, m, 2H-3), 2.56 (1H, sa, NH), 3.25 (1H, c, *J* = 7.8 Hz, H-4), 3.82 (3H, s, CH₃), 3.92 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H-2), 4.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5), 7.29-7.34 (4H, m, Ph).

⁹⁴ Chen, C.; Li, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 27.6 (3CH_3 - ^tBu), 33.9 (CH_3), 50.1 (C-3), 52.3 (C-4), 59.8 (C-2), 64.8 (C-5), 80.9 (C- ^tBu), 128.2, 128.7, 133.1, 138.0 (Ph), 171.6, 173.6 (CO).

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 340 (18, $\text{M}^+ + 1$), 339 (9, M^+), 284 (100), 282 (43), 224 (31), 211 (30), 151 (15).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$ 340.3016, observado 340.3017.

I.4. Síntesis y propiedades de [1,2,4]triazol[4,3-x]piridin-3-ilidenos.

I.4.1. Introducción y objetivos.

Como se ha comentado, en los últimos tiempos los carbenos *N*-heterocíclicos han dejado de ser una mera curiosidad, tras demostrarse su utilidad, no sólo como ligandos versátiles en procesos mediados por metales de transición, sino también como organocatalizadores nucleofílicos y como reactivos en diversos procesos. En los últimos años los imidazol-2-ilidenos, los imidazolin-2-ilidenos saturados y los 1,2,4-triazol-5-ilidenos han representado las arquitecturas típicas de carbenos nucleofílicos singletes, que han sido ampliamente estudiados. Especialmente, en el campo de la catálisis, las propiedades estabilizantes de los carbenos *N*-heterocíclicos, que se ponen de manifiesto en los fuertes enlaces carbono-metal y las bajas velocidades de disociación, han sido la clave para el desarrollo de un gran número de aplicaciones. Para explotar aún más el potencial de los carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos carbonados, es necesario sin embargo el desarrollo de estrategias que permitan la modulación adicional de sus propiedades electrónicas, aspecto en el que los universalmente extendidos ligandos basados en fósforo trivalente (fosfatos, fosfitos, fosforamiditos, etc.) ofrecen una muy superior variabilidad.

No obstante, es conocido que la estructura del heterociclo que da origen al carbeno influye notablemente en las propiedades donadoras de éste, siendo la modificación de la misma una forma de modular sus propiedades electrónicas. Se ha demostrado que diversos factores estructurales (presencia o ausencia de insaturación en el enlace C4-C5 en la serie imidazol/dihidroimidazol, impedimento estérico en torno al carbono carbénico, presencia de sustituyentes atractores de electrones en el esqueleto *N*-heterocíclico o en los sustituyentes *N*-arílicos, tamaño del anillo, etc.) pueden tener efectos dramáticos en la reactividad y en la estabilidad de los carbenos.

En este sentido, y en una primera aproximación, en los capítulos anteriores de esta Tesis se han reflejado los resultados obtenidos en el estudio del efecto de la introducción de sustituyentes de distinta naturaleza sobre los átomos de nitrógeno de estructuras carbénicas bien conocidas, como los imidazol-2-ilidenos o los triazol-5-ilidenos.

Una segunda aproximación consiste en el diseño y desarrollo de carbenos con nuevas estructuras que permitan modular sus propiedades estéricas y electrónicas mediante las modificaciones adecuadas del fragmento heterocíclico. Quizás el ejemplo

más simple de la idea expuesta sea la comparación de los imidazol-2-ilidenos con los triazol-5-ilidenos, en los que la sustitución del grupo C-H por un N trae como consecuencia la disminución de la capacidad donadora del carbeno resultante.

Por otra parte, la construcción de derivados benzanulados es una estrategia muy simple para modificar las propiedades de los imidazol-2-ilidenos originales de Arduengo. Un ejemplo representativo de este efecto deriva de la comparación del imidazol-2-ilideno con el bencimidazol-2-ilideno, en el que la benzanulación origina un aumento considerable del carácter donador (Figura 31).⁹⁵

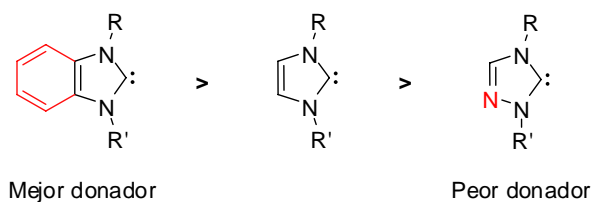


Figura 31

Siguiendo esta última estrategia, se han sintetizado recientemente otras familias de carbenos estables benzanulados que contienen anillos de seis miembros^{96,97} o de siete miembros⁹⁸ (Figura 32).

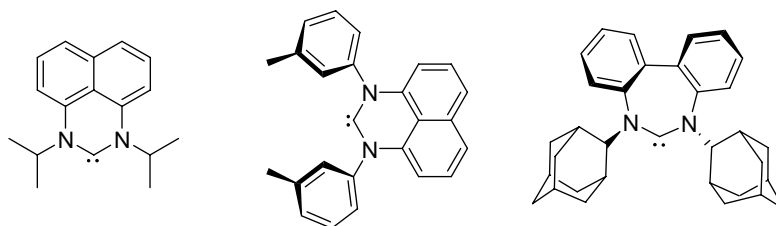


Figura 32

Una variación de esta aproximación la constituye la benzanulación en posiciones que incluyen al átomo de nitrógeno. En la Figura 33 se muestra el imidazol-

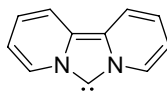
⁹⁵ Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Bläser, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931.

⁹⁶ Bazinet, P.; Ong, T.-G.; O'Brien, J. S.; Lavoie, N.; Bell, E.; Yap, G.; Korobkov, I.; Richeson, D. S. *Organometallics* **2007**, *26*, 2885.

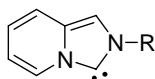
⁹⁷ Bazinet, P.; Yap, G. P.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314.

⁹⁸ Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2257.

bis(piridin[*a*])-2-ilideno⁹⁹ **65** cuyo diseño estructural siguiendo este principio se encontraba descrito en la bibliografía cuando comenzó el interés de nuestro grupo en este campo. Sin embargo, una revisión bibliográfica puso de manifiesto que, tras su síntesis, estos compuestos no habían sido empleados en ningún contexto. Probablemente, la compleja síntesis de los precursores de **65** desanimaba a su utilización como ligandos en catálisis.

**65****Figura 33**

A la vista de estos antecedentes y de nuestra propia experiencia, recientemente acometimos en nuestro grupo el estudio de nuevos carbenos *N*-heterocíclicos derivados de otros sistemas heterocíclicos, y por tanto con propiedades electrónicas diferenciadas, de fácil síntesis y con la posibilidad de modular las propiedades estéricas a voluntad. En una primera fase nos fijamos como objetivo el estudio de los imidazol[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos **66a-c** (Figura 34), carbenos derivados del anillo de imidazo[1,5-*a*]piridina, que podrían ser especialmente atractivos por la enorme variabilidad estructural que permiten. Los resultados obtenidos han demostrado que esta modificación estructural influencia significativamente las propiedades σ -donadora/ π -aceptora de los carbenos cuando actúan como ligandos.¹⁰⁰

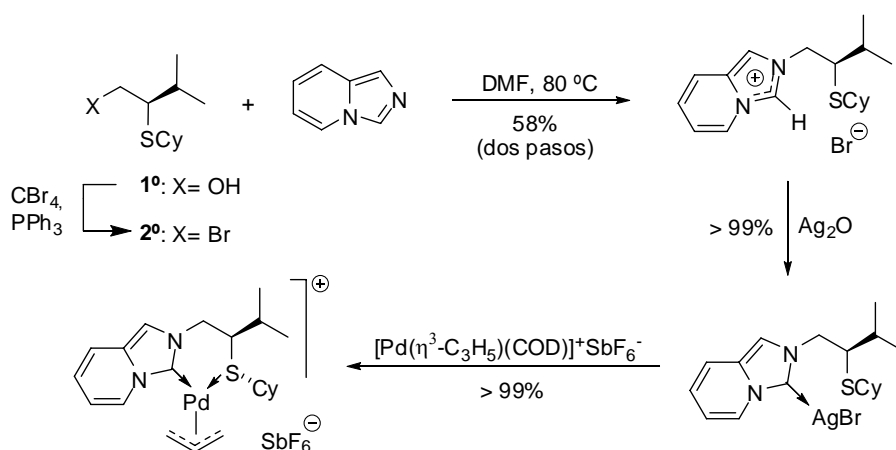
R= Me, Bn, ^tBu**66 a-c****Figura 34**

A partir de este tipo de compuestos, se procedió a la síntesis de otras estructuras análogas, ligandos mixtos CNH(Impy)/S sobre el esqueleto básico de imidazo[1,5-*a*]piridina. La síntesis consiste en la alquilación de ésta con el bromoderivado

⁹⁹ Weiss, R.; Reichel, S.; Handke, M.; Hampel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 344.

¹⁰⁰ Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290.

funcionalizado, dando lugar al bromuro de azolio intermedio (Esquema 46). Como la desprotonación directa de estas sales es difícil de conseguir en presencia de funcionalidades sensibles, se empleó una estrategia de transmetalación. Según este método, los carbenos de plata, que se obtienen a partir de las sales de azolio por tratamiento con Ag_2O , se comportan como eficientes agentes de transferencia de la estructura carbénica a otros centros metálicos, especialmente Pd(II) y Rh(I). La transmetalación del carbeno de plata generado mediante este procedimiento, con una fuente de paladio adecuada, como $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{COD})]^+\text{SbF}_6^-$, origina el complejo catiónico de Pd(II) de manera cuantitativa. Estos complejos se han empleado eficientemente en reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd(0).⁶⁹



Esquema 46

En una investigación paralela e independiente, Glorius y colaboradores han sintetizado estructuras similares (Figura 35, XVI) y demostrado su utilidad en las reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por Pd(0) de cloruros de arilo impedidos.¹⁰¹ Fürstner ha conseguido posteriormente una modulación efectiva de las propiedades donadoras de los ligandos de este tipo mediante una transmisión de efectos electrónicos a través del espacio en derivados que incluyen al fragmento de imidazopiridina en un esqueleto de tipo ciclofano con quiralidad planar (Figura 35,

¹⁰¹ Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207.

XVII).^{32h} Recientemente, se han descrito también carbenos *N*-heterocíclicos homólogos pirido[*b*] y pirido[*a*]-anulados (Figura 35, XVIII).¹⁰²

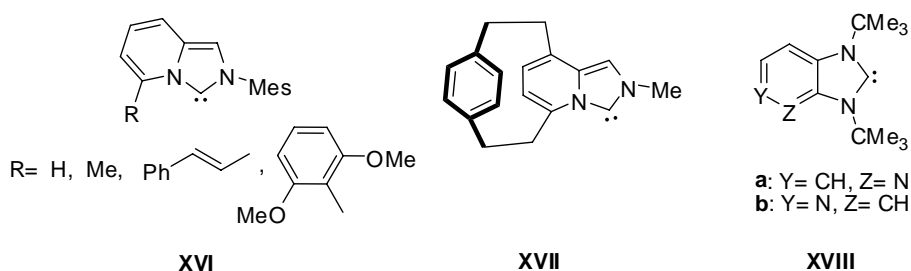


Figura 35

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el interés que los triazol-5-ilidenos tienen en el campo de la catálisis,¹⁰³ y la ausencia de antecedentes de triazolil carbenos piridinoanulados, nos pareció conveniente el estudio de carbenos derivados del anillo de [1,2,4]triazol[4,3-*x*]piridinio, que podrían ser especialmente atractivos por la enorme variabilidad estructural que permiten.¹⁰⁴ Por una parte, es de esperar que el anillo de piridina condensado con el de triazol modifique las propiedades electrónicas de los carbenos resultantes con respecto a los triazol-5-ilidenos. Este cambio electrónico debería ser modulable mediante la introducción de sustituyentes atractores o donadores de electrones en el anillo de piridina (Figura 36), lo que afectaría en definitiva a la capacidad donadora del carbeno. Por otra parte, también es posible modificar los efectos estéricos en estas estructuras mediante el sustituyente R' del anillo aromático situado en la proximidad del carbono carbénico, e incluso introducir quiralidad a través del sustituyente R unido al N-1.

¹⁰² Ullah, F.; Bajor, G.; Veszprémi, T.; Jones, P. G.; Heinicke, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2697.

¹⁰³ Los triazolil carbenos anulados con esqueletos alifáticos cíclicos presentan una gran actividad catalítica en la química de *umpolung* de acilo. Ver Apartado I.1.3, referencia 40.

¹⁰⁴ En paralelo a este trabajo, y tras la comunicación de los resultados, obtenidos en nuestra investigación, en la XXXI Reunión Bienal de Química (Toledo, Septiembre 2007, comunicación G1-P81), se ha descrito la síntesis de pirido[1,2-*a*][1,2,4]triazol-3-ilidenos por You y col.: Ma, Y.; Wei, S.; Lan, J.; Wang, J.; Xie, R.; You, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8256.

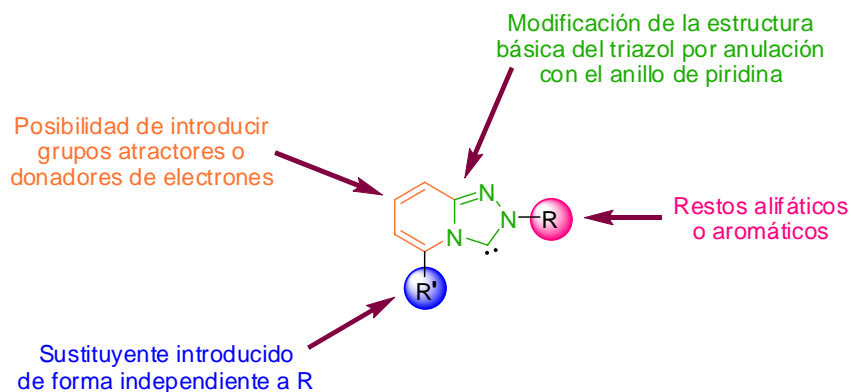


Figura 36

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, en esta Tesis Doctoral, hemos iniciado el estudio de este tipo de estructuras, centrándonos en los siguientes **objetivos**:

- ✚ Desarrollo de una metodología sintética para la preparación de sales de *N*-(alquil/aril)[1,2,4]triazolo[4,3-*x*]piridinio aquirales, así como la aproximación a la versión quiral de las mismas.

- ✚ Síntesis de los carbenos derivados de estas sales mediante la formación de sus complejos metálicos, evaluación de la capacidad donadora de estos compuestos y comparación de ésta con la que muestran otros carbenos *N*-heterocíclicos.

I.4.2. Síntesis y propiedades de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a/f*]piridin-3-ilidenos.

I.4.2.1. Síntesis de los tetrafluoroboratos de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a/f*]piridinio 72-75.

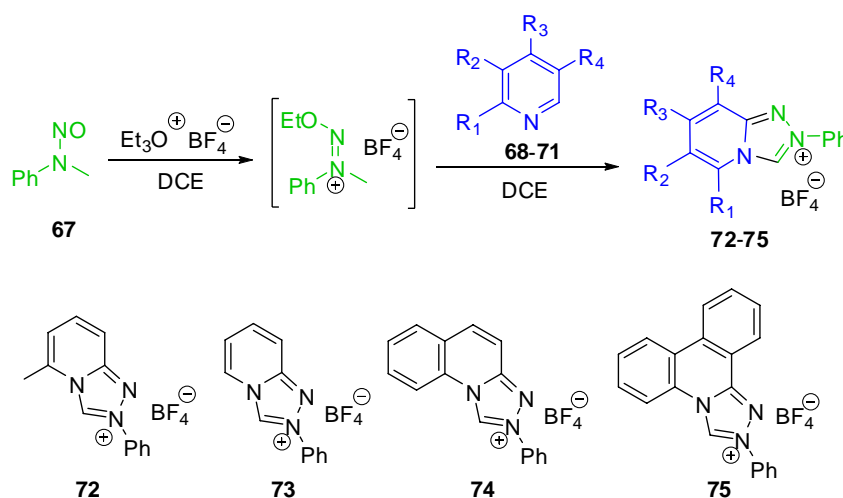
Para la síntesis de las sales de triazolío se encuentran descritos en la bibliografía diversos métodos. Por ejemplo, sales de triazolío 1,4-disustituidas se pueden preparar mediante condensación de alquil o aril-hidracinas con *N,N*-diformilhidracina,¹⁰⁵ seguida por reacción con una amina. Las sales de 1-alquil-4*H*-1,2,4-triazolío 3,4-disustituidas se pueden obtener a partir de *N*-formilhidracina y cloruro de imidoílo.¹⁰⁶ El perclorato de 1,3,4-trifenil-1,2,4-triazolío puede sintetizarse mediante ciclación de la fenilhidrazona de

¹⁰⁵ Freund, M.; Horst, F. *Chem. Ber.* **1895**, 28, 944.

¹⁰⁶ Enders, D.; Gielen, H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 70.

la *N*-fenilbenzamida con anhídrido acético y ácido fórmico, tras tratamiento con ácido perclórico.¹⁰⁷ Por otra parte, recientemente se ha descrito la síntesis de sales de pirido [1,2-*a*][1,2,4,]triazolio por reacción de piridilhidracinas con trialquilortoformatos.¹⁰⁴

En esta investigación, la síntesis de las sales de azolio **72-75**, precursoras de los carbenos deseados, se ha abordado por reacción de piridinas **68-71** (en su mayoría comerciales) con sales de alcoxidiazenio obtenidas por alquilación de la *N*-metil-*N*-nitrosoanilina¹⁰⁸ con tetrafluoroborato de trietiloxonio (sal de Meerwein). Siguiendo esta metodología¹⁰⁹ se ha llevado a cabo la síntesis de los tetrafluoroboratos de 2-fenil-5-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinio **72**, de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinio **73**, de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinolinio **74** y de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]fenantridinio **75** (Esquema 47).



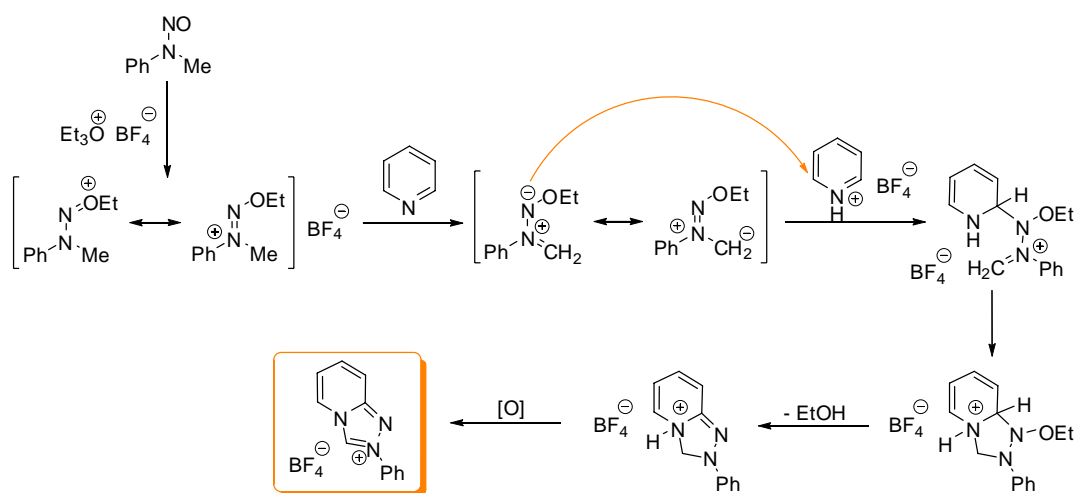
Esquema 47

El mecanismo propuesto para la formación de estas sales de triazopiridinio se recoge en el Esquema 48.

¹⁰⁷ Enders, D.; Breuer, K.; Kallfass, U.; Balensiefer, T. *Synthesis* **2003**, 1292.

¹⁰⁸ Ohwada, T.; Miura, M.; Tanaka, H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ikeda, H.; Inagaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10164.

¹⁰⁹ Eicher, T.; Hünig, S.; Hansen, H.; Nikolaus, P. *Chem Ber.* **1969**, *102*, 3159.



Esquema 48

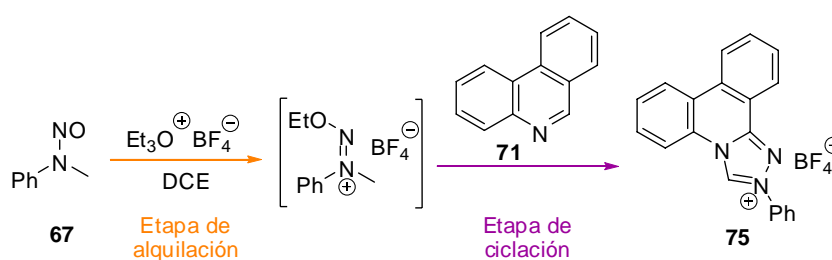
La síntesis efectiva de las sales **72-75** requirió un complejo proceso de optimización. Los primeros ensayos se llevaron a cabo mediante reacción de la sal de Meerwein con *N*-metil-*N*-nitrosoanilina bajo atmósfera inerte, en DCE seco durante 2 horas a temperatura ambiente. Debido a su inestabilidad, el producto de reacción se condensó directamente con el derivado de piridina en DCE seco a 0 °C. Tras 2 horas la mezcla de reacción se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente, completándose un total de 15 horas de reacción.

Tras los primeros ensayos, se observó una marcada influencia de la proporción de los reactivos, obteniéndose los mejores resultados cuando se empleó un ligero exceso (1.2 eq) del derivado piridínico, aunque, en general los rendimientos fueron bajos (Tabla 10).

Tabla 10. Ensayos de optimización en la síntesis de las sales **72-75**.

Entrada	Derivado de piridina	Rdto. empleando exceso del derivado de piridina (1.2 eq)	Rdto. empleando exceso de sal alquilada (1.2 eq)
1	2-Metilpiridina (68)	72 , 30%	72 , 22%
2	Piridina (69)	73 , 35%	73 , 27%
3	Quinolina (70)	74 , 34%	74 , 25%
4	Fenantridina (71)	75 , 44%	75 , 38%

Los mejores resultados se obtuvieron con la fenantridina **71** (Tabla 10, entrada 4), por lo que fue elegida como sustrato para la posterior optimización del tiempo y la temperatura en el paso de alquilación, y el tiempo de reacción en la etapa de ciclación (Esquema 49), ambos factores con una marcada influencia en los resultados (Tabla 11). Las mejores condiciones observadas implican un primer paso de alquilación a temperatura ambiente durante 1 hora, adición del derivado piridínico a 0 °C, y posterior evolución de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, manteniéndola en agitación a esta temperatura durante 15 horas. De esta manera se consiguió aumentar el rendimiento de la reacción hasta un 56% (dos pasos).



Esquema 49

Tabla 11. Ensayos de optimización en la síntesis de la sal **75**.

Entrada	t (h) y T (°C) Etapa de alquilación	t (h) Etapa de ciclación	Reactivo en exceso (1.2 eq)	Rdto. de 75 (%)
1	2 h a 0 °C	15h	Fenantridina	Mezcla de productos
2	1 h a t.a.	4h	Fenantridina	43
3	1 h a t.a.	15h	Fenantridina	56
4	1 h a t.a.	15h	Sal alquilada	46
5	2 h a t.a.	15h	Sal alquilada	34

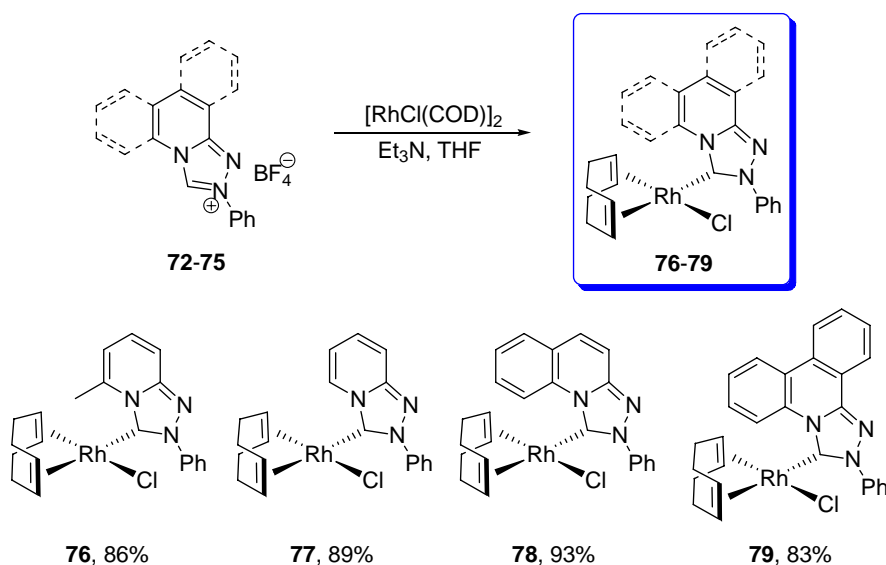
Estas mismas condiciones se han aplicado a los restantes sustratos piridínicos, obteniéndose resultados ligeramente mejorados (Tabla 12).

Tabla 12.

Entrada	Derivado de piridina	Rdto.
1	2-Metilpiridina (68)	72 , 38%
2	Piridina (69)	73 , 43%
3	Quinolina (70)	74 , 42%
4	Fenantridina (71)	75 , 56%

I.4.2.2. Síntesis de complejos metálicos de Rh(I) de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*/f]piridin-3-ilidenos **76-79**.

Con objeto de poder analizar las propiedades como ligando de los carbenos derivados de las sales **72-75** se realizó la síntesis de los correspondientes complejos [Rh(CNH)Cl(COD)] **76-79** (Esquema 50). Siguiendo la modificación del procedimiento descrito por Herrmann,⁵⁴ (reacción de [RhCl(COD)]₂ con la sal de triazolío correspondiente en presencia de Et₃N), se obtuvieron con excelentes rendimientos los productos deseados **76-79**, que resultaron ser también muy estables al aire y a la humedad. Cabe destacar la posibilidad de usar, nuevamente, una base débil como Et₃N, debido a la relativa acidez que presentan estas nuevas sales de triazolío.



Esquema 50

El complejo **76** pudo aislarse como cristales amarillos mediante una difusión lenta de hexano en una disolución del mismo en CH_2Cl_2 . De la estructura de rayos-X de **76** (Figura 37) cabe destacar una distancia C-Rh de 2.044 Å, ligeramente más corta que la encontrada en los complejos de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos de estructura relacionada (2.057 Å con *N*-bencilo) y distancias C(Rh-COD) de 2.19 Å (*trans*) y 2.11 Å (*cis*), que reflejan una importante influencia *trans* por el ligando (diferencias promedias de 7 pm), semejantes a las encontradas en los complejos de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos. Como curiosidad se puede observar una torsión anormal del ángulo diedro del heterociclo con el anillo de fenilo, que podría estar asociada a una interacción entre uno de los hidrógenos del anillo aromático y el átomo de Rh.

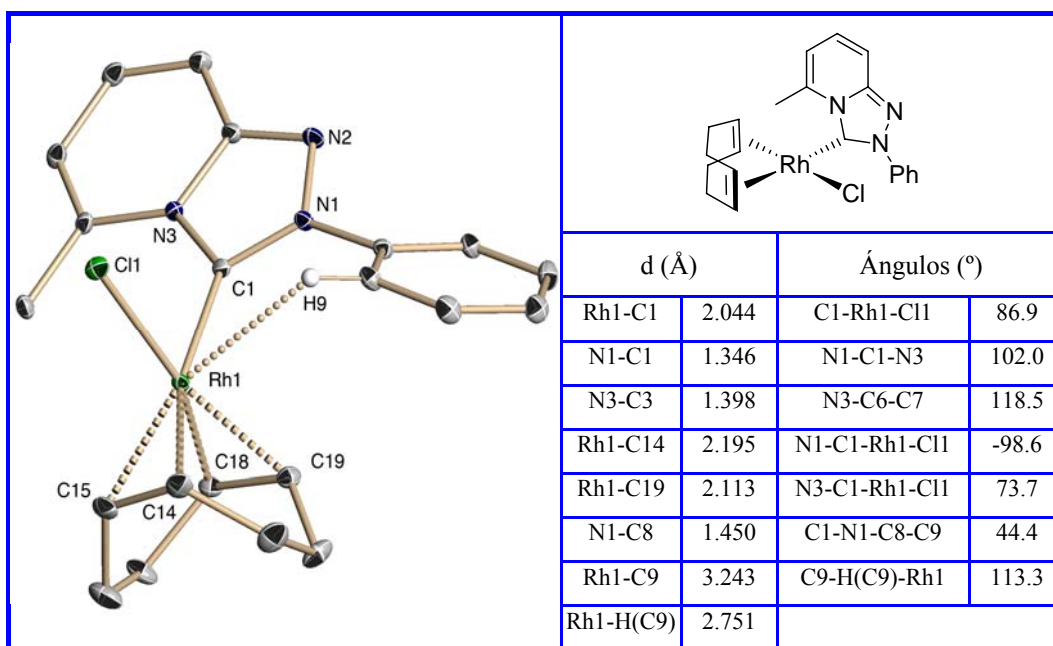


Figura 37. Diagrama ORTEP de **76**.

El complejo **78** también pudo aislarse como cristales amarillos mediante una difusión lenta de hexano en una disolución del mismo en CH_2Cl_2 . Su estructura de rayos-X se muestra en la Figura 38.

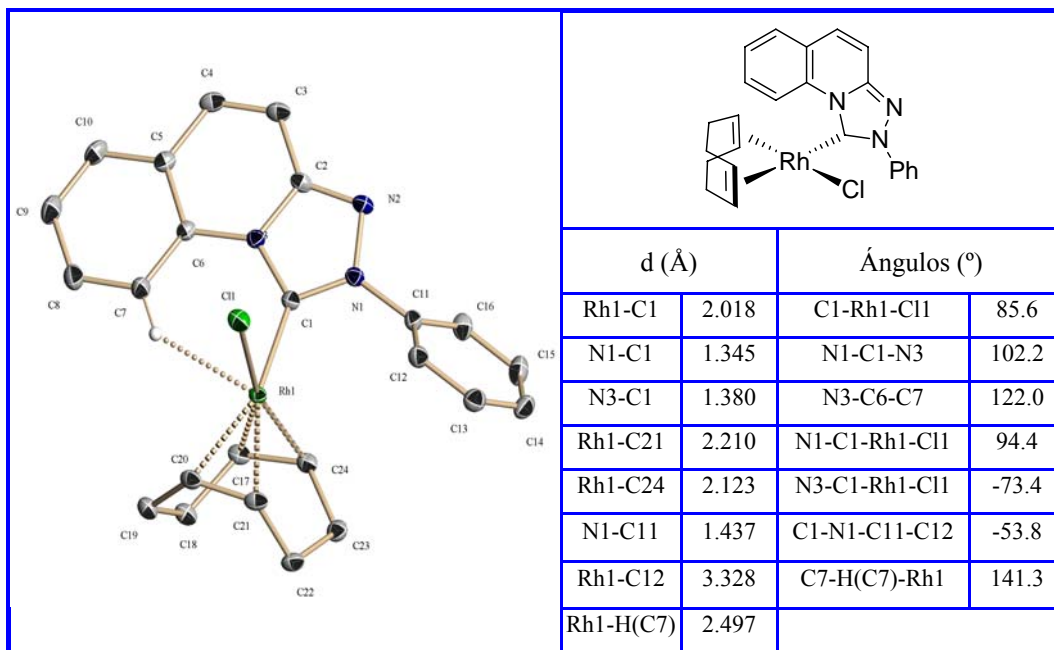



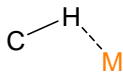
Figura 38. Diagrama ORTEP de **78**.

De la estructura de rayos-X de **78** se puede deducir que el anillo de benceno adicional en el fragmento derivado de quinolina fuerza el contacto entre el H del C-7 y el metal, observándose una distancia Rh-H de 2.497 Å y un ángulo C-H-Rh de 141.3°. Estos valores, unidos al del desplazamiento químico de $^1\text{H-RMN}$ de 8.74 ppm (H-9),¹¹⁰ ponen de manifiesto la existencia de una interacción H-Rh que podría encuadrarse dentro del rango de las interacciones pre-agósticas (Tabla 13).¹¹¹

¹¹⁰ En la Figura 38 corresponde al H-7.

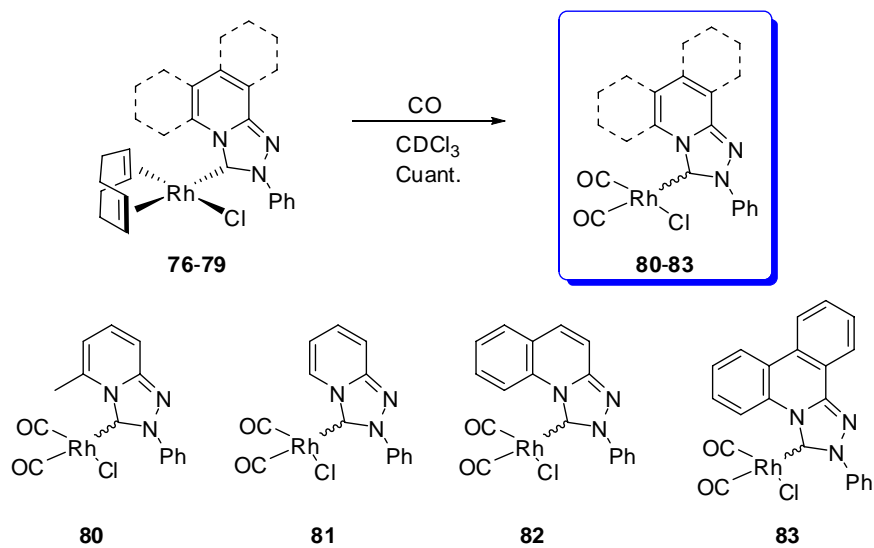
¹¹¹ (a) Yao, W.; Eisenstein, O.; Crabtree, R. H. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 254, 105. (b) Lewis, J. C.; Wu, J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Organometallics* **2005**, 24, 5737.

Tabla 13. Comparación de las interacciones X-H...M.

	Agóstica 	Pre-agóstica 	Puente de H X-H...M
$\Delta\delta$	Desplazamiento bajo	Desplazamiento alto	Desplazamiento alto
Ángulo X-H-M	90-130°	130-170°	160-180°
d_{M-H}	1.8-2.2 Å	2.3-2.9 Å	2.65-3.5 Å

I.4.2.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*/*f*]piridin-3-ilidenos.

Para la evaluación de la capacidad donadora σ de los ligandos **72-75** se ha llevado a cabo también en este caso un estudio de las frecuencias ν_{CO} de los complejos $[Rh(CNH)Cl(CO)_2]$. Para ello, se hizo burbujear una corriente de CO a través de una disolución de **76-79** en $CDCl_3$, obteniéndose de esta manera los complejos $[Rh(CNH)Cl(CO)_2]$ **80-83** de forma cuantitativa (Esquema 51).



Las bandas correspondientes a las tensiones ν_{CO} de estos compuestos, obtenidas a partir de sus espectros de IR en disolución, se muestran en la Tabla 14. De estos valores se deduce que dentro de la serie de los carbenos con estructura de triazopiridin-3-ilidenos, el aumento de la conjugación debido a la presencia de un mayor número de anillos aromáticos anulados provoca una disminución de la capacidad donadora. Por otra parte, dentro de los sistemas de estructura relacionada, la presencia de sustituyentes en posiciones próximas al carbono carbénico (derivado de 2-metilpiridina, **80**) produce un aumento considerable de la capacidad donadora del mis3(i)-5o.

Tabla 14. Frecuencia de vibración de las tensiones CO de los complejos **80-83**.

Entrada	Compuesto	$\nu_{\text{CO trans}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CO cis}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CO media}} (\text{cm}^{-1})$
1	80	2004	2078	2041
2	81	2007	2083	2045
3	82	2005	2088	2046
4	83	2009	2084	2047

Comparando el valor medio de ν_{CO} con los existentes en la bibliografía (Figura 39) se puede deducir que los carbenos con estructura de triazopiridin-3-ilideno presentan una capacidad donadora inferior a los imidazopiridin-3-ilideno de estructura relacionada, lo cual puede explicarse por la presencia del átomo de nitrógeno adicional en el sistema heterocíclico.

De la misma forma, si se compara la capacidad donadora de estos triazopiridin-3-ilidenos con la de los triazol-5-ilidenos, se puede observar un aumento de la misma provocada por el efecto de anulación del triazol. Este efecto es el contrario al observado cuando se comparan los derivados de imidazol-2-ilidenos con los anulados con estructura de imidazopiridin-3-ilideno.

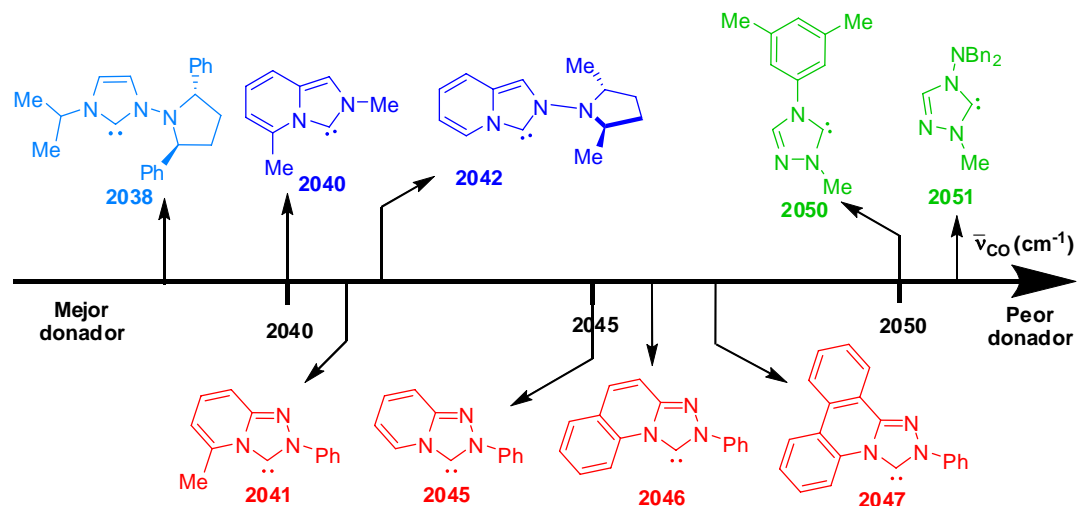


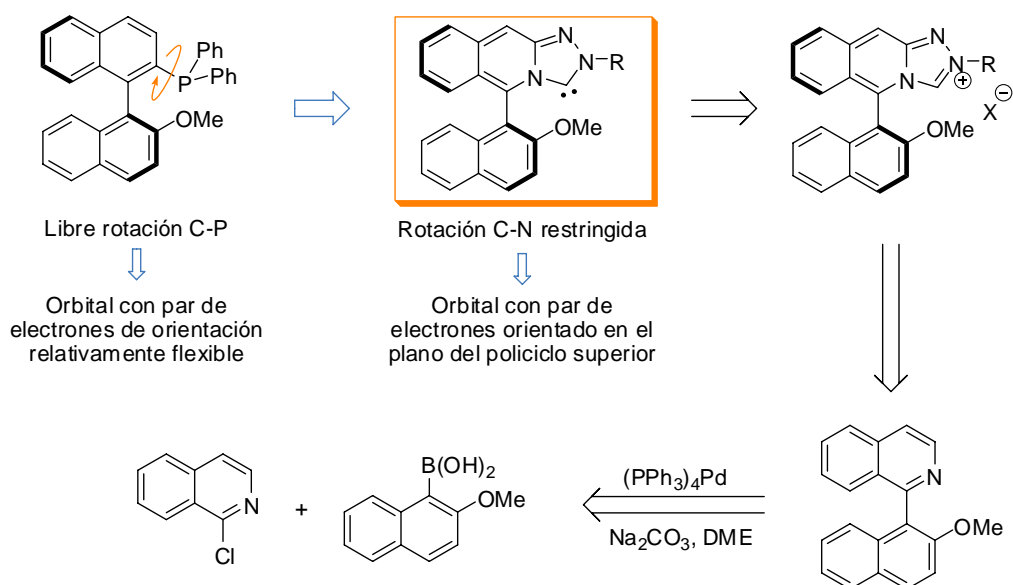
Figura 39

I.4.3. Síntesis y propiedades de [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolin-3-ilidenos con simetría axial.

I.4.3.1. Síntesis de las sales de 2-fenil(*iso*-propil)-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolin-3-ilidenos 87 y 96.

En una siguiente etapa de la investigación, decidimos acometer el estudio de nuevas sales de azolio quirales con la estructura básica derivada de [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-ilideno. En una primera aproximación, decidimos abordar la síntesis de análogos del ligando MeO-MOP [2-(difenilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno] desarrollado por Hayashi,¹¹² (Esquema 52).

¹¹² Uozomi, Y.; Hayashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887.



Esquema 52

El diseño de este nuevo tipo de ligandos presenta una importante novedad estructural. Incorporan, por primera vez, una combinación de un biarilo con un eje axial quiral y configuracionalmente estable con un ligando excepcionalmente donador, como un carbeno *N*-heterocíclico *incluido en el sistema aromático de uno de los arilos*. Aunque existen ejemplos de carbenos *N*-heterocíclicos enlazados a sistemas con quiralidad axial (e.g. catalizadores descritos por Rajanbabu,^{32a} Hoveyda^{32b} y Shi,^{32d} Figura 10), la independencia de ambos sistemas tiene como consecuencia un libre giro en el enlace C(arilo)-N(CNH) que supone una diferencia de diseño fundamental. Adicionalmente, el sistema elegido como primer objetivo dentro de esta nueva familia de ligandos incorpora un grupo metoxilo que puede jugar un papel importante como ligando hemilábil.¹¹³ Este tipo de ligandos heterobidentados se caracteriza porque forman enlaces de coordinación relativamente débiles con metales de transición en una de sus posiciones de coordinación (en este caso el grupo metoxilo), y por tanto pueden disociar fácilmente, generando temporalmente una vacante de coordinación necesaria para activar un determinado sustrato. Cuando el catalizador libera de nuevo la vacante de coordinación, el ligando

¹¹³ *The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands*, Slone, C.; Weinberger, D. A., Mirkin, C. A. en *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 48, **1999**, pp 233-350.

hemilábil ejerce un efecto protector, estabilizando el complejo hasta que inicia un nuevo ciclo catalítico.

Numerosos ligandos P/O y P/N basados en este diseño han mostrado actividades muy superiores a análogos monodentados en contextos tan diversos como la reacción de Suzuki-Miyaura,¹¹⁴ la hidrosililación de alquenos,¹¹⁵ o la metátesis de olefinas.¹¹⁶

Además, tomando como referencia el popular MeO-MOP, la sustitución del grupo difenilfosfino por un carbeno *N*-heterocíclico en la misma posición que el ligando tendrá consecuencias, no sólo por las diferencias electrónicas entre ambos, sino porque la inclusión del carbeno *N*-heterocíclico en el sistema policíclico orientará necesariamente el par de electrones del ligando (y el enlace C-metal en el correspondiente complejo) en el plano del policiclo que lo contiene. Se introduce de esta manera una restricción, que debe proporcionar una rigidez superior a los complejos catalizador-sustrato, con presumibles consecuencias estereoquímicas.

El análisis retrosintético de la estructura deseada sugiere su síntesis a partir de la correspondiente sal de [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinio, que se construirá a partir de la 1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolina. Esta última se obtiene fácilmente mediante una reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre la 2-cloroisoquinolina **84** y el ácido borónico **85**¹¹⁷ (Esquema 53).

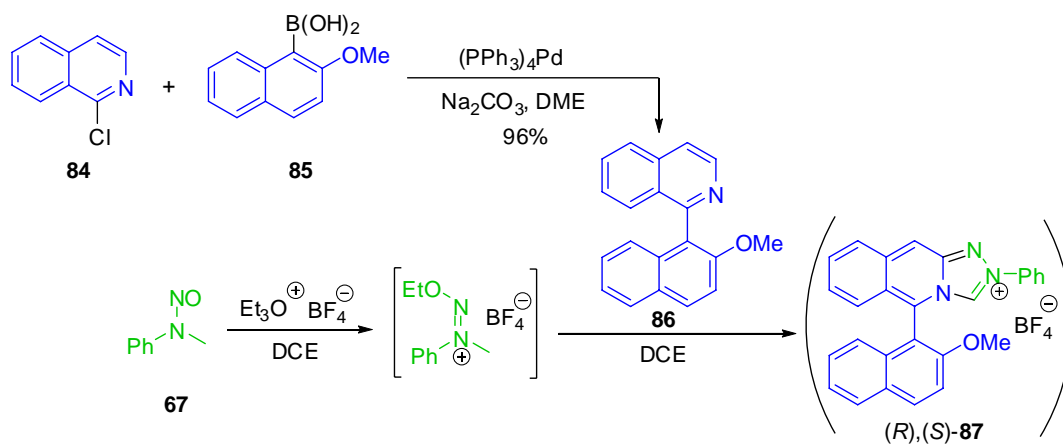
Partiendo del derivado **86**, la metodología descrita para la síntesis de sales 1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a/f*]piridinio (Apartado **I.4.2.1**) dio lugar en este caso a una mezcla compleja de productos, en la que se encontraba el compuesto deseado **87** en una proporción muy baja (Esquema 53). Por esta razón, y por las dificultades en su purificación, se procedió a su caracterización mediante el correspondiente complejo [Rh(CNH)Cl(COD)] (ver Apartado **I.4.3.2**).

¹¹⁴ (a) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871. (b) Weng, Z.; Teo, S.; Hor, T. S. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 676.

¹¹⁵ Gibson, S. E.; Rudd, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 781.

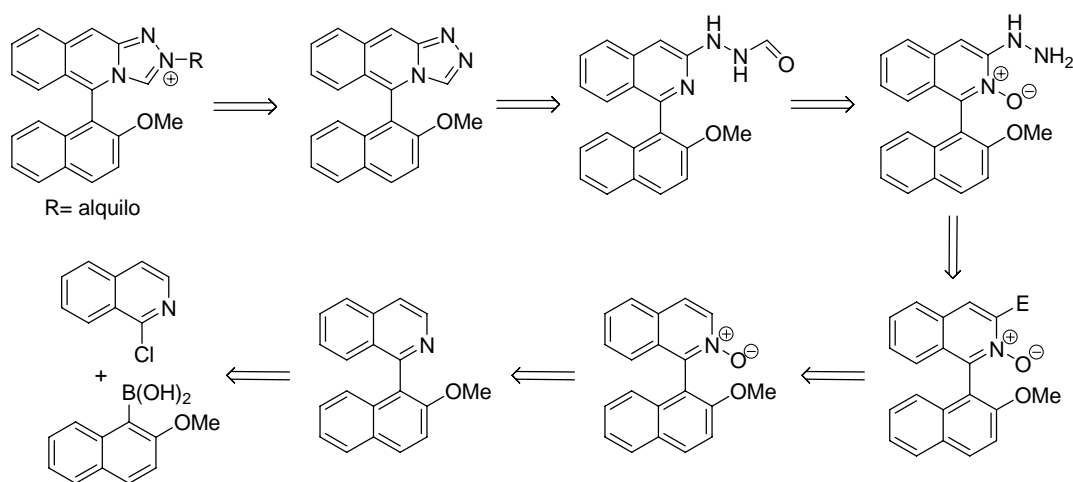
¹¹⁶ S. M. Samec, J. S. M.; Grubbs, R. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2686, y referencias allí citadas.

¹¹⁷ Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.



Esquema 53

Para la síntesis de las sales de 1,2,4-triazisoquinolinio 1-alkil sustituidas se consideró una ruta alternativa, que partiendo del mismo sistema biarílico **86** llegaría al producto deseado según el esquema retrosintético que se recoge en el Esquema 54.

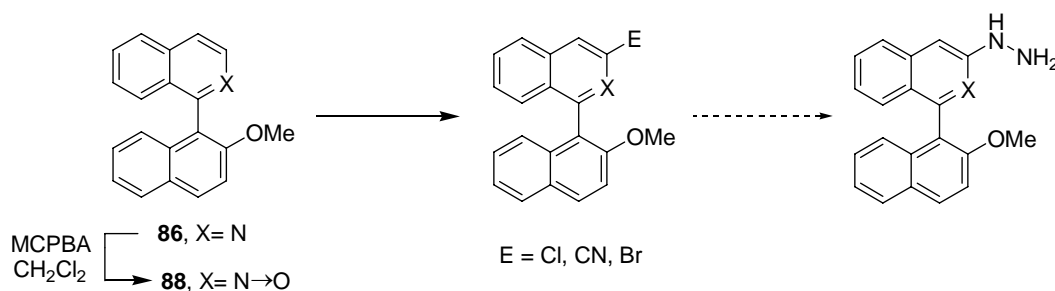


Esquema 54

El primer paso de la secuencia sintética consistió en la preparación del *N*-óxido racémico **88** (QUINOX), que se realizó mediante tratamiento del compuesto **86** con ácido

m-cloroperbenzoico (Esquema 55).¹¹⁸ Este compuesto se sintetizó considerando que la sustitución electrofílica en posición α con respecto al nitrógeno debería encontrarse más favorecida en este derivado *N*-oxidado.

Tras ello, se abordó la síntesis de diversos derivados sustituidos en la posición α (Esquema 55), que consideramos podrían ser precursores adecuados para la síntesis de la posterior hidracina.



Esquema 55

Sin embargo, con la mayoría de los electrófilos ensayados (cloración con POCl₃/CH₂Cl₂,¹¹⁹ cianación con Me₂NCOCI/TMSCN/tolueno¹²⁰) sólo se observó la rotura del enlace N-O, recuperándose la isoquinolina de partida **86** cuando las reacciones se llevaron a cabo a altas temperaturas.

Acometimos por ello ensayos de bromación, en los que empleando los distintos reactivos y condiciones que se recogen en la Tabla 15 (entradas 1-8) y partiendo tanto del QUINOX **88** como del derivado de isoquinolina **86**, no se observó reacción alguna.¹²¹ Finalmente, la bromación en posición α al *N*-óxido **88** se logró empleando como base LTMP o LDA y BrCN como reactivo bromante¹²² (Esquema 56, Tabla 15, entradas 9-10). Es de destacar que los rendimientos son altamente dependientes de la escala de la reacción.¹²³

¹¹⁸ Malkov, A.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kocovsky, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.

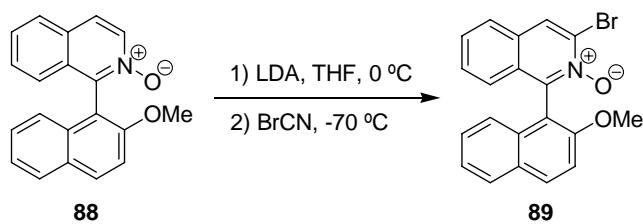
¹¹⁹ Moran, D. B.; Morton, B. O.; Albright, J. D. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1071.

¹²⁰ Fife, W. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1375.

¹²¹ Cuperly, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238.

¹²² Trécourt, F.; Gervais, B.; Mongin, O.; Le Gal, C.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2892.

¹²³ Los mejores resultados se obtienen a escalas inferiores a 150 mg de reactivo; cantidades superiores suponen un descenso del rendimiento de la reacción.



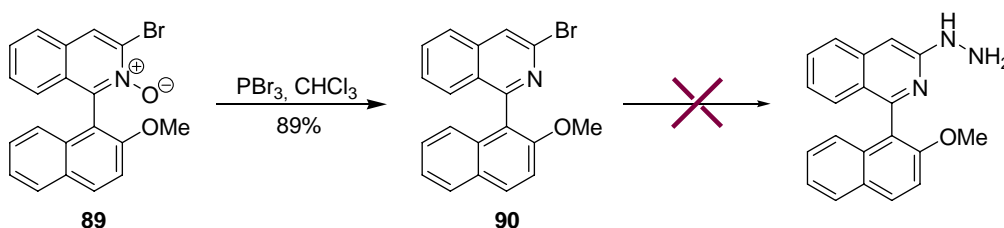
Esquema 56

Tabla 15. Ensayos de bromación de **86** y **88**.^a

Entrada	Condiciones	Producto de partida	Rdto.
1	1) ⁿ BuLi/LiDMAE, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) CH ₂ Br ₂ , -70 °C	88	Sin reacción
2	1) ⁿ BuLi/LiDMAE, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) CH ₂ Br ₂ , -70 °C	86	Sin reacción
3	1) ⁿ BuLi/LiDMAE, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) CBr ₄ , -70 °C	88	Sin reacción
4	1) ⁿ BuLi/LiDMAE, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) CBr ₄ , -70 °C	86	Sin reacción
5	1) ⁿ BuLi, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) CBr ₄ , -70 °C	88	Sin reacción
6	1) ⁿ BuLi, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) CBr ₄ , -70 °C	86	Sin reacción
7	1) ⁿ BuLi, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) NBS, -70 °C	88	Sin reacción
8	1) ⁿ BuLi, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) NBS, -70 °C	86	Sin reacción
9	1) LDA, THF, 0 °C 2) BrCN, -70 °C	88	48%
10	1) LTMP, THF, 0 °C 2) BrCN, -70 °C	88	44%

^a Todos los ensayos se llevaron a cabo agitando a -70 °C durante 20 h.

En principio, teniendo en cuenta el gran número de sustituciones nucleofílicas de Br por hidracina o derivados descritas en la bibliografía para derivados de piridina,¹²⁴ y la escasez de precedentes para reacciones sobre sus *N*-óxidos, el compuesto **89** se transformó de manera muy eficiente en el correspondiente derivado **90** mediante tratamiento con PBr₃¹²⁵ (Esquema 57). Sin embargo, en ninguna de las condiciones ensayadas para la sustitución sobre este sustrato (NH₂-NH₂·H₂O/EtOH, NH₂-NH₂·H₂O/1,4-dioxano en ensayos llevados a cabo en ambos casos modificando la temperatura desde t.a. hasta 100 °C) se observó la formación de la hidracina deseada.



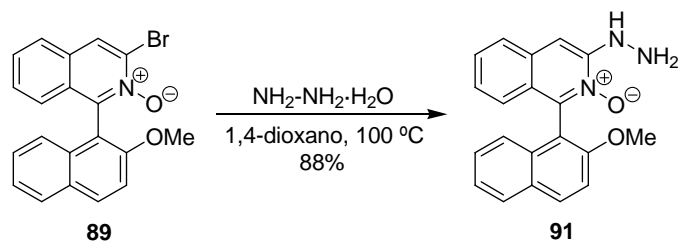
Esquema 57

Como consecuencia de la falta de reactividad observada para el compuesto **90**, los siguientes ensayos se encaminaron a la sustitución del Br por hidracina o derivados en el *N*-óxido bromado **89**, empleando diversas condiciones descritas en la bibliografía tanto para *N*-óxidos como para piridinas libres (Tabla 16).^{124, 126} Finalmente, el tratamiento del compuesto **89** con hidracina monohidrato en 1,4-dioxano a 100 °C permitió obtener el compuesto deseado **91** (Esquema 58) con un 88% de rendimiento (Tabla 16, entrada 5). Los intentos de introducir fenilhidracina o formilhidracina empleando estas mismas condiciones no dieron lugar al producto deseado (Tabla 16, entradas 6-7).

¹²⁴ (a) Messmer, A.; Hajós, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 843. (b) Alhaidar, A.; Abdelkader, M.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1394. (c) Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371.

¹²⁵ Trécourt, F.; Gervais, B.; Mongin, O.; Le Gal, C.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2892.

¹²⁶ Takemoto, T.; Eda, M.; Okada, T.; Sakashita, H.; Matzno, S.; Gohda, M.; Ebisu, M.; Nakamura, N.; Fukaya, C.; Hihara, M.; Eiraku, M.; Yamanouchi, K.; Yokohama, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 18.

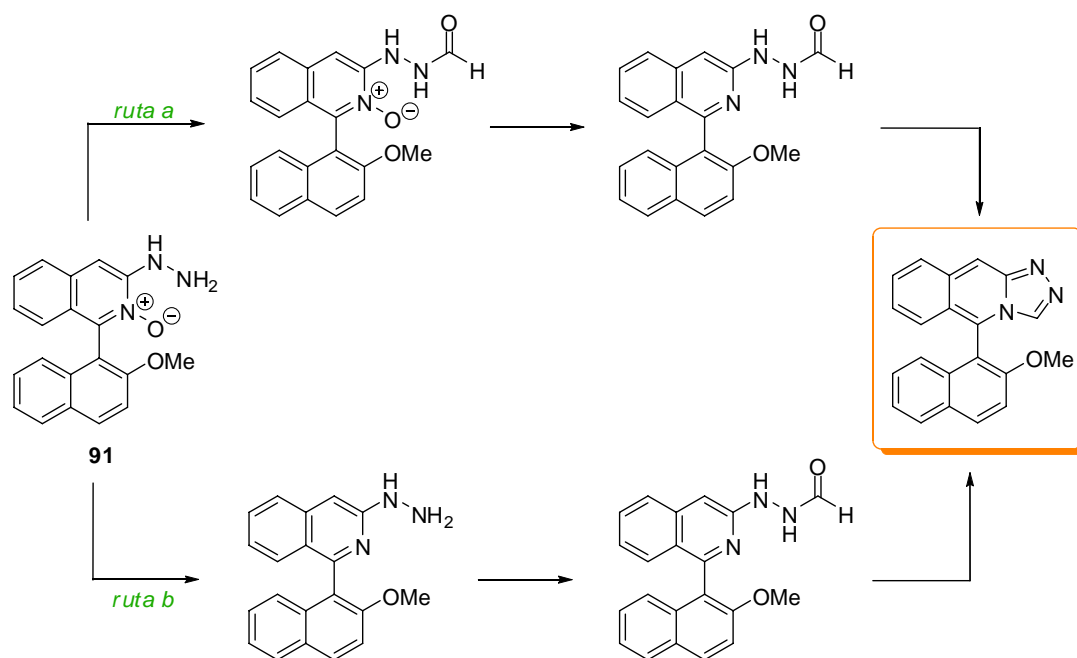


Esquema 58

Tabla 16. Ensayos para la obtención del compuesto **91**.

Entrada	Condiciones	t (h)	Rdto.
1 ^{124a}	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 50 → 75 °C	24	Sin reacción
2 ^{124a}	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, ⁿ BuOH, t.a. → 100 °C	24	Sin reacción
3	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, 1,4-dioxano, t.a. → 50 °C	20	Sin reacción
4	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, 1,4-dioxano, 70 °C	20	Baja conversión
5 ¹²⁶	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, 1,4-dioxano, 100 °C	5	88%
6	NH ₂ -NHPh, 1,4-dioxano, 100 °C	24	Sin reacción
7	NH ₂ -NHCHO, 1,4-dioxano, 100 °C	24	Sin reacción

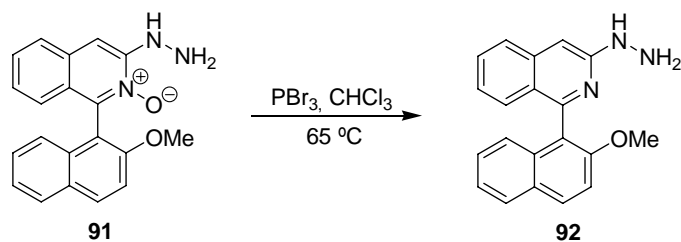
A partir del compuesto **91** existen dos estrategias posibles para obtener el producto de ciclación deseado (Esquema 59).



Esquema 59

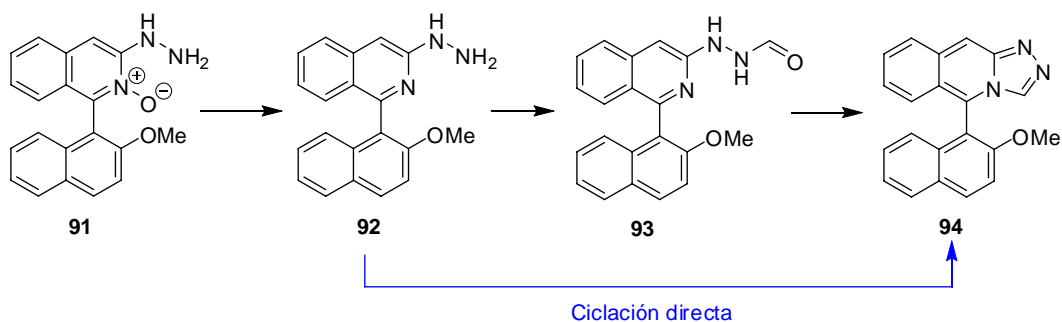
La primera vía (*ruta a*) consistiría en la síntesis de la correspondiente *N*-formilhidracina, posterior eliminación del *N*-óxido y ciclación con POCl_3 . Siguiendo esta aproximación pudo obtenerse el producto *N*-formilado por reacción de **91** con formiato de metilo,^{100b} pero con bajo rendimiento. Otras condiciones, como el empleo de formiato de etilo y Et_3N o el anhídrido mixto acético fórmico, tampoco dieron resultados satisfactorios.

Por ello, decidimos abordar una vía alternativa (*ruta b*), que contempla la rotura inicial del *N*-óxido para obtener el correspondiente derivado piridínico **92** (Esquema 60).¹²⁵ Aunque esta transformación pudo llevarse a cabo empleando PBr_3 o TiCl_3 en HCl , la laboriosidad del proceso de purificación en el segundo caso nos hizo decantarnos por el primer procedimiento. Aunque la reacción es prácticamente cuantitativa (por ccf), el compuesto **92** resultó ser extremadamente inestable, oxidándose rápidamente al contacto con el aire. Los intentos de purificación dieron por tanto lugar a pérdidas significativas de producto por descomposición, por lo que se empleó directamente el crudo de reacción para el siguiente paso de la síntesis.



Esquema 60

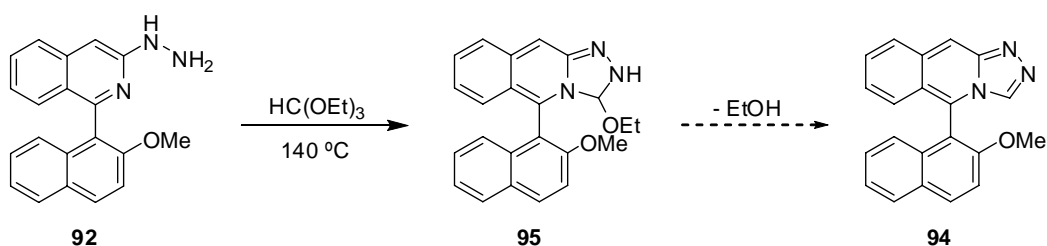
A partir del compuesto **92** nos planteamos de nuevo dos vías alternativas para la síntesis del producto de ciclación **94**. La primera de ellas es una vía indirecta que supone la formilación inicial de la hidracina para, posteriormente, realizar la ciclación a partir del producto **93**. Una segunda vía consistiría en la ciclación directa a partir de la hidracina, posibilidad descrita en la bibliografía para sistemas relacionados (Esquema 61).^{119,127}



Esquema 61

Todos los intentos de ciclación directa de **92** en las condiciones que se describen en la Tabla 17 fueron infructuosos. Cuando se empleó $\text{HC}(\text{OMe})_3$ no se observó reacción alguna (Tabla 17, entrada 1), y por otra parte, el uso de $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (Tabla 17, entrada 2) llevó a la formación del producto **95**, precursor del producto ciclado deseado **94**, cuya formación requeriría la eliminación de una molécula adicional de EtOH (Esquema 62).

¹²⁷ Bouteau, B.; Lancelot J.-C.; Robba, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 1649.



Esquema 62

Tabla 17. Ensayos de obtención de **94** mediante ciclación directa de **92**.

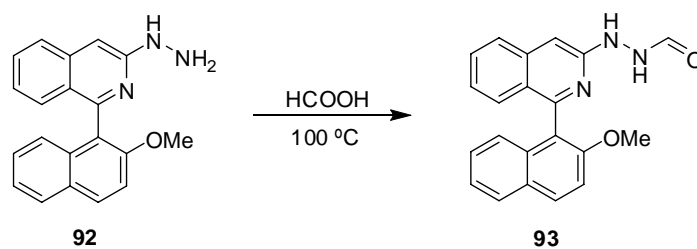
Entrada	Condiciones	t (h)	Rdto.
1	HC(OMe) ₃ , Ar, 50 → 110 °C	24	Sin reacción
2	HC(OEt) ₃ , Ar, 50 → 140 °C	24	95 , 56%

Por otra parte, los intentos de obtención del producto **93** empleando diversas condiciones, tales como HCOOMe, HCOOEt⁶⁶ o anhídrido mixto acético fórmico en THF (Tabla 18, entradas 1-3), fueron insatisfactorios. Sin embargo, el tratamiento con ácido fórmico a reflujo permitió la obtención de la hidracina formilada **93** (Esquema 63, Tabla 18, entrada 4) con un excelente rendimiento global del 82% (a partir de **91**).

Tabla 18. Ensayos de formilación de **92**.

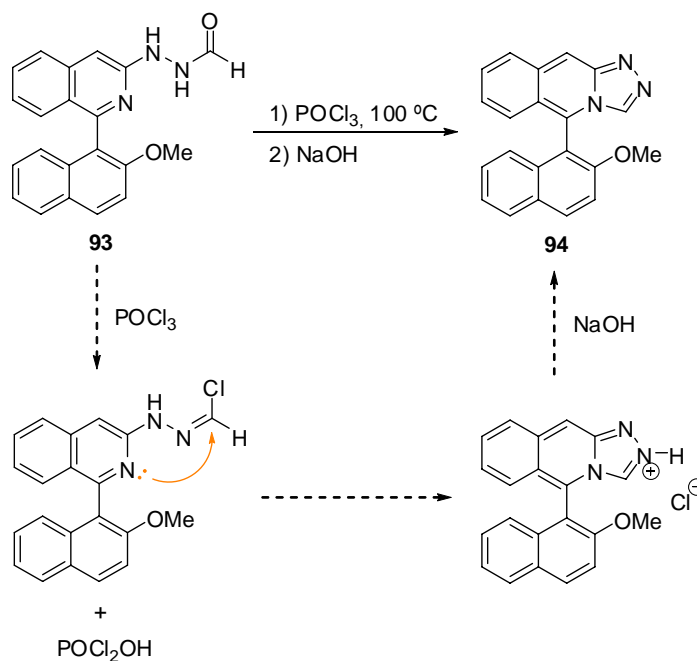
Entrada	Condiciones	t (h)	Rdto.
1	HCOOMe, THF, Ar, reflujo	24	Sin reacción
2	HCOOEt, THF, Ar, reflujo	24	Sin reacción
3	CH ₃ COOCHO, Ar, THF	24	Sin reacción
4	HCOOH, Ar, 100 °C	7	82% ^a

^a Rendimiento calculado a partir del compuesto **91**.



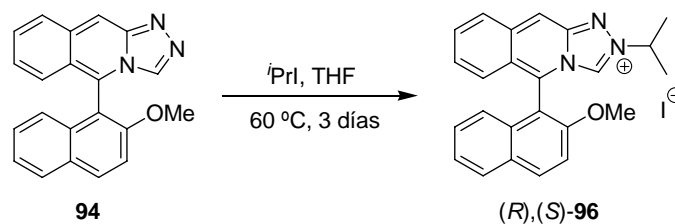
Esquema 63

Una vez obtenido el producto *N*-formilado **93**, la reacción de ciclación se llevó a cabo empleando POCl_3 y posterior tratamiento con NaOH (Esquema 64).¹¹⁹ En estas condiciones el producto **94** se obtuvo con un rendimiento del 89%. El procedimiento de ciclación puede visualizarse como el ataque nucleofílico intramolecular del nitrógeno isoquinolínico a la cloroimina formada *in situ* a partir del compuesto **93** (Esquema 64).



Esquema 64

Finalmente, la alquilación del compuesto **94** con yoduro de *iso*-propilo permitió la obtención de la sal de triazolío **96** con un rendimiento del 90% (Esquema 65).



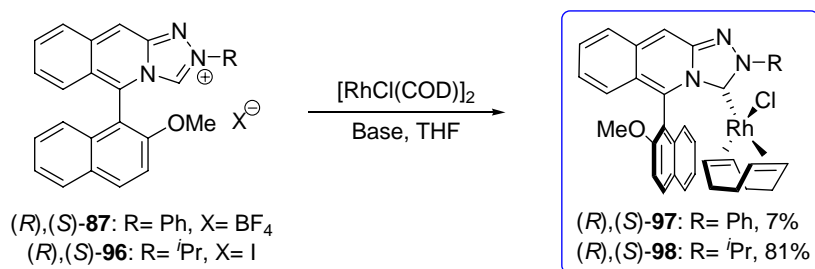
Esquema 65

En la actualidad, la investigación se encamina a la resolución de la mezcla racémica obtenida, con objeto de obtener las sales del 1,2,4-triazopiridinio enantioméricamente puras para la evaluación de sus aplicaciones en catálisis enantioselectiva.

I.4.3.2. Síntesis de los complejos metálicos de Rh(I) de 2-fenil(*iso*-propil)-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolin-3-ilideno 97-98.

Como en los casos anteriores, se abordó la síntesis de los correspondientes complejos $[\text{Rh}(\text{CNH})\text{Cl}(\text{COD})]$ **97-98** (Esquema 66). Para ello se hizo reaccionar $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ con las sales de triazolio **87** y **96**, en presencia de base. La formación del complejo **97** se dio, como en las sales de triazolio anteriores, en presencia de Et_3N . Sorprendentemente, a pesar de la acidez que presentan este tipo de sales, el derivado de *iso*-propilo **98** requirió una base más fuerte ($t\text{BuOK}$) para su desprotonación.

El rendimiento del 7% con el que se obtuvo el complejo **97**, considerado a partir de la isoquinolina **86**, se podrían explicar por las dificultades encontradas para la síntesis de la correspondiente sal de azolio **87** (ver Apartado I.4.3.1).

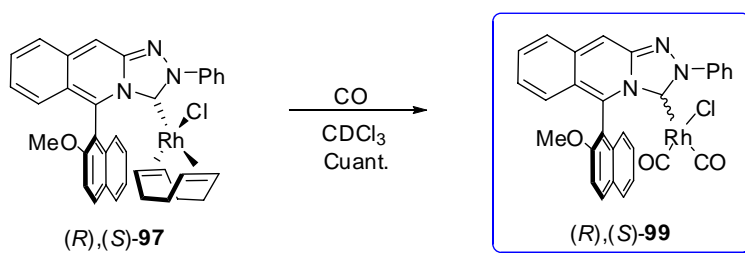


Esquema 66

De nuevo, en esta reacción se podrían generar mezclas de diastereoisómeros. Es importante hacer notar la total diastereoselección en la formación del enlace Rh-C_{carb} en **98**, no apreciándose por espectroscopía de ¹H-RMN del crudo de reacción ninguna señal que pudiera ser asignable al otro diastereoisómero posible del complejo (ed > 98%). La purificación mediante cromatografía en columna permitió el aislamiento de los isómeros puros en ambos casos.

I.4.3.3. Evaluación de la capacidad donadora σ del 2-fenil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolin-3-ilideno.

También en este caso se evaluó la capacidad donadora σ del 2-fenil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolin-3-ilideno a partir del estudio de las frecuencias ν_{CO} del complejo $[\text{Rh}(\text{CNH})\text{Cl}(\text{CO})_2]$. Para ello, se hizo burbujear una corriente de CO a través de una disolución del complejo **97** en CDCl_3 , obteniéndose el complejo **99** de forma cuantitativa (Esquema 67).



Esquema 67

El espectro de IR en disolución del compuesto **99** presenta bandas correspondientes a las tensiones ν_{CO} a 2082 y 2004 cm^{-1} . Comparando el valor medio de ν_{CO} con los existentes en la bibliografía (Figura 40) se puede concluir que estos carbonos con estructura de triazoisquinolin-3-ilideno y quiralidad axial presentan una capacidad donadora superior a la de los aquirales descritos en el Apartado I.4.2.3, exceptuando al carbene derivado de la sal **72**, el cual presenta un sustituyente alifático en la posición 5, próxima al carbono carbénico.

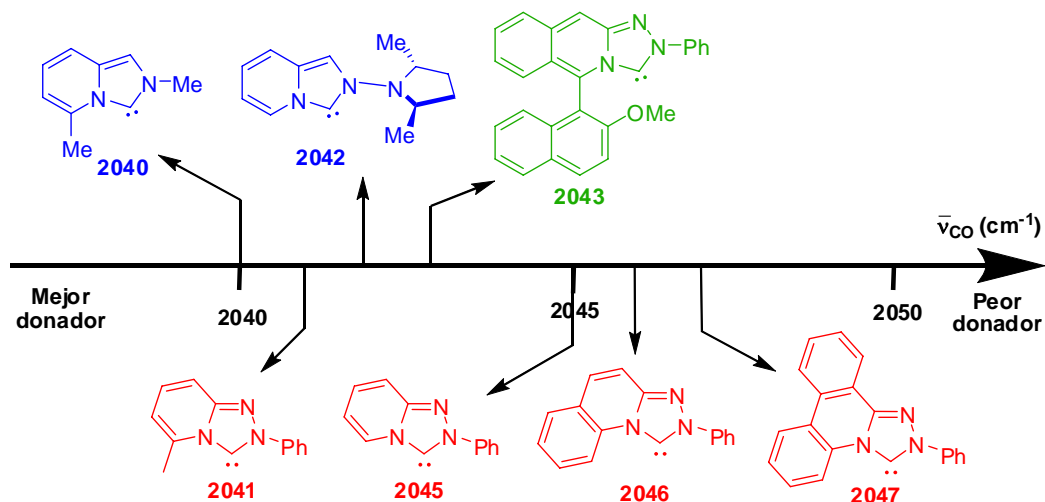


Figura 40

I.4.4. Parte experimental.

I.4.4.1. Sustancias de partida.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía:

N-metil-*N*-nitrosoanilina **67**.¹²⁸

Ácido 2-metoxinaftalen-1-borónico **85**.¹¹⁷

1-(2-Metoxinaftalen-1-il)isoquinolina **86**.¹¹⁸

N-Óxido de 1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **88**.¹¹⁸

[RhCl(COD)]₂.⁷⁵

¹²⁸ Ohwada, T.; Miura, M.; Tanaka, H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ikeda, H.; Inagaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10164.

I.4.4.2. Síntesis de los tetrafluoroboratos de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinio 72-75.

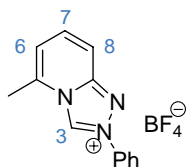
Procedimiento general.

En un tubo Schlenk, bajo atmósfera de argón, se introduce tetrafluoroborato de trietiloxonio (431 mg, 2.2 mmol) y se adiciona una disolución de *N*-metil,*N*-nitrosoanilina **67** (300 mg, 2.2 mmol) en DCE seco (1.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf, 1 h). La disolución de la sal así obtenida se usa directamente en el siguiente paso de reacción.

A esta disolución enfriada a 0-5 °C se le añade, gota a gota, una disolución del derivado de piridina **68-71** (2.6 mmol) en DCE seco (1.0 mL). Una vez acabada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 h a 0-5 °C y posteriormente se deja evolucionar hasta temperatura ambiente, manteniéndola en agitación 15 h. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y se adiciona CH₂Cl₂ frío sobre el crudo de reacción. El precipitado obtenido se filtra, se lava con CH₂Cl₂ frío y se seca a vacío.

Partiendo de distintos derivados piridínicos, se prepararon los siguientes compuestos:

I.4.4.2.1. Tetrafluoroborato de 2-fenil-5-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinio 72.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.2** a partir de 2-metilpiridina **68** (267 μL, 2.6 mmol), se obtiene el compuesto **72** como un sólido de color blanco (248 mg, 38%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **72** son los siguientes:

P.f.: 226-228 °C.

¹H-RMN [(CD₃)₂CO, 300 MHz]: δ 2.82 (3H, s, CH₃), 7.48 (1H, d, *J*= 6.9 Hz, Py), 7.78-7.82 (3H, m, Ph, Py), 7.97-8.10 (2H, m, Ph), 8.23-8.26 (2H, m, Ph), 11.23 (1H, s, H-3).

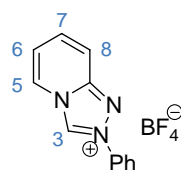
^{13}C -RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}, 75 \text{ MHz}]$: δ 17.2 (CH₃), 112.8, 117.8, 122.0, 130.4, 131.6 (Ph, Py), 132.3 (C-3), 135.0, 135.9, 136.9, 148.6 (Ph, Py).

IR (cm⁻¹): ν 3153d, 3126d, 2344d, 1656m, 1540m, 1506m, 1420m, 1287m, 1053F, 1028F, 917m, 783f, 762f, 682f.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 210 (100, M⁺), 209 (63), 80 (49).

EM (AR): m/z calculado para C₁₃H₁₂N₃ 210.1031, observado 210.1036.

I.4.4.2.2. Tetrafluoroborato de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinio 73.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.2** a partir de piridina **69** (213 μL , 2.6 mmol), se obtiene el compuesto **73** como un sólido de color ocre (268 mg, 43%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **73** son los siguientes:

P.f.: 203-205 °C.

^1H -RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}, 300 \text{ MHz}]$: δ 7.61 (1H, d, $J= 7.2 \text{ Hz}$, Py), 8.29 (2H, t, $J= 7.0 \text{ Hz}$, Ph), 8.41 (1H, t, $J= 7.2 \text{ Hz}$, Py), 8.83 (1H, t, $J= 7.0 \text{ Hz}$, Ph), 8.93 (1H, t, $J= 7.2 \text{ Hz}$, Py), 9.08 (2H, d, $J= 7.0 \text{ Hz}$, Ph), 9.59 (1H, d, $J= 7.2 \text{ Hz}$, Py), 11.09 (1H, s, H-3).

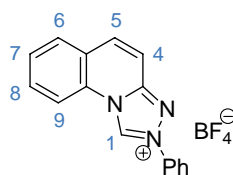
^{13}C -RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}, 75 \text{ MHz}]$: δ 120.1 (Py), 127.5 (Ph), 128.8 (2C, Ph), 130.4 (Py), 134.6 (C-3), 143.1 (2C, Ph), 147.0 (Py), 148.6 (Ph), 149.1, 150.6 (Py).

IR (cm⁻¹): ν 3449F, 3005F, 1713F, 1635f, 1497f, 1363f, 1225f, 1187f, 1092m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 196 (17, M⁺), 108 (11), 80 (100, Py).

EM (AR): m/z calculado para C₁₂H₁₀N₃ 196.0872, observado 196.0874.

I.4.4.2.3. Tetrafluoroborato de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinolinio 74.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.2** a partir de quinolina **70** (315 μ L, 2.8 mmol), se obtiene el compuesto **74** como un sólido de color marrón claro (308 mg, 42%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **74** son los siguientes:

P.f.: 214-216 °C.

$^1\text{H-RMN}$ [(CD₃)₂CO, 300 MHz]: δ 7.73-7.83 (3H, m, Ar), 7.91-7.96 (1H, m, Ar), 8.00-8.09 (2H, m, Ar), 8.24-8.30 (3H, m, Ar), 8.44 (1H, d, J = 9.9 Hz, Ar), 8.74 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-9), 11.74 (1H, s, H-1).

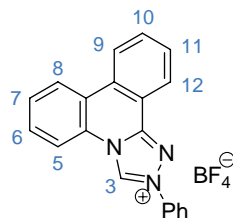
$^{13}\text{C-RMN}$ [(CD₃)₂CO, 75 MHz]: δ 112.1, 117.8, 121.7, 124.3, 129.8, 130.4, 131.5, 132.0 (Ar), 134.0 (C-1), 135.8, 136.4, 147.6 (Ar).

IR (cm⁻¹): ν 3118d, 2925d, 1739d, 1629m, 1442m, 1226d, 1056f, 1033f, 810d, 764m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 246 (100, M⁺), 245 (49), 220 (11), 128 (8).

EM (AR): m/z calculado para C₁₆H₁₂N₃ 246.1031, observado 246.1038.

I.4.4.2.4. Tetrafluoroborato de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]fenantridinio 75.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.2** a partir de fenantridina **71** (483 mg, 2.8 mmol), se obtiene el compuesto **75** como un sólido de color ocre (472 mg, 56%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **75** son los siguientes:

P.f.: 256-258 °C.

$^1\text{H-RMN}$ [(CD₃)₂SO, 300 MHz]: δ 7.67-7.83 (6H, m, Ar), 7.89 (1H, t, J = 7.8 Hz, Ar), 8.05 (2H, d, J = 7.2 Hz, Ar), 8.29 (1H, d, J = 7.8 Hz, Ar), 8.45-8.57 (3H, m, Ar), 11.71 (1H, s, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ [(CD₃)₂SO, 75 MHz]: δ 116.9, 118.3, 121.6, 122.6, 124.1, 125.2, 125.3, 127.3, 129.6, 130.3, 130.5, 130.8, 131.1, 131.8 (Ar), 134.1 (C-3), 135.1, 135.3, 146.9 (Ar).

IR (cm⁻¹): ν 1618f, 1571f, 1468f, 1440f, 1239m, 1029F, 970f, 834d, 757f, 715m, 685m.

EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 296 (100, M⁺), 295 (47), 271 (14), 195 (26), 194 (22), 178 (17), 104 (11).

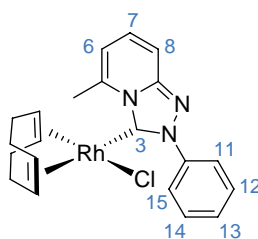
EM (AR) : m/z calculado para C₂₀H₁₄N₃ 296.1187, observado 296.1180.

I.4.4.3. Síntesis de los complejos metálicos RhCl(COD){2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]*f*]piridin-3-ilideno} 76-79.

Procedimiento general.

A una suspensión, bajo atmósfera de argón, de las sales de 2-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]*f*]piridinio 72-75 (0.13 mmol) y [RhCl(COD)]₂ (33 mg, 0.065 mmol) en THF seco (1 mL) se le añade Et₃N (21 μ L, 0.14 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido ese tiempo el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂-hexano 2:1 \rightarrow CH₂Cl₂ \rightarrow CH₂Cl₂-MeOH 100:1). Los productos de partida, rendimientos y datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos 76-79 son los siguientes:

I.4.4.3.1. Complejo de Rh(I) 76.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.3** a partir de la sal **72** (40 mg, 0.13 mmol) se obtiene el complejo **76** como un sólido de color amarillo (51 mg, 86%). Cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron mediante difusión lenta de hexano en una disolución de **76** en CH₂Cl₂. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **76** son los siguientes:

P.f.: 208 °C (desc.).

¹H-RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 1.54-1.70 (4H, m, CH_{2(COD)}), 2.07-2.22 (4H, m, CH_{2(COD)}), 2.67-2.70 (1H, m, CH_(COD)), 2.89-2.93 (1H, m, CH_(COD)), 3.82 (3H, s, CH₃), 5.38-5.43 (1H, m, CH_(COD)), 5.59-5.64 (1H, m, CH_(COD)), 5.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.37 (1H, dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, H-7), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-8), 7.12 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-13), 7.24 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-12, H-14), 8.91 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-11, H-15).

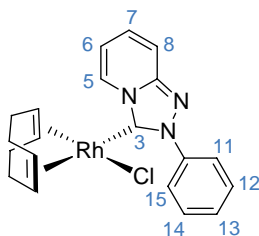
¹³C-RMN (C₆D₆, 125 MHz): δ 23.9 (CH₃), 29.0, 29.1, 32.1, 33.2 (CH_{2(COD)}), 67.5 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 13.9$ Hz, CH_(COD)), 70.4 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 14.3$ Hz, CH_(COD)), 96.3 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.5$ Hz, CH_(COD)), 98.1 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.6$ Hz, CH_(COD)), 112.8 (C-8), 113.5 (C-6), 126.3 (C-11, C-15), 128.6 (C-12, C-14), 128.9 (C-13), 130.2 (C-7), 140.5, 142.3 (C-5, C-10), 150.1 (C-9), 180.0 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 52.0$ Hz, C-3).

IR (cm⁻¹): ν 2919f, 2897m, 1652m, 1543m, 1496d, 1413d, 1335d, 1091d, 764d.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 455 (30, M⁺), 420 (100, M⁺-Cl), 312 (5, M⁺-COD), 210 (38), 209 (7, M⁺-RhClCOD), 75 (58), 61 (100).

EM (AR): m/z calculado para C₂₁H₂₃N₃ClRh 455.0636, observado 455.0662.

I.4.4.3.2. Complejo de Rh(I) 77.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.3** a partir de la sal **73** (37 mg, 0.13 mmol) se obtiene el complejo **77** como un sólido de color amarillo (51 mg, 89%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **77** son los siguientes:

P.f.: 222-224 °C.

¹H-RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 1.68-1.84 (4H, m, CH_{2(COD)}), 2.17-2.30 (4H, m, CH_{2(COD)}), 2.83-2.86 (1H, m, CH_(COD)), 3.02-3.06 (1H, m, CH_(COD)), 5.58-5.62 (1H, m, CH_(COD)), 5.68-5.72 (1H, m, CH_(COD)), 6.04 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 6.37 (1H, td, J = 7.0, 2.2 Hz, H-7), 6.79 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-8), 7.11 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-13), 7.23 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-12, H-14), 8.95 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-11, H-15), 9.31 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-5).

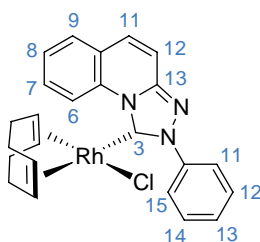
¹³C-RMN (C₆D₆, 125 MHz): δ 28.8, 29.2, 32.1, 33.2 (CH_{2(COD)}), 68.6 (d, $J_{\text{Rh-C}}$ = 13.8 Hz, CH_(COD)), 69.2 (d, $J_{\text{Rh-C}}$ = 12.5 Hz, CH_(COD)), 99.1 (d, $J_{\text{Rh-C}}$ = 6.3 Hz, CH_(COD)), 99.7 (d, $J_{\text{Rh-C}}$ = 7.5 Hz, CH_(COD)), 112.9 (C-6), 114.4 (C-8), 124.3 (C-11, C-15), 128.5 (C-12, C-14), 128.6 (C-13), 130.5 (C-7), 130.7 (C-5), 140.5 (C-10), 148.2 (C-9), 181.3 (d, $J_{\text{Rh-C}}$ = 52.0 Hz, C-3).

IR (cm⁻¹): ν 2918f, 2890f, 2827m, 1643m, 1578f, 1493m, 1342f, 1280m, 1056m, 798m, 730m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 441 (38, M⁺), 406 (96, M⁺-Cl), 196 (48), 195 (10, M⁺-RhClCOD).

EM (AR): m/z calculado para C₂₀H₂₁N₃ClRh 441.0036, observado 441.0048.

I.4.4.3.3. Complejo de Rh(I) 78.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.4.4.3 y partiendo de la sal **74** (43 mg, 0.13 mmol) se obtiene el complejo **78** como un sólido de color amarillo (59 mg, 93%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **78** son los siguientes:

P.f.: 232-234 °C.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.59-1.68 (2H, m, CH_{2(COD)}), 1.87-1.98 (3H, m, CH_{2(COD)}), 2.19-2.27 (1H, m, CH_{2(COD)}), 2.34-2.42 (1H, m, CH_{2(COD)}), 2.47-2.54 (1H, m, CH_{2(COD)}), 2.74-2.76 (1H, m, CH_(COD)), 3.17 (1H, t, J = 7.0 Hz, CH_(COD)), 5.29-5.34 (2H,

m, CH_(COD)), 7.39 (1H, d, $J= 9.5$ Hz, H-11), 7.57 (1H, t, $J= 7.0$ Hz, H-17), 7.62-7.68 (4H, m, H-8, H-12, H-16, H-18), 7.77 (1H, dd, $J= 8.0, 1.0$ Hz, H-9), 7.94 (1H, td, $J= 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 8.74 (2H, d, $J= 8.5$ Hz, H-15, H-19), 11.67 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, H-6).

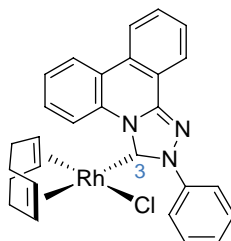
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ 28.7, 29.1, 31.5, 33.2 (CH_{2(COD)}), 69.2 (d, $J_{Rh-C}= 13.8$ Hz, CH_(COD)), 71.2 (d, $J_{Rh-C}= 13.8$ Hz, CH_(COD)), 97.5 (d, $J_{Rh-C}= 7.5$ Hz, CH_(COD)), 98.9 (d, $J_{Rh-C}= 7.5$ Hz, CH_(COD)), 112.9 (C-11 ó C-12), 121.5 (C-6), 125.3 (C-15, C-19), 127.1 (C-8), 128.7 (C-16, C-18), 128.9, 129.0 (C-9, C-17), 130.1 (C-7), 133.1 (C-12 ó C-11), 124.1, 133.7, 141.2, 148.4 (C-5, C-10, C-13, C-14), 181.3 (d, $J_{Rh-C}= 52.0$ Hz, C-3).

IR (cm⁻¹): ν 3343ma, 2917f, 2880f, 2833f, 1630F, 1595f, 1561f, 1497f, 1450F, 1356f, 1333f, 1252f, 1064f, 863d, 804m, 758f, 729m, 690f.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 491 (32, M⁺), 456 (100, M⁺-Cl), 246 (41), 245 (38, M⁺-RhClCOD), 67 (63).

EM (AR): m/z calculado para C₂₄H₂₃N₃ClRh 491.0636, observado 491.0667.

I.4.4.3.4. Complejo de Rh(I) 79.



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado I.4.4.3 y partiendo de la sal **75** (50 mg, 0.13 mmol) se obtiene el complejo **79** como un sólido de color amarillo (58 mg, 83%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **79** son los siguientes:

P.f.: 244 °C (desc.).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.60-1.68 (2H, m, CH_{2(COD)}), 1.88-1.98 (3H, m, CH_{2(COD)}), 2.18-2.27 (1H, m, CH_{2(COD)}), 2.36-2.43 (1H, m, CH_{2(COD)}), 2.50-2.55 (1H, m, CH_{2(COD)}), 2.76-2.78 (1H, m, CH_(COD)), 3.19 (1H, t, $J= 7.0$ Hz, CH_(COD)), 5.30-5.33 (2H, m, CH_(COD)), 7.57-7.70 (2H, m, Ph), 7.74-7.77 (3H, m, Ph), 7.91 (1H, t, $J= 7.8$ Hz, Ph), 7.91 (1H, t, $J= 7.8$ Hz, Ph), 8.37 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, Ph), 8.41 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, Ph), 8.47 (1H, d, $J= 7.5$ Hz, Ph), 8.77 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, Ph), 11.75 (1H, dd, $J= 8.0, 1.0$ Hz, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ 28.7, 29.1, 31.5, 33.1 ($\text{CH}_{2(\text{COD})}$), 69.3 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 14.0$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 71.2 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 14.1$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 97.3 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 98.8 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 119.5, 122.3, 122.7, 123.5, 124.9, 125.4, 127.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 129.7, 131.6, 131.9, 141.3, 148.1 (Ph), 182.4 (C-3).

IR (cm^{-1}): ν 2935m, 2879m, 2831m, 1619m, 1598m, 1565m, 1496m, 1462m, 1444f, 1377m, 1306m, 1250m, 972m, 754f, 734f, 717m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 541 (40, M^+), 506 (94, $\text{M}^+ - \text{Cl}$), 457 (33), 296 (44), 295 (7, $\text{M}^+ - \text{RhClCOD}$), 195 (46), 67 (100).

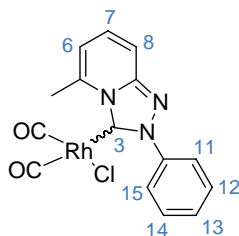
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{ClRh}$ 541.0792, observado 541.0818.

I.4.4.4. Síntesis de los complejos de $\text{RhCl}(\text{CO})_2\{2\text{-fenil}[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-a/f]\text{piridinio}\}$ **80** y **82**.

Procedimiento general.

Se hace burbujear CO a través de una disolución de los complejos de Rh **76** y **78** (0.5 mmol) en CDCl_3 (0.8 mL) durante 15 minutos. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:3), obteniéndose de esta manera los complejos dicarbonílicos **80** y **82**, los cuales se forman cuantitativamente. Los reactivos de partida, rendimientos y datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos **80** y **82** son los siguientes:

I.4.4.4.1. Complejo dicarbonílico de Rh(I) **80**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.4.4.4 a partir de **76** (46 mg, 0.1 mmol), se obtiene el complejo **80** (40 mg, cuant.). Sus constantes físicas y datos espectroscópicos son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.44 (3H, s, CH_3), 6.77 (1H, d, $J=6.7$ Hz, H-6), 7.41 (1H, dd, $J=9.3, 6.7$ Hz, H-7), 7.56-7.61 (4H, m, H-8, H-12, H-13, H-14), 8.14-8.18 (2H, m, H-11, H-15).

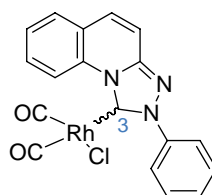
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24.7 (CH_3), 113.1, 115.0, 126.1, 129.0, 130.0, 131.5, 139.6, 140.6, 150.2 (Ph), 169.6 (d, $J_{\text{Rh-C}}=44.5$ Hz, C-3), 181.6 (d, $J_{\text{Rh-C}}=73.9$ Hz, CO), 184.9 (d, $J_{\text{Rh-C}}=56.5$ Hz, CO).

IR (cm^{-1}): ν 2924d, 2078F, 2004F, 1650m, 1539m, 1497m, 1290d, 1151d, 911m.

EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 340 (100, $\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{CO}$).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{RhClO}_2$ 403.6394, observado 403.6406.

I.4.4.4.2. Complejo dicarbonílico de Rh(I) **82**.



Si siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.4.4** a partir de **78** (49 mg, 0.1 mmol), se obtiene el complejo **82** (43 mg, cuant.). Sus constantes físicas y datos espectroscópicos son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.68 (5H, m, Ph), 7.78-7.86 (3H, m, Ph), 8.19-8.24 (2H, m, Ph), 10.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 112.7, 121.0, 124.2, 125.9, 127.8, 129.1, 129.3, 130.0, 130.3, 133.1, 133.9, 140.6, 148.8 (Ph), 172.1 (d, $J_{\text{Rh-C}}=43.8$ Hz, C-3), 181.3 (d, $J_{\text{Rh-C}}=73.9$ Hz, CO), 185.0 (d, $J_{\text{Rh-C}}=56.2$ Hz, CO).

IR (cm^{-1}): ν 3442ma, 2088f, 2005F, 1629d, 1560d, 815d, 763m.

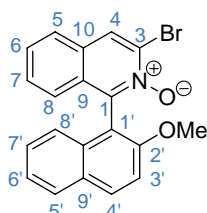
EM (CI) : m/z (intensidad relativa): 376 (100, $\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{CO}$).

EM (AR) : m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{RhClO}_2$ 439.6727, observado 439.6720.

I.4.4.5. Síntesis del yoduro de 2-(*iso*-propil)-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazazo [4,3-*b*]isoquinolinio **96**.

La síntesis del compuesto **96** se lleva a cabo en una serie de etapas que se describen a continuación:

(1) Síntesis del *N*-óxido de 3-bromo-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **89**.



Una disolución, bajo atmósfera de argón, de LDA 2.0M en THF (0.5 mL, 1.0 mmol) en THF seco (0.5 mL) se enfría a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le añade una disolución del *N*-óxido de 1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **88** (150 mg, 0.5 mmol) en THF seco (1.5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 h a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se adiciona, gota a gota, una disolución de BrCN (132 mg, 1.3 mmol) en THF seco (1.0 mL). Terminada la adición, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano \rightarrow AcOEt-hexano 1:2 \rightarrow 2:1), obteniéndose el compuesto **89** como un sólido de color ocre (97 mg, 48%).

P.f.: 232-234 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.83 (3H, s, OCH_3), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 7.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 7.28-7.42 (3H, m, Ar), 7.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3'), 7.55 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 7.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 8.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-4'), 8.27 (1H, s, H-4).

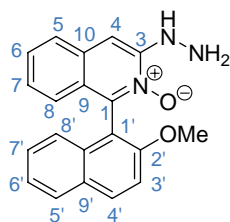
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56.5 (OCH_3), 113.2 (C-3'), 113.7 (C-1'), 123.6 (C-4), 123.9 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 125.5 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 125.9 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 127.6 (C-10), 128.0 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 128.3 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 128.6 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 128.8 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 129.0 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 129.6 (C-3, C-9, C-9' ó C-10'), 130.5 (C-3, C-9, C-9' ó C-10'), 131.3 (C-4'), 131.9 (C-3, C-9, C-9' ó C-10'), 132.4 (C-3, C-9, C-9' ó C-10'), 144.7 (C-1), 155.4 (C-2').

IR (cm^{-1}): ν 3408m, 3055d, 2935d, 1623d, 1595d, 1511m, 1312F, 1268F, 1251f, 1133m, 1089m, 1021d, 954d, 827d, 749m.

EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 402 (100, $\text{M}^+\text{+Na}$), 364 (10, $\text{M}^+\text{-O}$), 299 (18, $\text{M}^+\text{-Br}$).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{BrNa}$ 402.0106, observado 402.0109.

(2) Síntesis del *N*-óxido de 3-hidracino-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **91**.



Una disolución del *N*-óxido de 3-bromo-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **89** (1.1 g, 2.90 mmol) e hidracina monohidrata (8 mL) en 1,4-dioxano (8 mL), se agita a 100 °C durante 5 h, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se lava con H_2O (1 x 10 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 100:1 \rightarrow 100:4, 1% Et_3N) obteniéndose el producto **91** como un sólido de color amarillo (844 mg, 88%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **91** son los siguientes:

P.f.: 168-170 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 3.83 (3H, s, OCH_3), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 7.12 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.29 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6, H-7, H-6' ó H-7'), 7.36 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.51 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.58 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3'), 7.60 (1H, s, H-4), 7.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 7.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 8.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , 75 MHz): δ 56.7 (OCH_3), 100.7 (C-3'), 114.2 (C-1'), 114.3 (C-4), 123.4 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 124.6 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 125.0 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 125.7 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 126.3 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 126.7 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 128.4 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 129.4 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 130.4

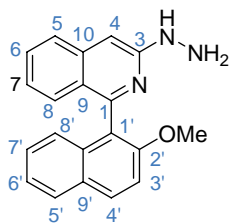
(C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 130.7 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 132.9 (C-4'), 133.9 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 134.1 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 145.3 (C-1), 152.4 (C-3), 156.9 (C-2').

IR (cm^{-1}): ν 3410f, 2920m, 2869m, 1621m, 1594m, 1512m, 1469m, 1270m, 1253m, 1150d, 1085m, 813d.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 331 (4, M^+), 316 (34, M^+-CH_3), 315 (64, M^+-O), 300 (M^+-OCH_3), 285 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{NH}-\text{NH}_2$), 284 (83, $\text{M}^+-\text{O}-\text{OCH}_3$).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 331.1321, observado 331.1341.

(3) Síntesis de la 3-hidracino-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolina **92**.



A una disolución del *N*-óxido de 3-hidracino-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **91** (844 mg, 2.56 mmol) en CHCl_3 (15 mL), bajo atmósfera de argón, se le añade lentamente PBr_3 (974 μL , 10.24 mmol) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 5 h. Transcurrido ese tiempo, se añade hielo y K_2CO_3 sólido hasta que desaparece la efervescencia. A continuación, se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **92**, el cual se emplea directamente en el paso siguiente sin purificación previa.

Sin embargo, la purificación mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 100:1 \rightarrow 100:4, 1% Et_3N), bajo atmósfera de argón, permitió obtener una muestra analítica del compuesto **92** como un sólido de color amarillo. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **92** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.79 (3H, s, OCH_3), 7.06-7.11 (3H, m, Ar), 6.15 (1H, sa, NH), 7.24-7.34 (3H, m, Ar), 7.43 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-3'), 7.50 (1H, td, $J=6.5, 1.0$ Hz, Ar), 7.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar), 8.00 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-4').

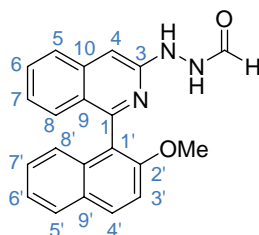
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 56.7 (OCH_3), 96.5 (C-4), 113.6 (C-3'), 121.7 (C-1'), 123.1, 123.7, 124.5, 124.8, 125.6, 126.8, 127.6, 127.9, 129.1 (Ar), 130.3 (C-4'), 130.4, 133.6, 139.4 (Ar), 154.7 (C-2'), 157.4 (C-1), 158.0 (C-3).

IR (cm^{-1}): ν 3376f, 1621m, 1599m, 1433m, 1266m, 1205m, 1080m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 315 (100, M^+), 284 (41, $M^+ - \text{OCH}_3$), 269 (17, $M^+ - \text{CH}_3 - \text{NH} - \text{NH}_2$), 254 (19, $M^+ - \text{OCH}_3 - \text{NH} - \text{NH}_2$).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 315.1372, observado 315.1374.

(4) Síntesis de la 3-[(2-formil)hidracinil]-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolina **93**.



Una disolución del crudo obtenido en la etapa anterior, sin purificación previa, en ácido fórmico (6 mL), bajo atmósfera de argón, se calienta a reflujo durante 7 h. A continuación, se elimina el ácido a presión reducida y el residuo resultante se lava con Et_2O y se seca a vacío, obteniéndose el compuesto **93** como un sólido de color ocre (720 mg, 82% desde **91**).

P.f.: 234-236 °C (desc.).

$^1\text{H-RMN}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 500 MHz]: δ 3.74 (3H, s, OCH_3), 6.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 7.06-7.16 (2H, m, H-5', H-8', H-5 ó H-8 y H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.27 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-6, H-7, H-6' ó H-7'), 7.34 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-6, H-7, H-6' ó H-7'), 7.52 (1H, m, H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.60 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3'), 7.75 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 8.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-4'), 8.20 (1H, s, H-4), 8.31 (1H, s, CHO).

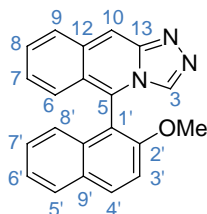
$^{13}\text{C-RMN}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 125 MHz]: δ 55.8 (OCH_3), 96.0 (C-4), 113.6 (C-3'), 120.9 (C-1'), 122.8 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 123.1 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 123.4 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 123.9 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 125.1 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 126.2 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 126.3 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 127.5 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 128.1 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 129.7 (C-4'), 130.0 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 132.7 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 138.3 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 154.0 (C-2'), 155.1 (C-1), 160.1 (C-3), 163.9 (CHO).

IR (cm^{-1}): ν 3361f, 2781d, 1645f, 1587m, 1461m, 1270m, 1212d, 1086m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 344 (60, $M^+ + 1$), 343 (47, M^+), 301 (100), 300 (99), 269 (17, $M^+ - \text{NH-CHO}$).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ 344.1399, observado 344.1384.

(5) Síntesis de la 5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolina **94**.



Una disolución de **93** (720 mg, 2.10 mmol) en POCl_3 (3 mL, 31.50 mmol), bajo atmósfera de argón, se calienta a 100 °C durante 7 h. Transcurrido ese tiempo, se elimina el POCl_3 a presión reducida y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con una disolución de NaOH 2M (1 x 10 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 50:1), obteniéndose el compuesto **94** como un sólido de color amarillo (607 mg, 89%).

P.f.: 89-92 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.71 (3H, s, OCH_3), 6.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6, H-9, H-5' ó H-8'), 6.94-7.05 (2H, m, H-7 y H-8 ó H-6' y H-7'), 7.19-7.25 (2H, m, H-6, H-9, H-5' ó H-8' y H-6', H-7', H-7 ó H-8), 7.34 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-6', H-7', H-7 ó H-8), 7.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3'), 7.72 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-5', H-8', H-6 ó H-9), 7.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5', H-8', H-6 ó H-9), 8.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-4'), 8.30 (1H, s, H-10), 8.33 (1H, s, H-3).

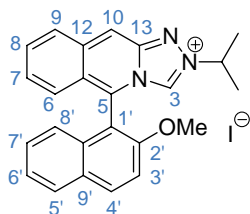
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56.3 (OCH_3), 110.5 (C-10), 112.1 (C-1'), 112.8 (C-3'), 122.2, 123.4 (C-6, C-9, C-5' ó C-8'), 124.6 (C-6', C-7', C-7 ó C-8), 125.3, 126.2 (C-7 y C-8 ó C-6' y C-7'), 127.9 (C-5', C-8', C-6 ó C-9), 128.0, 128.4 (C-6, C-9, C-5' ó C-8' y C-6', C-7', C-7 ó C-8), 128.6 (C-5', C-8', C-6 ó C-9), 129.0, 129.1, 132.5, 133.1 (C-9, C-10, C-9', C-10'), 133.3 (C-4'), 133.4 (C-13), 148.5 (C-2'), 155.9 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3323m, 2924f, 2851m, 2360d, 1625f, 1595m, 1473m, 1346m, 1267f, 1252f, 1223m, 1130m, 1081m, 1020m, 956d, 810d, 746m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 326 (100, $M^+ + 1$), 177 (4), 149 (8).

EM (AR): m/z calculado para $C_{21}H_{15}N_3O$ 325.1215, observado 325.1219.

(6) Síntesis del yoduro de 2-*iso*-propil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo [4,3-*b*]isoquinolinio **96**.



A una disolución de **94** (607 mg, 1.87 mmol) en THF seco (4 mL), bajo atmósfera de argón, se añade yoduro de *iso*-propilo (1.1 mL, 11.22 mmol) y se calienta a reflujo durante 3 días. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ -MeOH 100:1 \rightarrow 100:3), obteniéndose el compuesto **96** como un sirupo amarillo (833 mg, 90%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **96** son los siguientes:

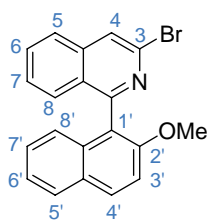
1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.78 (3H, d, $J=4.5$ Hz, CH_3), 1.80 (3H, d, $J=4.5$ Hz, CH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 6.04 (1H, h, $J=4.5$ Hz, CH), 6.92 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.38-7.53 (4H, m, Ar), 7.59 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-3'), 7.78-7.81 (1H, m, Ar), 8.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar), 8.33 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-4'), 8.36 (1H, s, H-10), 8.71 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 10.24 (1H, s, H-3).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 22.0, 22.1 (2 CH_3), 54.4 (CH), 56.6 (OCH_3), 108.0 (C-3), 108.6, 112.5, 122.9, 124.8, 125.3, 125.7, 128.8, 128.9, 129.0 (Ar), 129.5 (C-3'), 129.8 (Ar), 131.5 (C-10), 132.2, 133.2, 134.1 (Ar), 135.2 (C-4'), 138.3 (C-13), 138.9 (C-2'), 156.2 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3312m, 3098m, 2931f, 2850m, 2357m, 1629f, 1594m, 1480m, 1351m, 1267f, 1251f, 1128m, 1082m, 1019m, 961d, 815d.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 368 (100, M^+), 354 (35, M^+-CH_3), 329 (31), 328 (27), 143 (78), 142 (55).

EM (AR): m/z calculado para $C_{24}H_{22}N_3O$ 368.1763, observado 368.1764.

I.4.4.6. Síntesis de la 3-bromo-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolina **90**.

A una disolución del *N*-óxido de 3-bromo-1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio **89** (300 mg, 0.79 mmol) en CHCl_3 (5 mL) se le añade lentamente PBr_3 (273 μL , 2.37 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. A continuación, se deja enfriar, se añade hielo, se neutraliza con K_2CO_3 sólido y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:3), obteniéndose el compuesto **90** como un sólido de color blanco (256 mg, 89%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **90** son los siguientes:

P.f.: 181-183 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.69 (3H, s, OCH_3), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 7.18 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-6, H-7, H-6' ó H-7'), 7.25 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-6, H-7, H-6' ó H-7'), 7.28-7.33 (2H, m, H-3' y H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.39 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 7.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-6', H-7', H-6 ó H-7), 7.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-5', H-8', H-5 ó H-8), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5, H-8, H-5' ó H-8'), 7.91 (1H, s, H-4), 7.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-4').

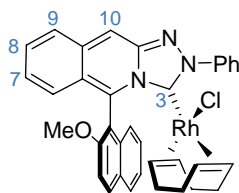
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 56.6 (OCH_3), 113.4 (C-3'), 120.7 (C-1'), 123.3 (C-4), 123.8 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 124.6 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 126.0 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 127.0 (C-6, C-7, C-6' ó C-7'), 127.5 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 127.7 (C-5', C-8', C-5 ó C-8), 128.0 (C-5, C-8, C-5' ó C-8'), 128.8, 129.0 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 130.9 (C-4'), 131.1 (C-6', C-7', C-6 ó C-7), 133.6, 135.3 (C-9, C-10, C-9' ó C-10'), 138.3 (C-3), 154.9 (C-2'), 159.2 (C-1).

IR (cm^{-1}): ν 3399m, 3046d, 2937d, 1619d, 1591d, 1508m, 1309F, 1271F, 1249f, 1134m, 1090m, 951d.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 364 (62, M^+), 284 (100, $\text{M}^+ - \text{Br}$).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NOBr}$ 364.0337, observado 364.0311.

I.4.4.7. Síntesis del complejo $\text{RhCl}(\text{COD})\{2\text{-fenil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)}[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-b]\text{isoquinolin-3-ilideno}\}$ **97.**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.2.2** a partir de *N*-metil,*N*-nitrosoanilina (40 mg, 0.29 mmol) se obtiene el producto **87** junto con otros subproductos. Debido a la imposibilidad de su purificación, se empleó el crudo de reacción en la siguiente etapa, en la que se sigue el procedimiento general descrito en el apartado **I.4.2.3**, obteniéndose el complejo **97** como una espuma de color amarilla (13 mg, 7%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **97** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.1$ (c 0.35, CHCl_3).

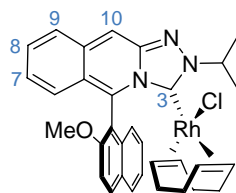
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.54-2.23 (8H, m, $4\text{CH}_{2(\text{COD})}$), 2.68-2.72 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 2.82-2.90 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 3.78 (3H, s, OCH_3), 5.01-5.18 (2H, m, $2\text{CH}_{(\text{COD})}$), 7.50 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.57-7.63 (4H, m, Ar), 7.76 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, Ar), 7.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 8.02 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.26 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 8.32 (1H, s, H-10), 8.75 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28.6, 28.8, 32.0, 32.5 ($4\text{CH}_{2(\text{COD})}$), 56.7 (OCH_3), 69.1 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 14.3$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 69.4 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 14.3$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 98.4 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 99.0 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 113.6, 114.4, 117.2, 118.6, 120.2, 123.6, 123.7, 124.9, 125.6, 126.9, 127.2, 127.5, 128.0, 128.6, 128.9, 129.2, 129.4, 130.2, 130.5, 133.9, 136.4, 137.0 (Ar), 139.8 (C-13), 142.1 (C-2'), 142.8 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 2985m, 2868m, 2829m, 1620m, 1598m, 1567m, 1495m, 1451f, 1310f, 1250m, 985m, 763F.

EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 562 (5, $\text{M}^+\text{-COD}$), 432 (23), 323 (20, $\text{M}^+\text{-RhClCOD-Ph}$), 286 (50), 222 (41), 73 (74), 55 (100).

I.4.4.8. Síntesis del complejo $\text{RhCl}(\text{COD})\{2\text{-iso-propil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)}[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-b]\text{isoquinolin-3-ilideno}\}$ **98**.



Una suspensión, bajo atmósfera de argón, del yoduro de 2-*iso*-propil-5-(2-metoxinaftalen-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolinio **96** (20 mg, 0.04 mmol), $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (10 mg, 0.02 mmol) y $t\text{BuOK}$ (7 mg, 0.05 mmol) en THF seco (0.4 mL) se deja en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -hexano 1:2 \rightarrow CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2 -MeOH 98:2). Se obtiene de esta manera el complejo **98** como una espuma de color amarillo (20 mg, 81%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **98** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = +6.3$ (c 0.2, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6 , 500 MHz): δ 1.04-1.43 (8H, m, $4\text{CH}_{2(\text{COD})}$), 1.73 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 2.37 (1H, h, $J = 6.5$ Hz, CH), 2.59 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 3.34 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 3.56 (3H, s, OCH_3), 4.87 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 5.65 (1H, m, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 6.22 (1H, ddd, $J = 9.1, 6.6, 1.0$ Hz, Ar), 6.54 (1H, dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, Ar), 6.69 (1H, dd, $J = 9.1, 1.0$ Hz, Ar), 6.84-6.99 (2H, m, Ar), 7.05-7.07 (2H, m, Ar), 7.14-7.16 (1H, m, Ar), 7.58 (1H, s, H-10), 7.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.91 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$ (C_6D_6 , 125 MHz): δ 22.9, 23.9 (CH_3), 27.1, 28.2, 28.3, 30.2 ($4\text{CH}_{2(\text{COD})}$), 35.9 (CH), 56.5 (OCH_3), 70.1 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 13.9$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 74.2 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 13.9$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 94.8 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 95.5 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 7.5$ Hz, $\text{CH}_{(\text{COD})}$), 110.9 (C-10), 114.2, 114.5, 122.7, 123.4, 125.2, 125.6, 126.7, 127.1, 127.5, 127.6, 128.3, 128.9, 132.3, 134.8, 134.9, 136.4, 149.3, 157.6 (Ar), 175.0 (d, $J_{\text{Rh-C}} = 51.0$ Hz, C-3).

IR (cm^{-1}): ν 3310m, 3089m, 2936m, 2881f, 2830m, 1621m, 1597m, 1561f, 1476m, 1328m, 1250m, 1080m, 870m.

EM (CI): m/z (intensidad relativa): 613 (10, M^+), 597 (16), 578 (11, $\text{M}^+ - \text{Cl}$), 470 (15, $\text{M}^+ - \text{COD}$), 368 (10, $\text{M}^+ - \text{RhClCOD}$), 67 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OClRh}$ 613.1367, observado 613.1337.

I.5. Conclusiones/Conclusions.

1. Se ha desarrollado y optimizado un procedimiento para la preparación de sales de 1-aryl-4-dialquilamino-1,2,4-triazolio quirales, precursoras de nuevos carbenos *N*-heterocíclicos. Empleando como fuente de quiralidad la (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina se ha sintetizado el perclorato de 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1-fenil-1,2,4-triazolio, que constituye la primera sal descrita de este tipo, con un sustituyente aromático sobre el N-1.
2. Se han preparado complejos de Rh(I) con ligandos monodentados (CNH) o heterobidentados [CNH/S(tioéter)] basados en *N*-dialquilamino-*N*'-alquil(aryl)-1,2,4-triazol-5-ilidenos quirales. La inducción asimétrica producida por el grupo dialquilamino quiral origina una alta estereoselectividad en la formación del enlace configuracionalmente estable Rh-C (carbeno), alcanzándose niveles muy altos para compuestos con un sustituyente alifático en N-1 (ed > 98%).
3. El análisis de la frecuencia de las bandas de infrarrojo correspondientes a la vibración de los grupos CO de los complejos [Rh(CNH)Cl(CO)₂] indica una capacidad donadora σ relativamente alta de sus correspondientes ligandos carbénicos, lo que sugiere cierta interacción n (dialquilamino) $\rightarrow \pi$ (triazol-5-ilideno). Los sustituyentes unidos al N-1 tienen en general escasa influencia sobre las propiedades electrónicas del carbeno resultante, excepto en el caso de los ligandos mixtos CNH(triazol)/S(tioéter), en los que se observa una disminución de la capacidad donadora.
4. Se ha diseñado y sintetizado una nueva familia de carbenos de Ag(I) que contienen ligandos mixtos tipo Pincer S/C(CNH)/S con simetría C_2 y una topología novedosa que resulta de la creación de dos centros estereogénicos por coordinación al centro metálico. Se ha analizado el comportamiento de estos complejos como catalizadores en la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de imino glicinatos y distintos dipolarófilos, lo que constituye la primera aplicación de carbenos de Ag(I) en catálisis asimétrica. Las reacciones de cicloadición estudiadas transcurren con completa diastereoselectividad *endo* y prometedoras enantioselectividades, obteniéndose los derivados de pirrolidina esperados con buenos rendimientos.

5. Se han preparado y aislado complejos metálicos de Rh(I) derivados de [1,2,4]triazol[4,3-*a*/*f*]piridin-3-ilidenos como una nueva familia de carbenos *N*-heterocíclicos bicíclicos. El análisis de la capacidad donadora σ de estos ligandos revela una fuerte influencia de la naturaleza del esqueleto heterocíclico en las propiedades electrónicas del carbeno. Este diseño ha sido además incorporado a estructuras de tipo biarilo con quiralidad axial, que igualmente se han aislado y caracterizado a través de sus correspondientes complejos de Rh(I).

1. A new procedure for the synthesis of chiral 1-aryl-4-dialkylamino-1,2,4-triazolium salts, direct precursors of a new type of *N*-heterocyclic carbenes, has been developed. Using (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-diphenylpyrrolidine as the source of chirality, 4-[(2*S*,5*S*)-2,5-diphenylpyrrolidin]-1-phenyl-1,2,4-triazolium perchlorate has been synthesized as the first azolium salt of this type bearing *N*-aryl substituents at N-1.
2. A series of Rh(I) complexes bearing monodentate (NHC) and heterobidentate [NHC/S(thioether)] ligands based on chiral *N*-dialkylamino-*N'*-alkyl(aryl)-1,2,4-triazol-5-ylidenes and thioether functionalities has been synthesized and characterized. The chiral induction effected by the chiral *N*-dialkylamino group results in a high stereoselectivity in the formation of the configurationally stable Rh-C(carbene) bond, reaching very high levels for compounds bearing aliphatic substituents at N-1 (de > 98%).
3. The analysis of the infrared CO stretching frequencies of their [Rh(NHC)Cl(CO)₂] complexes indicates a relatively high σ -donating ability of their carbene ligands, suggesting a certain degree of n (dialkylamino) $\rightarrow \pi$ (triazol-5-ylidene) interaction. The nature of the substituents at N-1 has a negligible influence on the electronic properties of the carbene.
4. A new family of, Pincer type, *C*₂-symmetric Ag(I) carbenes bearing S/C(NHC)/S neutral ligands has been designed and synthesized. The unprecedented complex topology is provided by direct bonding of two stereogenic sulfur centers created upon coordination to the metal centre, and is characterized by a close chiral environment around the active site. As a proof of principle, these complexes have been successfully used as catalysts in the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of imino glycinates to dipolarophiles, providing the first application of silver carbenes in asymmetric catalysis. The reactions proceeded with complete *endo* diastereoselectivity and promising enantioselectivities to afford the expected pyrrolidine derivatives in good yields.
5. The synthesis and characterization of Rh(I) complexes of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*/*f*]pyridin-3-ylidenes as a new family of bicyclic *N*-heterocyclic carbenes has been accomplished. The analysis of the σ -donor ability of these ligands reveals a strong

influence of the nature of the heterocyclic skeleton in the electronic properties of the carbene. These new type of *N*-heterocyclic carbenes has also been incorporated into biaryl structures with axial chirality, which have also been isolated and characterized as their Rh(I) complexes.

***II. SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS
DE 5-AMINO-4-CIANOPIRAZOLES Y
4-AMINOPIRAZOLPIRIMIDINAS***

II. Síntesis asistida por microondas de 5-amino-4-cianopirazoles y 4-aminopirazolpirimidinas.

En muchos casos, en el desarrollo de nuevas familias de carbenos *N*-heterocíclicos uno de los pasos críticos es la síntesis del correspondiente heterociclo precursor. En esta línea, y como una parte adicional de la formación investigadora, en el período de realización de esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo una estancia breve en los laboratorios del Prof. Steven V. Ley (Universidad de Cambridge) en el periodo comprendido entre Junio y Septiembre de 2006, enmarcada en un proyecto encaminado al desarrollo de nuevos métodos de síntesis de sistemas heterocíclicos de interés. Adicionalmente, la aproximación a la síntesis mediante el empleo de radiación microondas ha permitido el acercamiento a una técnica de gran interés en la actualidad, y que se pretende incorporar en un futuro próximo a las alternativas exploradas en nuestro grupo para diversas síntesis de interés.

II.1. Objetivos.

Los pirazoles y los correspondientes derivados pirimidínicos han recibido una atención creciente por sus aplicaciones como productos farmacéuticos y agroquímicos. Existen muchos ejemplos de síntesis de este tipo de compuestos, pero en muchas ocasiones presentan dificultades relacionadas con la regioselectividad y el aislamiento de los productos.

En esta Tesis Doctoral se ha desarrollado un nuevo método para la síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles y las correspondientes 6-aryl-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-aminas derivadas, empleando síntesis asistida por microondas mediante un novedoso método de flujo. El incremento en la velocidad de reacción para los procesos en serie de preparación de librerías químicas, junto con la posibilidad de emplear métodos de flujo continuos,¹²³ son la clave del éxito de este procedimiento, ya que permite escalar las reacciones y preparar moléculas complejas que requieran sucesivos ensamblajes de otras más pequeñas. No obstante, esta técnica requiere una constante evolución para adecuarse a las tendencias de costes, escalas, mantenimiento y reproducibilidad. Aún así, este

¹²³ (a) Jas, G.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708. (b) Hodge, P. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8542.

procedimiento representa una alternativa muy útil al existente de irradiación microondas focalizada,¹²⁴ pudiéndose adaptar a gran variedad de transformaciones a bajo coste.

Antes de comentar los resultados obtenidos, se expondrán las características fundamentales de la técnica de irradiación por este tipo de ondas, así como el uso de polímeros soportados asociados a la misma.

II.2. Activación de reacciones mediante radiación microondas.

II.2.1. Introducción.

El desarrollo de la Química ha estado asociado al descubrimiento de nuevos reactivos y nuevos modos de proporcionar energía a las reacciones químicas. Desde los días de la alquimia, en los cuales la energía era generada a partir del fuego, se pasó al empleo de lentes, al de métodos electroquímicos y más recientemente al de radiaciones.

El primer mecanismo para generar radiación en la frecuencia de microondas se debe a Randall y Booth de la Universidad de Birmingham durante la II Guerra Mundial. A partir de este descubrimiento, las microondas se emplearon para estimular reacciones químicas, en procesos de secado e incluso para calentar alimentos. Aún así, todas estas aplicaciones eran limitadas, porque estaban exclusivamente asociadas a la interacción entre microondas y moléculas de agua. Fue en 1984 cuando Hippel y colaboradores establecieron que esta propiedad no estaba limitada al agua, existiendo otros materiales capaces de acoplarse de forma efectiva con las microondas. Siguiendo esta importante observación, Gedye (Universidad de Canadá)¹²⁵ y Majetich (Universidad de Georgia)¹²⁶ establecieron en 1986 que muchas reacciones orgánicas, inorgánicas y organometálicas podían ser aceleradas bajo condiciones de microondas, cuando éstas reemplazan al calentamiento convencional. En 1992, Mingos y Baghurst,¹²⁷ de la Universidad de Oxford, descubrieron que las microondas calientan los disolventes por encima de su punto de ebullición normal, fenómeno denominado “supercalentamiento”. Toda esta investigación se ha aplicado extensamente en los últimos tiempos, convirtiéndose la

¹²⁴ (a) Baxendale, I. R.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Tranmer, G. K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4407. (b) Saaby, S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3365.

¹²⁵ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.

¹²⁶ Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.

¹²⁷ Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 674.

técnica de irradiación por microondas en un componente rutinario en la síntesis orgánica moderna.¹²⁸

La región de microondas del espectro electromagnético corresponde a longitudes de onda de 1 cm a 1 m (300 MHz a 30 GHz), encontrándose entre las radiaciones infrarrojas y las radiofrecuencias (Figura 41), aunque en el laboratorio sólo se emplean las longitudes comprendidas entre 900 MHz y 2.45 GHz, siendo este último valor el más utilizado.

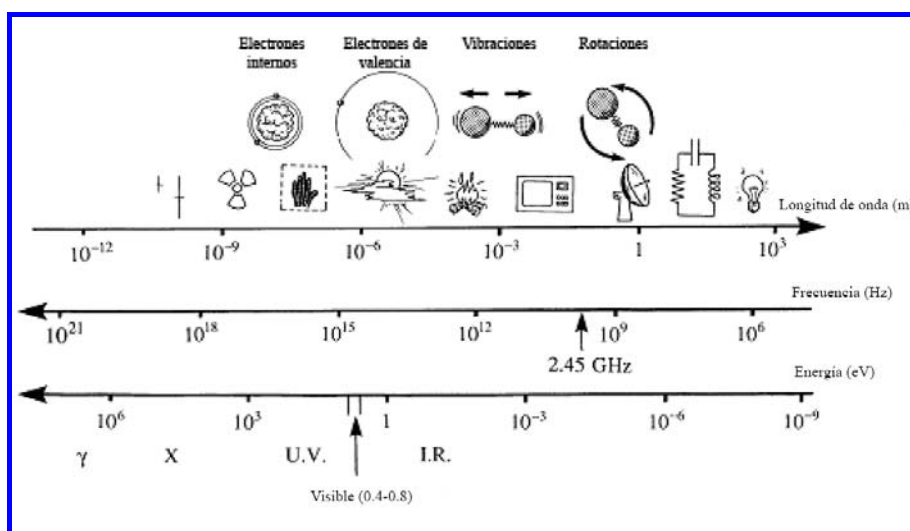


Figura 41. Espectro electromagnético.

El mecanismo fundamental del calentamiento por microondas implica el movimiento de moléculas polares o iones que oscilan, bajo el efecto de un campo el electromagnético oscilante, con el propósito de orientarse con el mismo (Figura 42).

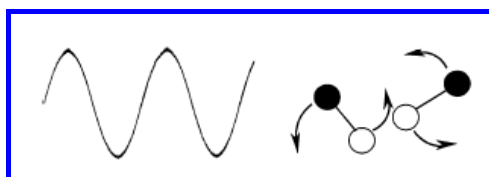


Figura 42

¹²⁸ Wathey, B.; Tierney, J.; Lidström, P.; Westman, J. *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 373.

Sin embargo, el movimiento de estas partículas está restringido por distintas fuerzas, tales como interacciones entre partículas o resistencias eléctricas, generándose movimientos aleatorios que producen calor. Esta polarización dipolar puede producirse siguiendo dos mecanismos distintos: interacción entre moléculas polares del disolvente, tales como agua, metanol o etanol; o por interacción entre moléculas polares de soluto, tales como amonio, ácido fórmico... La clave para que se dé la polarización dipolar y por consiguiente sea efectiva la radiación, es que el rango de frecuencia del campo sea apropiado para permitir la interacción entre las partículas. Si la frecuencia es muy alta, las fuerzas intermoleculares detendrán el movimiento de las moléculas polares antes de alinearse con el campo; y si la frecuencia es muy baja, las moléculas se alinearán con el campo pero sin que se produzcan movimientos aleatorios que den lugar a interacciones entre partículas adyacentes (ésta es también la razón por la que los gases no pueden ser calentados mediante este tipo de radiación, ya que la distancia entre las distintas moléculas es suficientemente elevada como para que éstas puedan seguir el campo eléctrico perfectamente y no den lugar a diferencias de fase). Así, la radiación de microondas tiene una frecuencia apropiada para que oscilen las partículas polares y se produzcan interacciones. Además, la energía en un fotón de microondas es muy baja (0.037 kcal/mol), siendo inferior a la energía requerida para romper un enlace (80-120 kcal/mol), por lo que no afecta a la estructura molecular, existiendo sólo interacciones de tipo cinético.

Por consiguiente, los disolventes polares y/o iones se necesitan para el calentamiento por microondas, pero ¿cómo difiere este calentamiento en función del disolvente? La polarización dieléctrica depende principalmente de la posibilidad de los dipolos a orientarse con el campo aplicado. Así, aunque parece razonable pensar que los disolventes más polares (poseen mayor constante dieléctrica) absorberán más rápidamente la radiación y consecuentemente el incremento de temperatura será mayor, existen un gran número de excepciones. Para poder comparar la capacidad de diferentes disolventes para absorber energía microondas y convertirla en calor es necesario considerar el factor de pérdida del ángulo δ (desplazamiento de fase resultante de la conversión de energía en calor), la cual se puede expresar de la siguiente manera:

$$\text{tg } \delta = \epsilon'' / \epsilon'$$

siendo:

ϵ' , permitividad relativa, representa la capacidad de un material dieléctrico para almacenar energía potencial bajo la influencia de un campo eléctrico.

ϵ'' , factor de pérdida, cuantifica la eficiencia con la cual la energía absorbida es convertida en calor.

Para disolventes con comparable valor de ϵ' y bajo valor de $\text{tg } \delta$, el factor de pérdida es buen parámetro para comparar la capacidad de distintos disolventes para convertir las microondas en calor. Así, en general, los disolventes se pueden clasificar en altos ($\text{tg } \delta > 0.5$), medios ($0.1 > \text{tg } \delta < 0.5$) o bajos ($\text{tg } \delta < 0.1$) absorbentes de microondas.

Tabla 19. Constantes dieléctricas y factor de pérdida para distintos disolventes empleados habitualmente en síntesis orgánica.

Disolvente	Constante dieléctrica	$\text{tg } \delta$
Hexano	1.9	0.020
Cloroformo	4.8	0.091
Ácido acético	6.1	0.174
Acetato de etilo	6.2	0.059
THF	7.6	0.047
Diclorometano	9.1	0.127
Acetona	20.6	0.054
Etanol	24.6	0.941
Metanol	32.7	0.659
Acetonitrilo	36.0	0.062
DMF	36.7	0.161
DMSO	47.0	0.825
Agua	80.4	0.123

Considerando los valores mostrados en la Tabla 19, las constantes dieléctricas de la acetona y el etanol son similares, pero este último posee una pérdida de ángulo mucho mayor, por lo que el etanol convertirá más rápidamente la energía microondas en energía térmica.

Otro efecto importante en el empleo de radiaciones microondas es el “supercalentamiento”. El tiempo de relajación, τ , define el tiempo que tarda una molécula en recobrar su estado normal una vez que el campo eléctrico ha sido apagado. Éste es dependiente de la temperatura, siendo inversamente proporcional a la misma. Como ϵ' y ϵ'' están relacionados con τ , la capacidad de un disolvente de convertir energía microondas en térmica será dependiente no sólo de la frecuencia sino también de la

temperatura. Así, un disolvente con un tiempo de relajación superior a 65 ps tendrá una $\tan \delta$ que se incrementará con la temperatura. La velocidad de calentamiento de estos disolventes aumentará durante el calentamiento dieléctrico con microondas, probablemente por encima del “núcleo de ebullición”. Este fenómeno, denominado “supercalentamiento”, supone el alcance de una temperatura superior (en unos 26 °C) al punto de ebullición convencional, la cual puede ser mantenida mientras se esté aplicando la radiación microondas (Tabla 20).

Tabla 20. “Supercalentamiento” de disolventes habituales con microondas.

Disolvente	Punto de ebullición convencional (°C)	Punto de ebullición con microondas (°C)
Acetato de etilo	78	95
Acetona	56	81
Acetonitrilo	81	107
Agua	100	104
1-Butanol	118	132
Diclorometano	40	55
Etanol	79	103
Metanol	65	84
THF	66	81

II.2.2. Beneficios de la Química con microondas.

La radiación microondas se ha convertido en una fuente de calentamiento muy efectiva para las reacciones químicas. Ésta puede acelerar la velocidad de reacción, generando mejores rendimientos y calentamientos más uniformes y selectivos, mejorando la reproducibilidad de las reacciones y favoreciendo rutas sintéticas más limpias para el medio ambiente.

(A) Aumento de la velocidad de reacción.

Las microondas permiten alcanzar velocidades de reacción entre 10 y 1000 veces superiores a las que se alcanzarían empleando sistemas de calentamiento convencionales.


En la Tabla 21 se comparan las velocidades de reacción (en minutos) para distintas reacciones, empleando ambos sistemas de calentamiento.

Tabla 21.

Reacción	Convencional t (min)	Microondas t (min)
Síntesis de fluoresceína	600	35
Síntesis de aspirina	130	1
Reacción de Biginelli	360	35

Fuente: Milestone s.r.l.

Existen dos teorías que permiten explicar el aumento en la velocidad de la reacción causada por las microondas, en función del medio de reacción:

 Reacciones en fase líquida:

La velocidad de aceleración en reacciones en fase líquida, calentadas por microondas, puede ser atribuida al “supercalentamiento” del disolvente, el cual permite alcanzar temperaturas más altas y por consiguiente un aumento en la velocidad de la reacción.

 Reacciones catalíticas:

La velocidad de aceleración en reacciones catalizadas en fase sólida, con exposición a microondas, se atribuye a las altas temperaturas que se alcanzan en la superficie del catalizador, ya que esto provoca un incremento en su actividad catalítica.

(B) Incremento de los rendimientos de las reacciones.

Es un hecho que para las reacciones químicas que requieren energía, las radiaciones microondas generan rendimientos más altos que los sistemas de calentamiento convencionales. En la Tabla 22 se pone de manifiesto, mediante diversos ejemplos, este incremento (en %) en el rendimiento de la reacción.

Tabla 22.

Reacción	Convencional Rdto. (%)	Microondas Rdto. (%)
Síntesis de fluoresceína	70	82
Síntesis de aspirina	85	92
Reacción de Biginelli	70	75

Cuando se calienta una muestra en una reacción convencional durante días, se está generando el producto final, pero al mismo tiempo, se destruye. Esto es así por el propio efecto térmico, que induce la aparición de contaminantes y puede dar lugar a pérdidas importantes de rendimiento. En el microondas, en cambio, los enlaces de las moléculas de los reactivos vibran en resonancia con la radiación recibida, con lo que reaccionan muy rápidamente. Se trata de un calentamiento rápido y súbito en toda la masa de la muestra, y la vibración, si se modula la energía, minimiza la destrucción del producto final.

(C) Calentamiento uniforme.

Las radiaciones microondas, frente a los métodos convencionales de calentamiento, producen un calentamiento uniforme en la mezcla de reacción (Figura 43).

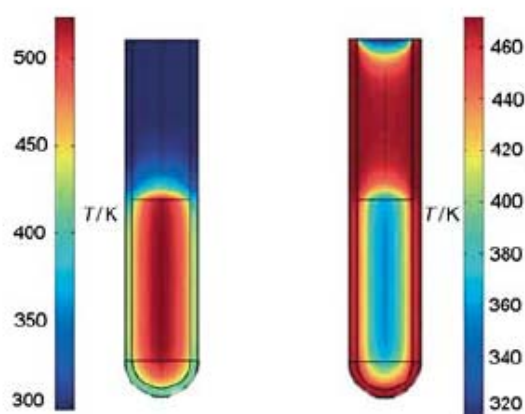


Figura 43. Diferencias en el gradiente de temperatura después de 1 min de irradiación microondas (*izquierda*) y tratamiento en un baño de aceite (*derecha*).

En general, la mayoría de las reacciones orgánicas son calentadas empleando sistemas de transmisión de calor tales como baños de aceite, baños de arena o mantas calefactoras. Con estas técnicas la velocidad de calentamiento es muy baja, por lo que el gradiente de temperatura puede desarrollarse dentro de la muestra. Además, los sobrecalentamientos locales pueden provocar la descomposición de reactivos y productos. En contraste, con el calentamiento dieléctrico por microondas, la energía penetra a través de las paredes del reactor químico y calienta sólo los reactivos y el disolvente, y no el recipiente de la reacción. Al mismo tiempo, la temperatura se incrementará de manera uniforme en la muestra, lo que permitirá menos subproductos y/o descomposición del producto. Asimismo, en sistemas presurizados, es posible aumentar rápidamente la temperatura por encima del punto de ebullición convencional del disolvente empleado.

Como el resultado de una reacción es dependiente del perfil de calentamiento de la mezcla de reacción, es crucial mantener ese calentamiento cuando se aumenta la escala de reacción, lo que a veces resulta imposible como consecuencia de la potencia, presión o control del aparato. Así, cuando se trabaja con volúmenes superiores a 500 mL es preferible trabajar en un sistema de flujo continuo asociado al reactor de microondas. En éste, los reactivos son impulsados hacia la cavidad del microondas, permitiéndose que sólo una parte de la muestra sea irradiada en cada tiempo. De este modo es posible mantener exactamente el mismo perfil de temperatura, incluso en síntesis en gran escala. El principal problema que se puede presentar es la paralización del flujo como consecuencia del bloqueo de los canales de la bobina de reacción, debido a que alguno de los reactantes no se haya disuelto, previa o posteriormente, a su entrada en el reactor.

(D) Calentamiento selectivo.

El fenómeno de calentamiento selectivo se basa en el principio de respuesta de los distintos materiales a la irradiación por microondas. Algunos compuestos son transparentes a las microondas, mientras que otros las absorben.

(E) Conservación del medio ambiente.

Como se ha establecido anteriormente, las radiaciones microondas generan calentamientos uniformes del medio de reacción, incidiendo directamente sobre los componentes del mismo. Por esta razón, siempre que los sustratos absorban las

radiaciones microondas, el empleo de los disolventes puede ser reducido o incluso eliminado.

Por otro lado, el uso de microondas genera también reacciones más limpias, por lo que el proceso de purificación de los productos finales se simplifica, reduciéndose así las cantidades necesarias de eluyentes, muchos de los cuales suelen ser tóxicos para el medio ambiente.

(F) Mayor reproducibilidad de las reacciones químicas.

Las reacciones llevadas a cabo con microondas son más reproducibles que las realizadas con sistemas convencionales de calefacción a causa de su calentamiento uniforme y del mejor control de los parámetros del proceso, ya que la temperatura de la reacción puede ser fácilmente monitorizada.

II.2.3. Limitaciones de la Química con microondas.

La Química con microondas presenta ciertas limitaciones, tales como la dificultad de realizar reacciones a gran escala, el número limitado de aplicaciones descritas hasta el momento, o los problemas de seguridad y salud en el uso de los aparatos empleados en la actualidad para su generación.

(A) Falta de escalabilidad.

Hasta el momento, todas las reacciones descritas en la bibliografía empleando radiaciones microondas se limitan a escala de gramos. En los últimos años se ha desarrollado un sistema de flujo asociado al reactor microondas que está minimizando este problema. Aún así, existen grandes complicaciones para las reacciones a escala industrial, así como para las reacciones en fase sólida.

(B) Limitada aplicabilidad.

La gran limitación del uso de microondas como fuente de calentamiento radica en la necesidad de emplear materiales que absorban dicha radiación. Así, es posible que los

rendimientos de las reacciones puedan descender cuando los componentes implicados en la misma no absorban adecuadamente la radiación.

(C) Problemas de seguridad y salud con el empleo de microondas.

Aunque los aparatos destinados a la generación de radiación microondas presentan altos niveles de seguridad, condiciones de reacción incontroladas o el empleo de reactivos inadecuados puede provocar resultados indeseables e incluso peligrosos.

Reacciones químicas que generen compuestos volátiles, bajo condiciones de “supercalentamiento” pueden dar lugar a explosiones. También se ha observado que reacciones con ácidos o bases polares pueden subir la temperatura rápidamente en muy corto plazo de tiempo, pudiendo afectar a la estructura polimérica del recipiente donde se lleva a cabo la reacción.

Por otro lado, las radiaciones microondas pueden ser en determinadas circunstancias peligrosas para la salud. Cuando se opera en rangos de baja frecuencia, éstas pueden penetrar a través de la piel; y cuando se trabaja a altas frecuencias pueden afectar a órganos vitales e incluso provocar degeneraciones del ADN. Por esta razón también se ha restringido el empleo de microondas a sistemas no biológicos.

II.2.4. Aplicaciones de la Química con microondas.

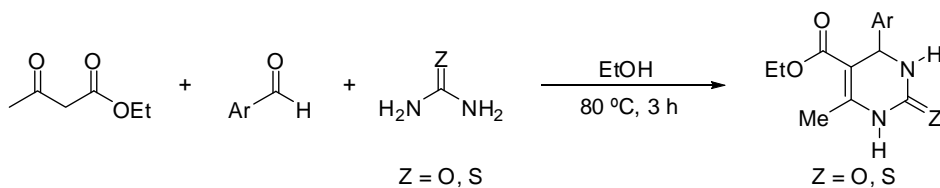
Debido a sus numerosas ventajas, el calentamiento dieléctrico por microondas está siendo cada vez más empleado en reacciones químicas. Teniendo en cuenta los aspectos descritos en apartados anteriores, es comprensible que la síntesis orgánica sea uno de los campos donde la radiación microondas ha tenido mayor repercusión. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, muchas de sus aplicaciones se encuentran limitadas a reacciones en pequeña escala.

Algunos ejemplos de reacciones orgánicas realizadas con microondas se muestran a continuación:

(1) Reacción de Biginelli.

La síntesis de dihidropirimidinas mediante la ciclocondensación de un β -cetoéster con un aldehído aromático y urea o tiourea (reacción de Biginelli) suele necesitar entre 2

y 24 horas a reflujo. El empleo de radiación microondas (200-300 W) reduce el tiempo de reacción hasta 3-11 min.¹²⁹



Esquema 68

Stadler y Kappe¹³⁰ emplearon esta reacción para comprobar si el incremento observado en los rendimientos era consecuencia de un efecto específico de las microondas o era sólo como resultado de un calentamiento más eficiente. Así, concluyeron que no había diferencias significativas en las velocidades de reacción y en los rendimientos cuando las reacciones son llevadas a cabo a temperaturas idénticas (Tabla 23), pero sí cuando aparece el fenómeno del “supercalentamiento”.

Tabla 23. Comparación de rendimientos para la reacción de Biginelli en EtOH, realizada con microondas (80 °C, 300 W, 3 h) y convencionalmente (80 °C, 3 h).

R	Z	Rendimiento (%)	
		Convencional	Microondas
fenil	O	78	80
fenil	S	29	33
3,4-dimetoxifenil	O	49	54
3-nitrofenil	S	< 1	< 1

(2) Reacción de Suzuki.

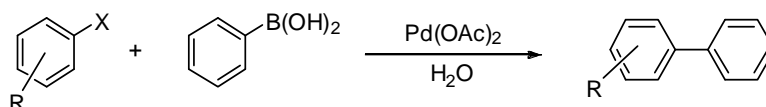
La reacción de acoplamiento de haluros de arilo con ácidos borónicos, catalizada por paladio, es una de las más útiles para la formación de enlaces C-C. La reacción de Suzuki empleando sistemas convencionales de calentamiento transcurre en periodos de

¹²⁹ Dandia, A.; Saha, M.; Taneja, H. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *90*, 17.

¹³⁰ Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1363.

tiempo comprendidos entre horas y días, mientras que haciendo uso de microondas el tiempo puede reducirse a minutos.¹³¹

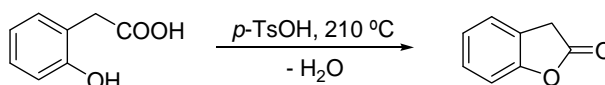
Leadbeater y Marco¹³² monitorizaron temperaturas, presiones y tiempos de reacción en una serie de acoplamientos de Suzuki (Esquema 69) catalizados por Pd(OAc)₂, revelándose nuevamente que las reacciones transcurren de forma semejante cuando se realizan convencionalmente o bajo radiación de microondas, pero aumentan las velocidades y los rendimientos cuando se lleva a cabo el calentamiento con la irradiación.



Esquema 69

(3) Síntesis de la 2-cumaranona.

Goncalo y colaboradores estudiaron la lactonización del ácido 2-hidroxifenilacético bajo condiciones de microondas y convencionalmente (Esquema 70),¹³³ observando que el producto de la reacción se obtenía con un 85% de rendimiento cuando se empleaban microondas (210 °C, 6 min), mientras que un calentamiento convencional a la misma temperatura lo generaba con un 63%.



Esquema 70

(4) Síntesis de compuestos organometálicos y de coordinación.

La radiación microondas ha sido empleada también en la aceleración de la velocidad de reacción de la síntesis de compuestos organometálicos y de coordinación.¹³⁴ Por ejemplo, la reacción entre RhCl₃·xH₂O y C₈H₁₂ para producir [RhCl(COD)]₂ en

¹³¹ Larshed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582.

¹³² Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888.

¹³³ Goncalo, P.; Roussel, C.; Mélot, J. M.; Vébrel, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2111.

¹³⁴ Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Organometallic Chem.* **1990**, *384*, C57.

presencia de EtOH/H₂O, empleando radiación microondas, permitió incrementar la velocidad de la reacción más de 1200 veces, con similar rendimiento.

II.3. Reactivos soportados sobre polímeros.

La síntesis en fase sólida fue introducida por Merrifield,¹³⁵ en 1963 para la síntesis de péptidos (empleando una resina de *p*-clorometilestireno), y recibió el Premio Nobel en 1984 por su importante contribución a la Química sintética. Tras este primer ejemplo de reacciones empleando compuestos soportados sobre polímeros, se han descrito una gran variedad de soportes,¹³⁶ que en muchos casos no se limitan a ser fijadores de los reactivos de la reacción, sino que son en sí mismos reactivos, catalizadores o “scavengers”.

Curran,¹³⁷ uno de los investigadores más importantes en el área de la síntesis en fase sólida, ha establecido estrategias de separación y/o purificación de mezclas de reacción eludiendo los tradicionales “work-up” y posteriores columnas cromatográficas, basándose en los reactivos soportados en fase sólida. La naturaleza de esta técnica se fundamenta en que una molécula de interés pueda ser selectivamente reconocida y consecuentemente retirada del medio de reacción por una determinada sustancia química soportada. Esto requiere que este reactivo soportado sea inerte en las condiciones de reacción que se estén empleando, que reaccione o secuestre selectivamente, que sea de bajo peso molecular y que su gasto suponga un precio inferior al empleo de otros métodos de separación. Una vez que se ha dado la “captura” del producto final es imprescindible que exista otra sustancia química que nos permita separarlo del reactivo soportado para poder concluir el proceso. Recientemente, se han descrito numerosos ejemplos del uso de reactivos soportados de amplio uso en síntesis, tales como ácidos y bases de distinta dureza, aminas, compuestos fluorados... Las estrategias empleadas para desprender el producto final del polímero incluyen mayoritariamente reacciones de neutralización (ácido-base).

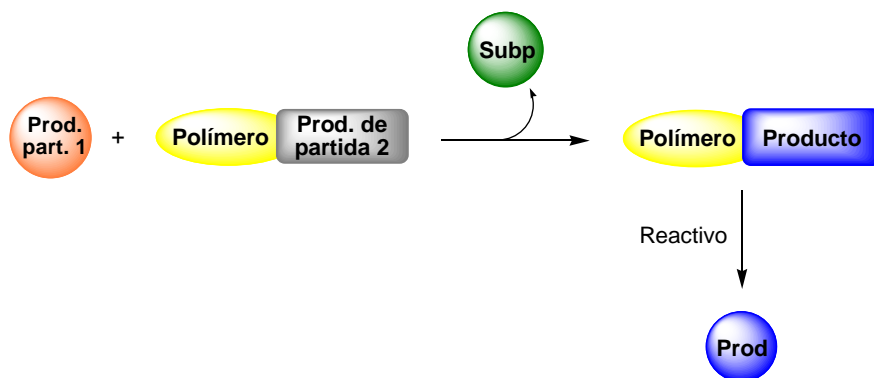
Este procedimiento no se ve limitado a procesos de purificación, sino que se puede emplear directamente en un proceso de síntesis, siendo posible a través del empleo de reactivos soportados sobre polímeros. Esto permitiría obtener los productos finales de

¹³⁵ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3045.

¹³⁶ Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275.

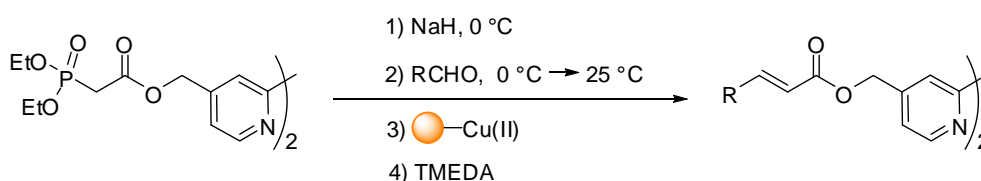
¹³⁷ Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174.

forma limpia de la mezcla de reacción sin necesidad de purificaciones adicionales (Esquema 71).



Esquema 71. Uso de reactivos soportados sobre polímeros.

Esta estrategia está siendo eficazmente desarrollada por el Profesor Ley y colaboradores en diversas reacciones, entre las que destacaremos la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 72), en la que el catalizador de Cu(II) se encuentra soportado sobre una resina, lo que permite la obtención del producto con elevados rendimiento y pureza.¹³⁸



Esquema 72. Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con reactivos soportados.

Así, los reactivos y catalizadores soportados en fase sólida son especies reactivas asociadas a un soporte material que crean un medio reactivo heterogéneo, permitiendo transformar un sustrato en un nuevo producto químico sin exceso o gasto innecesario de reactivo, siendo fácilmente extraído del medio por simple filtración.

¹³⁸ Siu, J.; Baxendale, I. R.; Lewthwaite, R. A.; Ley, S. V. *Org. Biom. Chem.* **2005**, *3*, 3140.

Por otra parte, la oportunidad de utilizar esta aproximación empleando métodos de flujo continuo¹³⁹ ha permitido escalar eficientemente muchas reacciones químicas, así como llevar a cabo planes de ensamblaje de moléculas, especialmente en el contexto de la química farmacéutica.¹⁴⁰

II.4. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles y 4-aminopirazolpirimidinas. Resultados y discusión.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, en la estancia llevada a cabo en los laboratorios del Profesor Ley (ITC, “Innovative Technology Centre”) nos propusimos abordar la síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles y 4-aminopirazolpirimidinas, combinando las ventajas ofrecidas por la Química con microondas en el proceso de síntesis y la Química de reactivos soportados sobre polímeros en el proceso de purificación.¹⁴¹

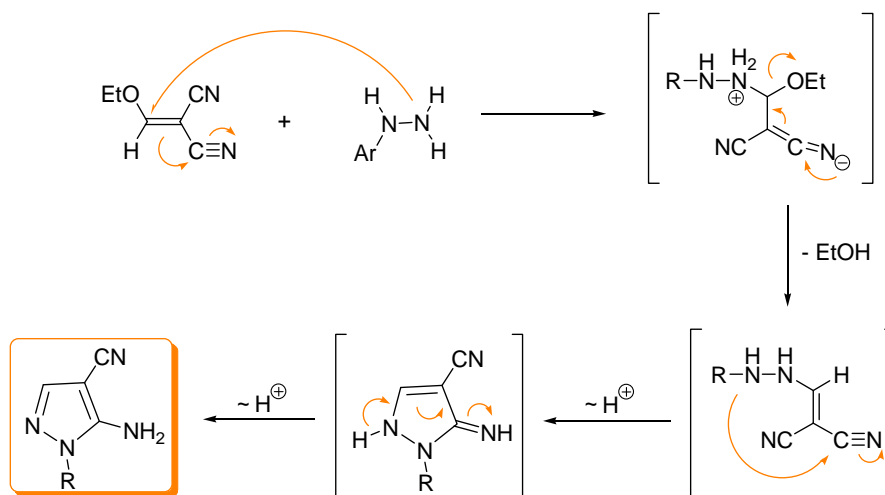
II.4.1. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles.

Es posible obtener pirazoles regiopuros con gran variedad de sustituyentes a partir de sustancias químicas sencillas tales como hidracinas y etoximetilmalononitrilo. La reacción general de síntesis de estos compuestos implica el ataque nucleofílico de hidracinas *N*-sustituidas al etoximetilmalononitrilo seguido por el cierre del anillo (Esquema 73).

¹³⁹ Hodge, P. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8542.

¹⁴⁰ (a) Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 573. (b) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Myers, R. M. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, ed. Taylor & Triggler, Drug Discovery Technologies, Elsevier, Oxford, vol. 3, **2006**, 791-839.

¹⁴¹ Smith, C. J.; Iglesias-Sigüenza, F. J.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2758.



Esquema 73

En este trabajo se ha investigado la posibilidad de llevar a cabo la reacción aplicando el método de flujo continuo o la aplicación focalizada de radiación microondas. Para facilitar esta síntesis, durante mi estancia en el “Innovative Technology Centre” del Departamento de Química de la Universidad de Cambridge, desarrollamos un novedoso método de flujo asociado a microondas que permite llevar a cabo reacciones a gran escala y cuya combinación con técnicas de reactivos soportados permite el aislamiento de los productos puros con altos rendimientos sin necesidad de cromatografía.

El aparato de microondas con flujo consiste en un tubo de un polímero fluorado que rodea a un núcleo central de teflón ajustado con el típico tapón empleado habitualmente para los recipientes de las reacciones en microondas (Figura 44A). En esta investigación se ha empleado un tubo de 11.5 m de longitud y 0.4 mm de grosor, permitiendo un volumen interno en la cavidad del microondas de 1.45 mL (Figura 44B).

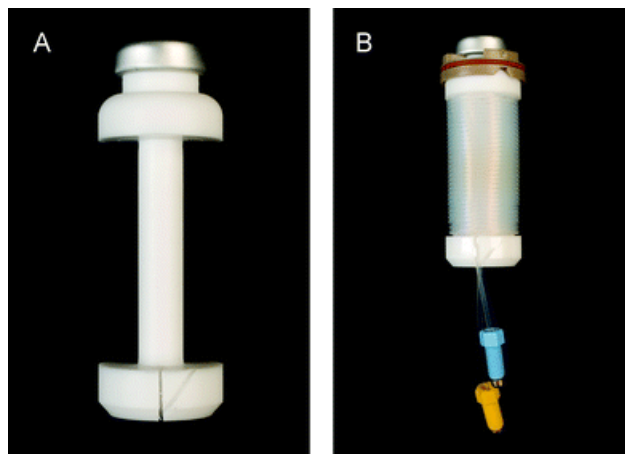


Figura 44 A. Núcleo de teflón. B. Bovina de flujo.

Este tubo ofrece gran versatilidad operacional ya que permite modificar su longitud y/o volumen en función de la necesidad o de la peligrosidad de la reacción, y también acceder a nuevas configuraciones; por ejemplo ajustar distintas longitudes de tubos para proveer reactores con volúmenes internos variables o ajustar varios tubos para alojar diversas reacciones o velocidades de flujo dentro del mismo aparato de microondas (Figura 45).



Figura 45

Para conducir la disolución de los reactivos hacia el reactor microondas a través de los mencionados tubos se han empleado una o más bombas de HPLC.

Finalmente, la purificación de la mezcla de reacción se ha realizado mediante el tránsito del flujo existente hacia unas columnas con reactivos soportados. Estas unidades de limpieza varían en función de los grupos funcionales de la molécula, de manera que permitan la retención del producto/subproducto de la reacción.

El sistema global se refleja en la Figura 46.

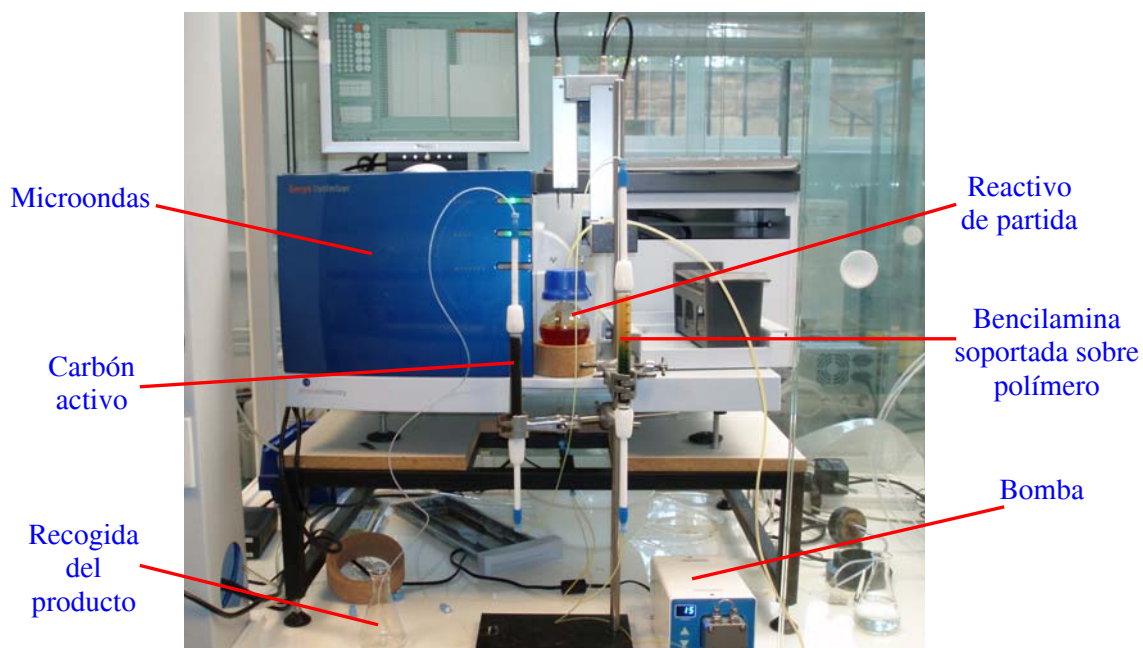
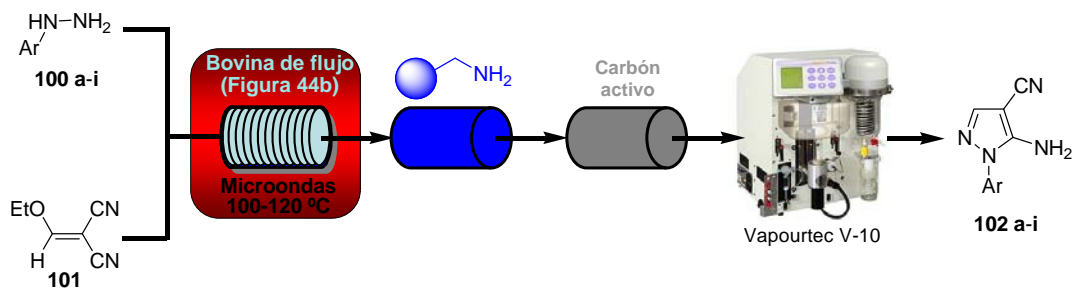


Figura 46

La síntesis *via* flujo de los 5-amino-4-cianopirazoles **102a-i** (Esquema 74) se realizó mediante reacción de una serie de aril(alquil)-hidracinas **100a-i** con etoximetilmalononitrilo **101** en metanol, mediante el flujo de estos reactivos a través del sistema descrito anteriormente (Figura 46).¹⁴²

¹⁴² Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 784.



Esquema 74

Este proceso implica la exposición de la mezcla de reacción a la irradiación microondas (temperaturas entre 100-120 °C) durante un breve periodo de tiempo, normalmente entre 0.8 y 4.0 min (tiempo correspondiente a velocidades de flujo de 0.36-1.75 mL/min). A continuación, la corriente de flujo saliente se pasa a través de una columna con una resina de bencilamina (QuadrapureTM BZA), la cual interaccionará con el material de partida **101** que no haya reaccionado o con intermedios acíclicos. Seguidamente, dicha corriente pasa a través de otra columna rellena con carbón activo, que retirará las impurezas coloreadas o poliméricas (Figura 47).

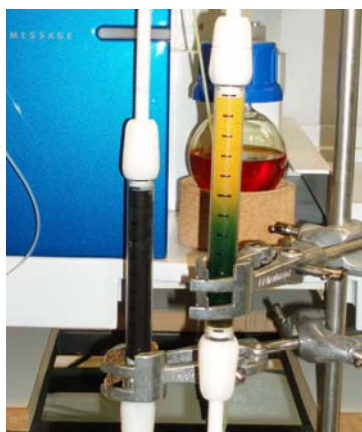
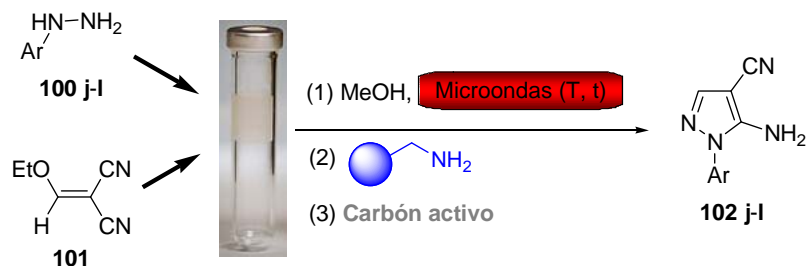


Figura 47

Este procedimiento no pudo extenderse a la síntesis de todos los 5-amino-4-cianopirazoles, puesto que los compuestos **102j-l** precipitaban en el medio de reacción, obstruyendo la bovina de flujo y generando dificultades operacionales. Por esta razón, los

pirazoles mencionados se prepararon por irradiación directa de microondas y posterior agitación con la resina de bencilamina y carbón activo (Esquema 75).



Esquema 75

Independientemente del proceso seguido, tras la recolección de la disolución final, los productos se obtuvieron por evaporación directa usando un aparato “Vapourtec V-10[®]” para muestras pequeñas o un rotavapor para volúmenes más grandes. De esta manera se obtienen los correspondientes compuestos **102a-l** con alta pureza (> 95%) y con rendimientos de buenos a excelentes (62-96%, Tabla 24).

Tabla 24. Síntesis de los 5-amino-4-cianopirazoles **102** mediante irradiación microondas.

Entrada	Ar	Rdto.	Entrada	Ar	Rdto.
1	—H	102a , 62%	7		102g , 82%
2		102b , 90%	8		102h , 62%
3		102c , 84%	9		102i , 96%
4		102d , 90%	10		102j , 88%
5		102e , 85%	11		102k , 75%
6		102f , 91%	12	—CH ₃	102l , 75%

Varios de estos productos cristalizaron en MeOH, permitiendo obtener sus correspondientes estructuras de rayos-X, las cuales se muestran en la Figuras 48 y 49.

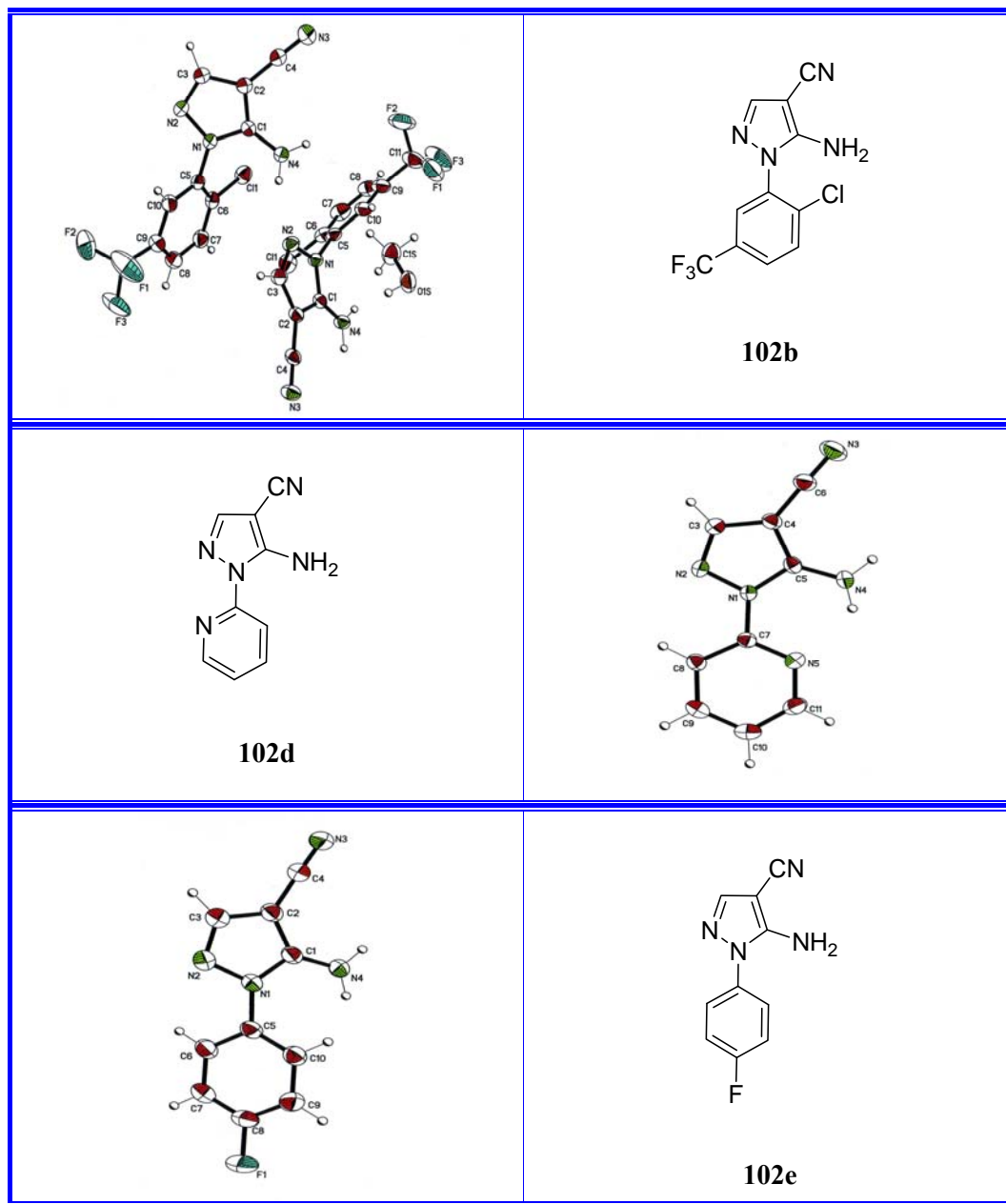


Figura 48

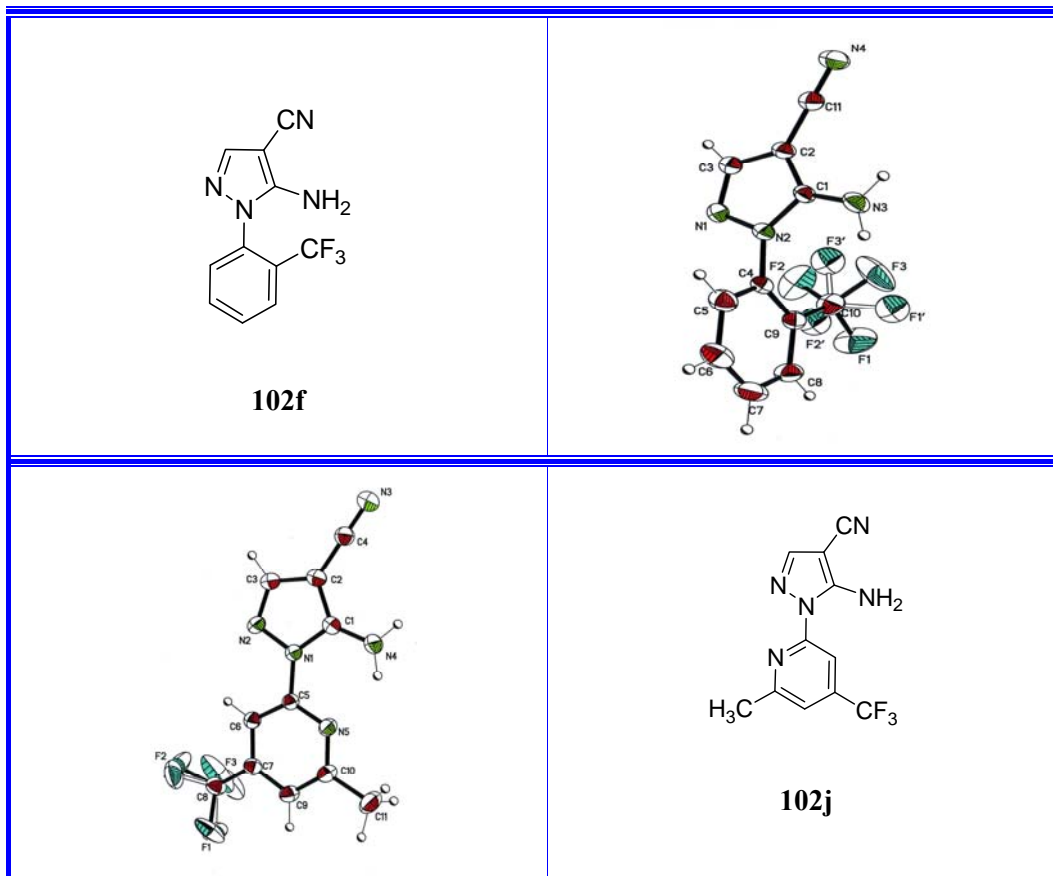


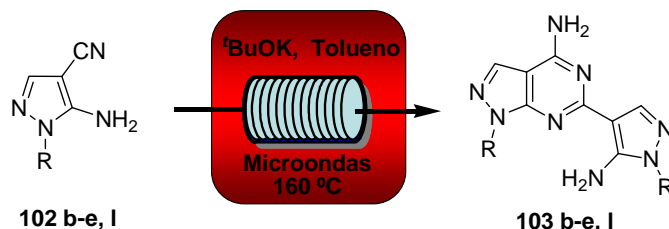
Figura 49

II.4.2. Síntesis de 4-aminopirazolpirimidinas.

Como se ha mencionado anteriormente, los 5-amino-4-cianopirazoles y las 4-aminopirazolpirimidinas representan estructuras de gran importancia en la industria agroquímica y farmacéutica. En particular, el núcleo pirazolpirimidina aparece en estructuras de compuestos que actúan como agentes antitumorales,¹⁴² inhibidores de quinasas,¹⁴³ receptores de adenosinas,¹⁴⁴ o en la enzima adenosina desaminasa (ADA).¹⁴⁵

¹⁴³ (a) Peat, A.; Garrido, D.; Boucheron, J.; Schweiker, S.; Dickerson, S.; Wilson, J.; Wang, T.; Thomson, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2127. (b) Markwalder, J.; Arnone, M.; Benfield, P.; Boisclair, M.; Burton, C.; Chang, C.; Cox, S.; Czerniak, P.; Dean, C.; Doleniak, D.; Grafstrom,

Los 5-amino-4-cianopirazoles **102b-e, I** se pueden considerar materias de partida útiles para la reacción con arilnitrilos o reacciones de dimerización para obtener 4-aminopirazolpirimidinas, mediante calentamiento a altas temperaturas bajo irradiación directa de microondas (Esquema 76).



Esquema 76

Estas reacciones se encuentran descritas en la bibliografía empleando las mismas condiciones, pero bajo calentamiento convencional, requiriéndose largos tiempos de reacción.¹⁴⁶ Recientes trabajos realizados en los laboratorios del Profesor Ley¹⁴⁷ y otros,^{145,148} sobre la formación de anillos de pirimidinas sustituidas empleando estrategias sintéticas similares han mostrado que estas reacciones pueden ser aceleradas enormemente mediante la aplicación de irradiación microondas.

Estas reacciones de dimerización se han realizado en tolueno, en presencia de cantidades subestequiométricas de ^tBuOK, lo que ha permitido obtener las pirazolpirimidinas en tiempos de reacción mucho más reducidos (0.5-3.5 horas) que cuando se realizan mediante calentamientos convencionales (20 horas a 200 °C en MeOH/NH₃).¹⁴⁶ Mediante este calentamiento por irradiación con microondas se ha conseguido obtener la colección de pirazolpirimidinas diméricas **103b-e, I** que se muestra en el Esquema 76. No todos los sustratos de partida mostraron ser igual de propensos a la dimerización bajo las condiciones ensayadas (Tabla 25), observándose

R.; Harrison, B.; Laltenbach, R.; Nugriell, D.; Rossi, K.; Sherk, S.; Sisk, L.; Stouten, P.; Trainor, G.; Worland, P.; Seitz, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5894.

¹⁴⁴ Harden, F.; Quinn, R.; Scammells, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2892.

¹⁴⁵ DaSettimo, F.; Primofiore, G.; LaMotta, C.; Taliani, S.; Simorini, F.; Marini, A.; Mugnaini, L.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Tuscano, D.; Martini, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5162.

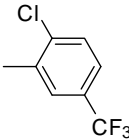
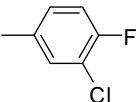
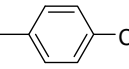
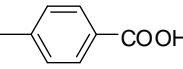

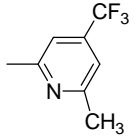

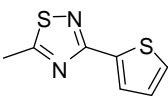
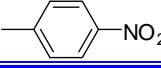
¹⁴⁶ Taylor, E. C.; Borrer, A. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4967.

¹⁴⁷ Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 483.

¹⁴⁸ Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Martínez, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2215.

rendimientos comprendidos entre 42 y 82%, así como ausencia de reactividad en algunos casos.

Tabla 25. Síntesis de 4-aminopirazolpirimidinas **103b-e, l**.

Entrada	R	Rdto.	Entrada	R	Rdto.
1		103b , 80%	6		Sin reacción
2		103c , 42%	7		Sin reacción
3		103d , 76%	8		Sin reacción
4		103e , 82%	9		Sin reacción
5		Sin reacción	10	—CH ₃	103l , 68%

Por último, cabe destacar la facilidad para escalar estas reacciones siguiendo el procedimiento descrito en este capítulo. De esta manera se ha conseguido sintetizar el 5-amino-4-ciano-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol **102e** partiendo de 250 g de producto de partida (Tabla 24, entrada 5).

II.5. Parte experimental.

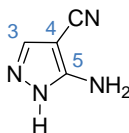
II.5.1. Síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles **102a-i**.

Procedimiento general.

Una mezcla de etoximetilenmalononitrilo **101** (374 mg, 3 mmol) y la hidracina correspondiente **100a-i** (3 mmol) en MeOH (20 mL) se bombea con una velocidad de flujo de 0.36-1.75 mL/min hacia el reactor microondas (pasando la disolución a través de una bobina de 11.5 m de longitud) alcanzándose temperaturas comprendidas entre 100 y 120 °C. Transcurrido ese tiempo la disolución resultante pasa a través de una columna (150 mm x 25 mm) de bencilamina soportada sobre polímero (3 mmol). A continuación,

la disolución pasa a través de una segunda columna con carbón activo (3 mmol). Posteriormente, el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose los productos **102a-i**.

II.5.1.1. 5-Amino-4-ciano-1H-pirazol **102a**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de hidracina monohidrato **100a** (0.15 mL, 3 mmol) e irradiando a 120 °C se obtiene **102a** como un sólido de color marrón (203 mg, 62%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102a** son los siguientes:

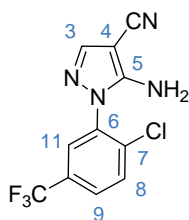
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 5.96 (2H, s, NH_2), 7.68 (1H, s, H-3), 8.36 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 73.9 (C-4), 115.7 (CN), 139.2 (C-3), 154.8 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3407m (NH_2), 3337m (NH_2), 3145m, 2945m, 2193m (CN), 1641f (C=C, C=N), 1567f (aromático), 1542f (aromático), 1518f (NH), 1496f (C=N), 1394m, 1333m, 1191m, 1031f, 932m.

EM (AR, TOF-ES) : m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_4$ (M^++1) 109.0514, observado 109.0514.

II.5.1.2. 5-Amino-4-ciano-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol **102b**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de la 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]hidracina **100b** (666.3 mg, 3 mmol) e irradiando a

100 °C se obtiene **102b** como un sólido cristalino de color amarillo (775 mg, 90%). Cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización de **102b** en MeOH. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102b** son los siguientes:

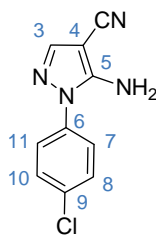
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 6.82 (2H, s, NH_2), 7.79 (1H, s, H-3), 7.92-7.95 (3H, m, H-8, H-9, H-11).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 72.3 (C-4), 115.1 (CN), 123.6 (c, $J_{\text{C,F}}=270.0$ Hz, CF_3), 128.1 (c, $J_{\text{C,F}}=3.8$ Hz, C-9), 128.2 (c, $J_{\text{C,F}}=3.8$ Hz, C-11), 129.0 (c, $J_{\text{C,F}}=93.0$ Hz, C-10), 132.1 (C-8), 135.6 (C-7), 137.0 (C-6), 142.7 (C-3), 153.3 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3323F (NH_2), 3190F (NH_2), 2220f (CN), 1636f (C=C, C=N), 1569f (anillo aromático conjugado), 1534f (Ph), 1452m (C=N), 1326f, 1267m, 1174f, 1133f, 1070f, 1036f, 957m, 901m, 832f, 738m (C-Cl).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{F}_3\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + 1$) 287.0311, encontrado 287.0320.

II.5.1.3. 5-Amino-4-ciano-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol **102c**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de hidrocloreuro de 4-clorofenilhidracina **100c** (436.2 mg, 3 mmol), añadiendo Et_3N (426 μL , 3 mmol) e irradiando a 120 °C se obtiene **102c** como un sólido de color naranja (551 mg, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102c** son los siguientes:

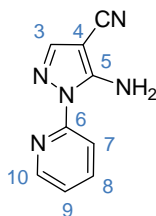
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 6.72 (2H, s, NH_2), 7.52-7.55 (4H, m, H-7, H-8, H-10, H-11), 7.78 (1H, s, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 74.0 (C-4), 115.1 (CN), 126.5 (C-7, C-11), 129.9 (C-8, C-10), 132.7 (C-6), 136.8 (C-9), 142.4 (C-3), 151.9 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3301F (NH_2), 3184F (NH_2), 2230f (CN), 1664m (C=C, C=N), 1538f (anillo aromático conjugado), 1492f (C=N), 1094f, 1037m, 950m, 829f (Ph *p*-disustituido), 747m (C-Cl).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $C_{10}H_6N_4Cl$ (M^+-1) 217.0281, observado 217.0283.

II.5.1.4. 5-Amino-4-ciano-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol 102d.



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado II.5.1 a partir de la 2-hidracinopiridina **100d** (337.8 mg, 3 mmol) e irradiando a 100 °C se obtiene **102d** como un sólido cristalino brillante de color naranja (497 mg, 90%). Cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización de **102d** en EtOH. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102d** son los siguientes:

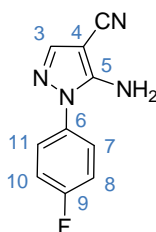
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 10.25 (1H, dd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, H-9), 10.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 10.79 (1H, s, H-3), 10.92 (1H, td, $J = 8.0, 1.8$ Hz, H-8), 11.0 (2H, s, NH_2), 11.37 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-10).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 73.7 (C-4), 113.6 (C-7), 114.8 (CN), 121.5 (C-8), 140.2 (C-9), 142.9 (C-3), 147.4 (C-10), 153.4 (C-5), 153.6 (C-6).

IR (cm^{-1}): ν 3362m (NH_2), 2539m, 2387m, 2215f (CN), 1593f, 1528s (anillo aromático conjugado), 1471f (C=N), 1449f, 781m.

EM (AR): m/z (intensidad relativa): calculado para $C_9H_6N_5$ (M^+-1) 184.0623, observado 184.0620.

II.5.1.5. 5-Amino-4-ciano-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol 102e.



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de hidrocloreuro de 4-fluorofenilhidracina **100e** (503.3 mg, 3 mmol), añadiendo Et₃N (71 μL, 3 mmol) e irradiando a 100 °C se obtiene **102e** como un sólido de color blanco (513 mg, 85%). Cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización de **102e** en MeOH. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102e** son los siguientes:

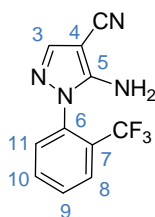
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.28 (2H, dd, *J*_{H,H}= 9.2 Hz, *J*_{H,F}= 8.4 Hz, H-8, H-10), 7.52 (2H, dd, *J*_{H,H}= 9.2 Hz, *J*_{H,F}= 4.7 Hz, H-7, H-11), 7.66 (1H, s, H-3).

¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD): δ 75.7 (C-4), 115.5 (CN), 117.9, 118.1 (C-8, C-10), 128.8, 128.9 (C-7, C-11), 135.2 (C-6), 143.4 (C-3), 153.1 (C-5), 164.3 (d, *J*_{C,F}= 246.0 Hz, C-9).

IR (cm⁻¹): ν 3615m (NH₂), 2342m, 2254f (CN), 1630m (C=C, C=N), 1442m (C=N), 1375f, 1039m, 919m, 751F (*p*-disustituido).

EM (AR, TOF-ES): *m/z* (intensidad relativa): calculado para C₁₀H₆N₄F (M⁺-1) 201.0577, observado 201.0569.

II.5.1.6. 5-Amino-4-ciano-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol **102f**.



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de la 2-(trifluorometil)fenilhidracina **100f** (563.3 mg, 3 mmol) e irradiando a 100 °C se obtiene **102f** como un sólido cristalino de color amarillo (689 mg, 91%). Cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización de **102f** en MeOH. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102f** son los siguientes:

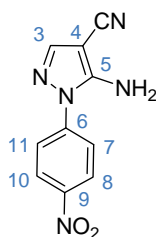
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.51 (1H, dd, *J*= 7.6, 1.0 Hz, H-11), 7.68 (1H, s, H-3), 7.77 (1H, td, *J*= 7.6, 1.2 Hz, H-10), 7.83 (1H, td, *J*= 7.6, 1.0 Hz, H-9), 7.92 (1H, dd, *J*= 7.7, 1.2 Hz, H-8).

^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD): δ 74.5 (C-4), 115.6 (CN), 124.7 (c, $J_{\text{C,F}} = 272.0$ Hz, CF_3), 129.3 (c, $J_{\text{C,F}} = 5.0$ Hz, C-8), 130.5 (c, $J_{\text{C,F}} = 31.5$ Hz, C-7), 132.6, 132.7 (C-10, C-11), 135.4 (C-9), 136.0 (C-6), 143.4 (C-3), 155.4 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3432F (NH_2), 3329F (NH_2), 3118F (C-H), 2221m (CN), 1641m (C=C, C=N), 1532f (anillo aromático conjugado), 1461F (C=N), 1317f, 1178m, 1140f, 1111m, 1036m (C-F), 777m (*o*-disustituido).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4\text{F}_3$ ($\text{M}^+ - 1$) 251.0543, observado 251.0545.

II.5.1.7. 5-Amino-4-ciano-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol 102g.



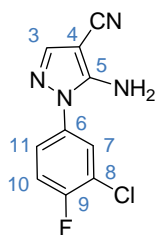
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de la 4-nitrofenilhidracina **100g** (373.3 mg, 3 mmol) e irradiando a 100 °C se obtiene **102g** como un sólido de color naranja (566 mg, 82%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102g** son los siguientes:

^1H -RMN (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.09 (2H, s, NH_2), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-7, H-11), 7.89 (1H, s, H-3), 8.30 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-8, H-10).

^{13}C -RMN (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 74.7 (C-4), 114.7 (CN), 124.5, 125.3 (C-7, C-11), 126.3, 126.7 (C-8, C-10), 143.2 (C-6), 143.4 (C-3), 146.1 (C-9), 152.4 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3448m (NH_2), 3322m (NH_2), 2230f (CN), 1648f (C=C, C=N), 1535f, 1518f (anillo aromático conjugado, C- NO_2), 1498m (C=N), 1348f, 1316m, 1176F, 946m, 855f, 747m (*p*-disustituido).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + 1$) 230.0678, observado 230.0678.

II.5.1.8. 5-Amino-4-ciano-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol 102h.

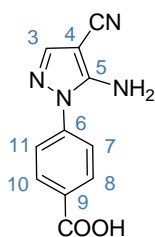
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir de 3-cloro-4-fluorofenilhidracina **100h** (481.8 mg, 3 mmol) e irradiando a 100 °C se obtiene **102h** como un sólido de color amarillo (437 mg, 62%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102h** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 6.73 (2H, s, NH_2), 7.51 (1H, dd, $J= 8.2, 4.1$ Hz, H-11), 7.55 (1H, t, $J= 8.2$ Hz, H-10), 7.73 (1H, dd, $J= 4.1, 2.5$ Hz, H-7), 7.78 (1H, s, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 73.8 (C-4), 115.1 (CN), 118.0 (d, $J_{\text{C,F}}= 22.3$ Hz, C-10), 120.6 (d, $J_{\text{C,F}}= 18.9$ Hz, C-8), 126.1 (d, $J_{\text{C,F}}= 8.0$ Hz, C-11), 127.5 (C-6), 134.8 (d, $J_{\text{C,F}}= 3.4$ Hz, C-7), 142.5 (C-3), 152.2 (C-5), 157.0 (d, $J_{\text{C,F}}= 246.0$ Hz, C-9).

IR (cm^{-1}): ν 3450F (NH_2), 3314m (NH_2), 3221m, 3134F, 2239f (CN), 1638f (C=C, C=N), 1565f (anillo aromático conjugado), 1536f (aromático), 1500f (NH), 1439f (NH), 1396m, 1265f, 1233m, 1214m, 1068m (C-N), 957m, 868f, 828f, 735f (C-Cl).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_4\text{FCl}$ (M^+-1) 235.0187, observado 235.0198.

II.5.1.9. Ácido 4-[5-amino-4-ciano-1H-pirazol-1-il]benzóico 102i.

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.1** a partir del ácido 4-hidracinofenilbenzóico **100i** (250 g, 1.64 mol) e irradiando a 100 °C se obtiene **102i** como un sólido de color amarillo (360 g, 96%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102i** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 6.97 (2H, s, NH_2), 7.58 (2H, d, $J= 8.5$ Hz, H-7, H-11), 7.81 (1H, s, H-3), 8.21 (2H, d, $J= 8.5$ Hz, H-8, H-10), 12.56 (1H, s, COOH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 74.7 (C-4), 112.7, 113.0 (C-7, C-11), 114.9 (CN), 127.9 (C-9), 129.4, 129.8 (C-8, C-10), 144.7 (C-6), 151.6 (C-3), 152.3 (C-5), 168.8 (C-9).

IR (cm^{-1}): ν 3403a (COOH, NH_2), 2215f (CN), 1701f (C=O), 1648f (C=C, C=N), 1535f, 1518f (anillo aromático conjugado, C- NO_2), 1498m (C=N), 1351f, 1172f, 861f, 749m (*p*-disustituido).

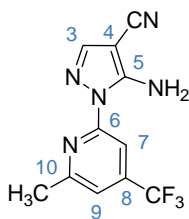
EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ 228.0647, observado 228.0659.

II.5.2. Síntesis de los 5-amino-4-cianopirazoles **102j-l**.

Procedimiento general.

Una mezcla de etoximetilmalononitrilo **101** (374 mg, 3 mmol) y la hidracina correspondiente **100j-l** (3 mmol) en MeOH (20 mL) se calienta en un reactor microondas a temperaturas comprendidas entre 100 y 120 °C. Tras enfriar, los productos **102j-l** precipitan, obteniéndose, tras filtración, como sólidos en su mayoría cristalinos.

II.5.2.1. 5-Amino-4-ciano-1-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol **102j**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.2** a partir de 1-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]hidracina **100j** (590.8 mg, 3 mmol) e irradiando a 100 °C durante 10 min precipita **102j** como un sólido cristalino de color marrón (708 mg,

88%). Cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización de **102j** en MeOH. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102j** son los siguientes:

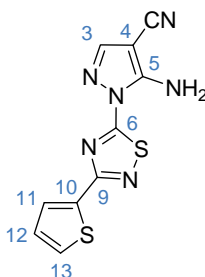
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 2.63 (3H, s, CH_3), 7.58 (1H, s, H-9), 7.81 (1H, s, H-7), 7.91 (1H, s, H-3), 8.05 (2H, s, NH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 24.0 (CH_3), 73.9 (C-4), 106.4 (c, $J_{\text{C,F}} = 4.1$ Hz, C-7), 114.5 (CN), 116.1 (c, $J_{\text{C,F}} = 3.0$ Hz, C-9), 122.9 (c, $J_{\text{C,F}} = 272.0$ Hz, CF_3), 140.2 (c, $J_{\text{C,F}} = 33.2$ Hz, C-8), 143.6 (C-3), 153.5 (C-5), 153.7 (C-10), 160.0 (C-6).

IR (cm^{-1}): ν 3405f (NH_2), 3290f (NH_2), 2221f (CN), 1630f (C=C, C=N), 1584m, 1561m (anillo aromático conjugado), 1462f (C=N), 1400m, 1335m, 1139f, 836f, 760f (*m*-disustituído).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{F}_3$ 268.0810, observado 268.0802.

II.5.2.2. 5-Amino-4-ciano-1-[3-(tiofen-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1H-pirazol **102k**.



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.2** a partir de 5-hidracino-3-(2-tiofenil)-1,2,4-tiadiazol **100k** (741.0 mg, 3 mmol) e irradiando a 100 °C durante 10 min precipita **102k** como un sólido de color blanco (614 mg, 75%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102k** son los siguientes:

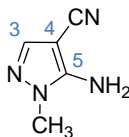
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.20 (1H, dd, $J = 3.8, 0.9$ Hz, H-12), 7.77 (1H, dd, $J = 3.8, 0.9$ Hz, H-11), 8.09 (1H, s, H-3), 8.15 (1H, dd, $J = 3.8, 0.9$ Hz, H-13).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 73.5 (C-4), 113.9 (CN), 128.6 (C-12), 130.9 (C-11), 131.3 (C-13), 135.4 (C-10), 147.1 (C-3), 151.9 (C-5), 165.5 (C-9), 178.1 (C-6).

IR (cm^{-1}): ν 3387m (NH_2), 3285m (NH_2), 2221f (CN), 1621f (C=C, C=N), 1575f, 1520f (anillo aromático conjugado), 1470f (C=N), 1428f, 1374f, 1293m, 1070m (C-N), 928m, 877m, 854m, 722m.

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $C_{10}H_5N_6S_2$ ($M^+ - 1$) 273.0017, observado 273.0011.

II.5.2.3. 5-Amino-4-ciano-1-metil-1H-pirazol 102l.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.2** a partir de 1-metilhidracina **100l** (162 μ L, 3 mmol) e irradiando a 120 °C durante 5 min precipita **102l** como un sólido de color amarillo (275 mg, 75%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **102l** son los siguientes:

1H -RMN (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 3.50 (3H, s, CH_3), 6.48 (2H, s, NH_2), 7.48 (1H, s, H-3).

^{13}C -RMN (100 MHz, d^6 -DMSO): δ 32.9 (CH_3), 72.6 (C-4), 115.6 (CN), 140.2 (C-3), 151.8 (C-5).

IR (cm^{-1}): ν 3390m (NH_2), 3150m (NH_2), 2207m (CN), 1660m (C=C, C=N), 1579m (aromático), 1542m (aromático), 1454F (C=N), 1199m, 1033F, 972m.

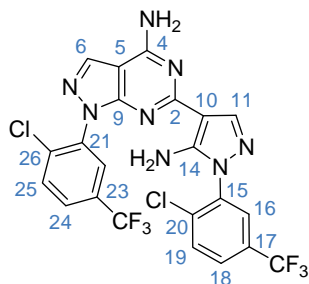
EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $C_5H_6N_4Na$ ($M^+ + Na$) 145.0490, observado 145.0488.

II.5.3. Síntesis de las 4-aminopirazolpirimidinas diméricas 103b-e, l.

Procedimiento general.

Una mezcla del pirazol correspondiente **102b-e, l** (3 mmol) y t BuOK (67.3 mg, 0.6 mmol) en tolueno (1.5 mL) se calienta en el reactor microondas a 160 °C durante tiempos comprendidos entre 0.5 y 3.5 horas. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y se añade DMF. La mezcla resultante se hace pasar a través de una columna con ácido sulfónico soportado (AmberlystTM 15), quedando el producto retenido como su sal correspondiente, lavando seguidamente con DMF. Finalmente, se hace pasar una mezcla de Et_3N -DMF, obteniéndose los productos **103b-e, l** como sólidos puros tras la evaporación del disolvente.

II.5.3.1. 4-Amino-6-[5-amino-1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina 103b.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.3** a partir de 5-amino-4-ciano-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol **102b** (860.7 mg, 3 mmol) e irradiando durante 45 min precipita **103b** como un sólido de color amarillo (714 mg, 80%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **103b** son los siguientes:

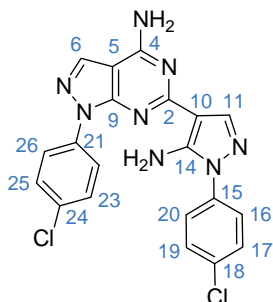
¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 5.99 (2H, s, NH₂), 6.40 (2H, s, NH₂), 7.83 (5H, m, H-16, H-18, H-19, H-22, H-24), 7.86-7.94 (2H, m, H-11, H-25), 8.20 (1H, s, H-6).

¹³C-RMN (100 MHz, CD₃CN): δ 97.8 (C-5), 101.6 (C-10), 123.4 (c, $J_{C,F}$ = 271.0 Hz, CF₃), 123.5 (c, $J_{C,F}$ = 271.0 Hz, CF₃), 126.6 (c, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, C-18 ó C-24), 126.7 (c, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, C-24 ó C-18), 127.4 (c, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, C-16 ó C-22), 127.6 (c, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, C-22 ó C-16), 129.4 (c, $J_{C,F}$ = 33.5 Hz, C-17 ó C-23), 129.9 (c, $J_{C,F}$ = 33.5 Hz, C-23 ó C-17), 131.6 (C-25), 131.7 (C-19), 134.5 (C-6), 135.5 (d, $J_{C,F}$ = 1.2 Hz, C-15), 136.3 (C-26), 136.5 (C-20), 136.9 (d, $J_{C,F}$ = 1.3 Hz, C-21), 141.0 (C-11), 149.3 (C-2), 156.0 (C-14), 157.9 (C-9), 160.6 (C-4).

IR (cm⁻¹): ν 3313F (NH₂), 2221F (C=N), 1614m (C=C, C=N), 1548f (anillo aromático conjugado), 1437m (C=N), 1327f, 1171f, 1125f, 1070f, 1032m, 956f, 915m, 829m, 796m, 721m (C-Cl).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para C₂₂H₁₂N₈F₆Cl₂Na (M⁺+Na) 595.0364, observado 595.0385.

II.5.3.2. 4-Amino-6-[5-amino-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(4-clorofenil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina 103c.



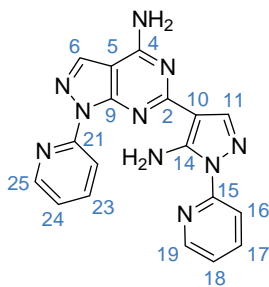
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.3** a partir de 5-amino-4-ciano-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol **102c** (759.3 mg, 3 mmol) e irradiando durante 45 min precipita **103c** como un sólido de color blanco (551 mg, 42%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **103c** son los siguientes:

¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 6.76 (2H, s, NH₂), 7.38 (4H, dd, J = 8.6, 7.5 Hz, H-17, H-19, H-23, H-25), 7.61 (1H, d, J = 4.9), 7.63 (1H, d, J = 4.0 Hz), (H-16, H-20 ó H-22, H-26), 7.80 (2H, s, NH₂), 8.04 (1H, s, H-11), 8.21 (1H, d, J = 4.9), 8.23 (1H, d, J = 4.0 Hz), (H-22, H-26 ó H-16, H-20), 8.29 (1H, s, H-6).

¹³C-RMN (100 MHz, d⁶-DMSO): δ 99.1 (C-5), 102.9 (C-10), 116.1 (C-17, C-19, C-23, C-25), 122.9 (C-22, C-26), 125.8 (C-16, C-20), 135.1 (C-6), 135.7 (C-21), 136.4 (C-15), 140.9 (C-11), 148.1 (C-2), 154.3 (C-14), 157.9 (C-9), 160.0 (C-24), 160.7 (C-4), 161.2 (C-18).

IR (cm⁻¹): ν 3478F, 3159F (NH₂), 2173F (C=N), 1650m (C=C, C=N), 1561f (anillo aromático conjugado), 1511f (aromático), 1452f (C=N), 1209f, 1154f, 828f, 791f (*p*-disustituido).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para C₂₀H₁₅N₈Cl₂ (M⁺+1) 438.2848, observado 438.2841.

II.5.3.3. 4-Amino-6-[5-amino-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina 103d.

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.3** a partir de 5-amino-4-ciano-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol **102d** (336.8 mg, 3 mmol) e irradiando durante 45 min precipita **103d** como un sólido de color marrón (448 mg, 76%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **103d** son los siguientes:

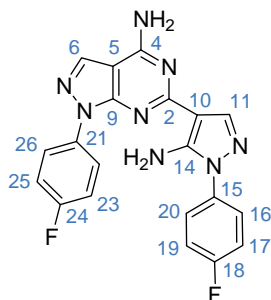
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.31 (1H, td, J = 5.5, 1.1 Hz, H-17), 7.38 (1H, td, J = 4.9, 1.6 Hz, H-23), 7.77 (2H, s, NH₂), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-16 ó H-22), 7.98-8.01 (2H, m, H-18 ó H-24, H-22 ó H-16), 8.02-8.08 (2H, m, H-24 ó H-18, H-11), 8.30 (1H, s, H-6), 8.39 (2H, s, NH₂), 8.49 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-19 ó H-25), 8.66 (1H, d, J = 4.7 Hz, H-25 ó H-19).

¹³C-RMN (100 MHz, d⁶-DMSO): δ 99.2 (C-5), 102.0 (C-10), 113.4, 115.7 120.8, 122.0 (Py), 135.7 (C-6), 139.3 (C-11), 139.9, 141.5 (Py), 143.1 (C-2), 147.5 (C-19 ó C-25), 149.1 (C-25 ó C-19), 150.2 (C-15 ó C-21), 152.0 (C-21 ó C-15), 154.4 (C-14), 158.3 (C-9), 160.6 (C-4).

IR (cm⁻¹): ν 3394F (NH₂), 3298F (NH₂), 2171F (C=N), 1592f, 1551f (anillo aromático conjugado), 1440f (C=N), 1337f, 1299m, 1282m, 1216F, 1146F, 911m, 775f, 727f.

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para C₁₈H₁₄N₁₀Na (M⁺+Na) 393.1301, observado 393.1288.

II.5.3.4. 4-Amino-6-[5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina **103e**.



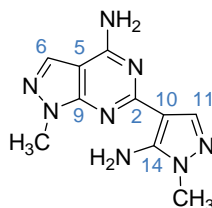
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.3** a partir de 5-amino-4-ciano-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol **102e** (604.8 mg, 3 mmol) e irradiando durante 45 min precipita **103e** como un sólido de color blanco (498 mg, 82%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **103e** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 6.78 (2H, s, NH_2), 7.37 (4H, 2d, $J = 8.7$, 7.6 Hz, H-17, H-19, H-23, H-25), 7.64 (2H, 2d, $J = 4.9$, 3.9 Hz, H-16, H-20 ó H-22, H-26), 7.88 (2H, s, NH_2), 8.03 (1H, s, H-11), 8.25 (2H, 2d, $J = 4.9$, 3.9 Hz, H-22, H-26 ó H-16, H-20), 8.27 (1H, s, H-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 98.9 (C-5), 102.7 (C-10), 116.2 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz, C-17, C-19 ó C-23, C-25), 116.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz, C-23, C-25 ó C-17, C-19), 122.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 8.7$ Hz, C-22, C-26), 126.0 (d, $J_{\text{C,F}} = 8.7$ Hz, C-16, C-20), 134.8 (C-6), 135.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 2.7$ Hz, C-21), 136.1 (d, $J_{\text{C,F}} = 2.0$ Hz, C-15), 140.7 (C-11), 148.3 (C-2), 154.4 (C-14), 158.2 (C-9), 159.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 248.0$ Hz, C-24), 160.5 (C-4), 161.1 (d, $J_{\text{C,F}} = 248$ Hz, C-18).

IR (cm^{-1}): ν 3485F, 3166F (NH_2), 2171F (C=N), 1651m (C=C, C=N), 1559f (anillo aromático conjugado), 1509f (aromático), 1453f (C=N), 1334f, 1215f, 1153f, 917m, 825f, 790f (*p*-disustituido).

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_8\text{F}_2$ ($\text{M}^+ + 1$) 405.1388, observado 405.1392.

II.5.3.5. 4-Amino-6-[5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina 103I.

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.5.3** a partir de 5-amino-4-ciano-1-metil-1H-pirazol **102I** (435 mg, 3 mmol) e irradiando durante 40 min precipita **103I** como un sólido de color amarillo (498 mg, 68%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **103I** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 3.82 (3H, s, CH_3), 3.91 (3H, s, CH_3), 7.01 (2H, s, NH_2), 7.56 (2H, s, NH_2), 7.71 (1H, s, H-11), 7.92 (1H, s, H-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 34.3 (CH_3), 44.7 (CH_3), 99.1 (C-10), 100.5 (C-5), 134.2 (C-6), 135.0 (C-11), 145.1 (C-2), 157.1 (C-14), 159.5 (C-9), 162.3 (C-4).

IR (cm^{-1}): ν 3365F (NH_2), 3294F (NH_2), 2183F (C=N), 1439f (C=N), 1337f, 1295m, 1221F, 1151f.

EM (AR, TOF-ES): m/z (intensidad relativa): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+\text{+Na}$) 267.1185, observado 267.1193.

II.6. Conclusiones/Conclusions.

1. Se describe un práctico y económico método de aplicación de microondas bajo flujo. Este novedoso procedimiento permite obtener los productos deseados evitando su purificación mediante cromatografía en columna, así como escalar fácilmente las reacciones. De esta manera, este sistema de flujo ha permitido el aislamiento de diversos pirazoles sustituidos con excelente pureza (> 95%) sin necesidad de tradicionales “work-up” o procedimientos de purificación, como la cromatografía.
 2. Se ha desarrollado y optimizado un procedimiento para la síntesis de 5-amino-4-cianopirazoles, así como para acceder a las 4-aminopirazolpirimidinas diméricas derivadas de los anteriores, las cuales constituyen productos de potencial utilidad.
-
1. A low-cost, practical approach to flow microwave chemistry has been developed. This novel flow microwave device renders pyrazoles synthesis easily scalable by simply including larger purification columns or by column-switching. This flow system also allows isolation of a range of substituted pyrazoles in excellent purity (> 95%) without the requirement for any traditional work-up or purification procedures, especially chromatography.
 2. A new process for the synthesis of 5-amine-4-cyanopyrazoles has been developed and optimized. The products of this flow process can in turn be dimerised under batch-mode microwave conditions to access potentially useful 4-aminopyrazolopyrimidines.

APÉNDICES.

*ABREVIATURAS, MÉTODOS GENERALES
Y MATERIAS PRIMAS*

APÉNDICE I. Abreviaturas.

AcO: Acetato.

Ar: Aromático.

BINAP: 2-(Difenilfosfino)-1-(2-(difenilfosfino)-naftalen-1-il)naftaleno.

BINOL: 1,1'-Bi-2-naftol.

BOX: Isopropilidenbisoxazolina.

Cat.: Catalizador.

CNHs: Carbenos *N*-heterocíclicos.

COD: Ciclooctadieno.

Cy: Ciclohexilo.

DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano.

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

DCE: 1,2-Dicloroetano.

DIPEA: *N,N*-di-*iso*-propiletilamina.

DMAE: Dimetoxiaminoetanol.

DMF: *N,N*-dimetilformamida.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

DuPhos: (2*R*,5*R*)-2,5-Dimetil-1-[2-(2*R*,5*R*)-(2,5-dimetilfosfolan)]-1-fenilfosfolano.

E: Electrónimo.

ee: Exceso enantiomérico.

EM (AR): Espectrometría de masas (Alta resolución).

EM (AS): Espectrometría de masas (Electrospray).

EM (EI): Espectrometría de masas (Impacto electrónico).

EM (CI): Espectrometría de masas (Ionización química).

EM (FAB): Espectrometría de masas (Bombardeo con átomos rápidos).

Eq.: Equivalentes.

FAP: Bis-ferrocenilamida fosfina.

GEA: Grupo electroatrayente.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

HPLC: Cromatografía de líquidos de alta resolución.

Impy: Imidazo[1,5-*a*]piridinio.

IR: Espectroscopía infrarroja.

KHMDS: Hexametildisilazida potásica.

LDA: Di-*iso*-propil amiduro de litio.

LTMP: Tetrametilpiperidina de litio.
LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
MCPBA: Ácido *m*-cloroperbenzoico.
Ms: Mesilo.
MW: Microondas.
NBS: *N*-bromosuccinimida.
Nu: Nucleófilo.
P.f.: Punto de fusión.
Ph: Fenilo
PTSA: Ácido *p*-toluensulfónico.
Py: Piridina.
QUINAP: 1-(2-(Difenilfosfino)naftalen-1-il)isoquinolina.
QUINOX: *N*-óxido de 1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolinio.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
SALEN: *N,N'*-Etilenbis(salicilimina).
t.a.: Temperatura ambiente.
TBAI: Yoduro de tetrabutilamonio.
TMEDA: Tetrametiletilendiamina.
TMSCN: Cianuro de trimetilsililo.
TfO: Triflato.
TFAA: Ácido trifluoroacético.
THF: Tetrahidrofurano.
T_r: Tiempo de retención.

APÉNDICE II. Métodos generales.

Las evaporaciones de disolventes se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte se ha utilizado N₂ comercial calidad “U” y Ar comercial calidad “N-48”.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ de 0.25 mm de espesor. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por revelado con revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10%), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), revelador de KMnO₄ (10 g de KMnO₄, 66 g de K₂CO₃, 17 mL de AcOH, 1 L de H₂O) y revelador de ninhidrina (0.1% en EtOH al 96%).

Las purificaciones de los compuestos obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

✚ Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.063-0.0200 mm, 0.040-0.063 mm) o alúmina neutra (0.2-0.063 mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.

✚ Cromatografía en placas semipreparativas empleando cromatoplasmas de vidrio prefabricadas de gel de sílice de un espesor de 0.25 mm (*Panreac DC-Fertigplatten SIL G-25 UV254*).

✚ Cristalizaciones, a partir de los disolventes adecuados.

Los compuestos sintetizados descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de ¹H-RMN y en algunos casos por los de ¹³C-RMN.

La determinación de las relaciones enantioméricas se ha llevado a cabo mediante separación cromatográfica por HPLC, empleando columnas con la fase estacionaria quiral

(Daicel Chiralpak OB, AS, AD) adecuada en cada caso y mezclas de hexano e *iso*-propanol como fase móvil. HPLC Waters 2695 con detector Waters 2996 (*Photodiode Array*).

Los puntos de fusión (P.f.) se han medido empleando un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 341 MC* o *Jasco P-2000*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda=589$ nm) y celda de 1 dm de longitud.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz), *Advance AV 300* (300 MHz), *Bruker DPX 400* (400 MHz), *Bruker AMX 500* (500 MHz) y *Advance AV 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial), C_6D_6 (secado sobre Na), acetona- d_6 (comercial), CD_3OD (comercial) y DMSO-d_6 (secado sobre tamiz molecular de 4 Å). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D (COSY) y heteronuclear (HETCOR). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete de doblete), dt (doble triplete), h (heptete) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) se han registrado a 75, 100 ó 125 MHz en espectrómetros *Bruker AMX 300*, *Advance AV 300*, *Bruker DPX 400*, *Bruker AMX 500* y *Advance AV 500*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN.

Los espectros de IR se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomen MB-120* y se procesaron mediante el programa *Spectra Calc Collect Arithmetic C2.12*, *Galactic Industries Corp.* (1988). Los datos de IR se han utilizado como complemento a la caracterización de algunos compuestos y se presentan indicando los números de onda que corresponden a máximos de absorción, junto a las intensidades relativas de las bandas según las siguientes abreviaturas: a (ancha), d (débil), m (media), f (fuerte) y F (muy fuerte).

Los análisis elementales se han realizado en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja-CSIC (Sevilla) con un analizador modelo *Leco CHNS-932*.

Los experimentos de difracción de rayos-X de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos-X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) por el Dr. Eleuterio Álvarez, usando un difractómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* (radiación MoK_α , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), así como en el Servicio de Difracción de rayos-X del Departamento de Química de la Universidad de Cambridge por el Dr. Jonathan Burley, empleando un difractómetro *Stoe Stadi-P* (radiación CuK_α) con detector *PSD*.

Los espectros de masas (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280 °C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250 °C, según las experiencias realizadas en cada uno de los equipos, que fueron las siguientes:

Equipo *Kratos MS 80 RFA*:

✚ Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 e.V.; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

✚ “Fast Atom Bombardment” (FAB). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1 μA , 2×10^{-4} mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 ó 10 s/dec., respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobenílico. Como agente de ionización se usó NaI.

✚ Ionización química (CI) a 150 eV, usando como gas reactivo *iso*-butano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μA , voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

Equipo *Micromass AutoSpecQ*:

✚ Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 300 μA ; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.

✚ FAB-LSIMS (FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2 μ A) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV, 2×10^{-4} mbar. Resolución 10000 (definición del 5% de valle). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

✚ Ionización química (CI) a 150 eV, usando como gas reactivo metano o *iso*-butano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, voltaje acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

En los datos de los espectros de baja resolución, se indican los valores de la relación masa/carga (m/z) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso. En los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular, con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

Las reacciones realizadas mediante irradiación microondas se han llevado a cabo en el Innovative Technology Centre (ITC) del Departamento de Química de la Universidad de Cambridge, empleando sintetizadores microondas modelos *Emrys Optimizer* y *Biotage Initiator*.

APÉNDICE III. Materias primas.**III.1. Productos comerciales.**

Se han empleado los siguientes reactivos:

Acetaldehído (*Aldrich*)
Acetofenona (*Aldrich*)
Ácido bromhídrico (*Aldrich*)
Ácido clorhídrico (*Panreac*)
Ácido *m*-cloroperbenzoico (*Acros*)
Ácido fòrmico (*Aldrich*)
Ácido fosfomolibdico (*Aldrich*)
Ácido 4-hidracinofenilbenzoico (*Aldrich*)
Ácido perclòrico (*Aldrich*)
Ácido sulfúrico (*Panreac*)
Acrilato de *terc*-butilo (*Aldrich*)
Acrilato de *iso*-propilo (*ABCR*)
Acrilato de metilo (*Aldrich*)
Anhídrido acético (*Aldrich*)
Bencilamina soportada (*Aldrich*)
Benzaldehído (*Aldrich*)
Benzoimidazol (*Aldrich*)
Bicarbonato sòdico (*Panreac*)
Borano dimetilsulfuro (*Acros*)
Borato de trimetilo (*Aldrich*)
Borohidruro sòdico (*Aldrich*)
4-Bromobenzaldehído (*Aldrich*)
Bromuro de tetrabutilamonio (*Aldrich*)
Butil litio (*Aldrich*)
Terc-butòxido potásico (*Aldrich*)
Carbón activo (*Aldrich*)
Carbonato de cesio (*Panreac*)
Carbonato potásico (*Panreac*)
Carbonato sòdico (*Panreac*)
Celita (*Merck*)

Cianuro de bromo (*Aldrich*)
1,5-Ciclooctadieno (*Aldrich*)
4-Clorobenzaldehído (*Aldrich*)
3-Cloro-4-fluorofenilhidracina (*Aldrich*)
1-Cloroisoquinolina (*Aldrich*)
Cloruro de acetilo (*Aldrich*)
Cloruro de mesilo (*Aldrich*)
Cloruro sulfurilo (*Aldrich*)
Cloruro amónico (*Panreac*)
Cloruro sódico (*Panreac*)
Cloruro de zinc (*Aldrich*)
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (*Aldrich*)
Dicloroetano (*Aldrich*)
Difenilsilano (*Aldrich*)
Di-*iso*-propilamidruro de litio (*Aldrich*)
Di-*iso*-propiletilamina (*Aldrich*)
N,N-di-*iso*-propiletilamina (*Aldrich*)
2,4-Dinitrofenilhidracina (*Acros*)
Disulfuro de bencilo (*Aldrich*)
Disulfuro de ciclohexilo (*Aldrich*)
Etoximetilenmalononitrilo (*Aldrich*)
Fenantridina (*Aldrich*)
Fenilhidracina (*Aldrich*)
N-fenilmaleimida (*Aldrich*)
N-metilanilina (*Acros*)
4-Fluorobenzaldehído (*Aldrich*)
Formiato de metilo (*Aldrich*)
Formiato sódico (*Aldrich*)
Fumarato de dietilo (*Aldrich*)
Hexafluoroantimoniato de plata (*Acros*)
Hexametildisililazida potásica (*Aldrich*)
Hidracina monohidratada (*Aldrich*)
2-Hidracinopiridina (*Acros*)
5-Hidracino-3-(2-tienil)-1,2,4-tiadiazol (*Aldrich*)
Hidrocloruro de 4-clorofenilhidracina (*Aldrich*)

Hidrocloruro del éster metílico de la glicina (*Fluka*)
Hidrocloruro de 4-fluorofenilhidracina (*Aldrich*)
Hidróxido de sodio (*Panreac*)
Hidruro de aluminio y litio (*Aldrich*)
Hidruro sódico (*Aldrich*)
Ioduro de *iso*-propilo (*Aldrich*)
Imidazol (*Aldrich*)
Isovaleraldehído (*Aldrich*)
Malonato de dimetilo (*Aldrich*)
2-Metilbenzaldehído (*Aldrich*)
Metilhidracina (*Aldrich*)
1-[6-Metil-4-(trifluorometil)-2-piridinil]hidracina (*Aldrich*)
4-Metoxibenzaldehído (*Aldrich*)
4-Metoxifenilhidracina (*Acros*)
2-Metoxinaftaleno (*Aldrich*)
2-Naftaldehído (*Acros*)
Nitrito de *terc*-butilo (*Aldrich*)
Nitrito sódico (*Panreac*)
4-Nitrofenilhidracina (*Aldrich*)
Oxicloruro de fósforo (*Aldrich*)
Óxido de plata (*Acros*)
Paraformaldehído (*Aldrich*)
Pentafluorofenilhidracina (*Acros*)
Permanganato potásico (*Panreac*)
2-Picolina (*Acros*)
Piridina (*SDS*)
Pirrolidina (*Aldrich*)
Quinolina (*Aldrich*)
Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)
Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)
Tamiz molecular (*Aldrich*)
Tetrabromuro de carbono (*Aldrich*)
Tetrafluoroborato de trietiloxonio (*Aldrich*)
Tetrakis-trifenilfosfina de paladio(0) (*Strem*)
Tetrametilpiperidina (*Aldrich*)

o-Tolualdehído (*Aldrich*)
1,2,4-Triazol (*Aldrich*)
Tribromuro de fósforo (*Aldrich*)
Tricloruro de rodio (*Johnson Matthey*)
Tricloruro de titanio (*Panreac*)
Trietilamina (*SDS*)
Trietilortoformiato (*Aldrich*)
Trifenilfosfina (*Aldrich*)
Trifluoruro de boro eterato (*Fluka*)
2-(Trifluorometil)fenilhidracina (*Aldrich*)

III.2. Disolventes.

✚ De calidad puro para análisis:

Acetato de etilo (*SDS*)
Diclorometano (*SDS*)
Dimetilformamida (*SDS*)
Éter etílico (*SDS*)
Hexano (*Merck*)
Metanol (*SDS*)
Tetrahidrofurano (*SDS*)
Tolueno (*SDS*)

✚ Adquiridos secos sobre tamiz molecular.

Diclorometano ($H_2O < 0.005 \%$, *Fluka*)
Tolueno ($H_2O < 0.005 \%$, *Fluka*)
DMF ($H_2O < 0.01 \%$, *Fluka*)

✚ Secados según los siguientes procedimientos:

1,4-Dioxano: se ha usado tras tratamiento con sodio y posterior destilación sobre éste, bajo atmósfera de argón.

Éter y THF: conservados, bajo argón, sobre tamiz molecular activado con microondas.