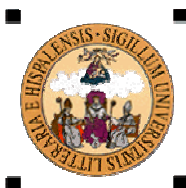




**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS**



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

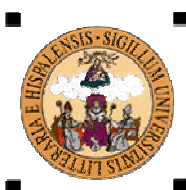
**HIDRACINAS ENANTIOPURAS COMO PRECURSORES DE LIGANDOS
NITROGENADOS Y CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS. DISEÑO, SÍNTESIS Y
APLICACIONES**

Memoria presentada por el Licenciado
Manuel Alcarazo Velasco para optar al
grado de Doctor en Química

Sevilla, Junio 2005



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS**



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

VºBº El Director de la Tesis

VºBº La Directora de la Tesis

Fdo. Dr. José M. Lassaletta Simon
Científico Titular del C.S.I.C. Instituto
de Investigaciones Químicas

Fdo. Dra. Rosario Fernández Fernández
Profesora Titular del Departamento de
Química Orgánica de la Universidad de
Sevilla

Agradecimientos

- Quiero expresar en primer lugar mi agradecimiento a mis directores de Tesis, el Dr. José María Lassaletta y la Dra. Rosario Fernández por su continuo apoyo, y sobre todo por dirigir esta Tesis actuando no sólo como directores sino como compañeros, consensuando razonadamente el camino a seguir durante la realización de la misma, y permitiéndome poner en práctica mis iniciativas.

- Mi agradecimiento debe ir también a la Dra. Lena Ruiz de la Universidad Nacional Autónoma de México, al Dr. Karl A. Jørgensen de la Universidad de Aarhus y al Prof. John M. Brown de la Universidad de Oxford por darme la oportunidad de realizar estancias breves en sus laboratorios durante el período de desarrollo de esta Tesis.

- De la misma forma quiero agradecer a todos los investigadores del IIQ y de la Universidad de Sevilla que de una u otra forma me han ayudado en la realización de este trabajo, entre ellos, Ernesto Carmona, Juan Cámpora, Pilar Palma, Luís Sánchez, Eleuterio Álvarez, Antonio Pizzano y Rafael Rodríguez.

- También debo recordar ahora a las Dras. Eloísa Martín y Elena Díez quienes me enseñaron a trabajar en el laboratorio cuando aún estudiaba la licenciatura y agradecer la ayuda de los que fueron mis compañeros de laboratorio cuando era un recién llegado al IIQ, el Dr. Víctor Guerrero y la Dra. Cristina Araújo.

- Mi agradecimiento de corazón a mis compañeros de laboratorio Enrique, Inma, Santo, M^a del Mar, Patricia, Steve, Emma, Christophe y especialmente a mis dos compañeros de mesa y campana extractora, Antonio y Abel, junto con Belén, por la compañía, tertulias, discusiones filosóficas y buenos momentos en general que, cada uno según vuestro “estilo particular”, me habéis hecho pasar durante estos casi cuatro años. Tampoco puedo olvidar al resto de mis compañeros de otros laboratorios, “las niñas” del 1-2, Laura, Nuria, Margot y Cristina, los del 3-4, Inma, Diego, Mikäel, Marcos, Carmen y

especialmente Laura, que siempre estuvo dispuesta a dejarme su mesa, material, línea de vacío...para que hiciese un experimento; y los del 10-11, Sergio, May, que me enseñó a llevar a cabo las carbonilaciones, y Miguel, compañero de inquietudes cristalográficas. A todos muchas gracias.

- Debo también agradecer la compañía y el apoyo que durante este último periodo de escritura me han brindado mis compañeros del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla, sobre todo el del resto de los integrantes del grupo de investigación de los doctores Lassaletta-Fernández, el Dr. Juan Vázquez, Javi, David y Maru.

- Agradezco también al personal de seguridad (Luis, Ana, Javi, Carlos y Eduardo), mantenimiento (Juan Antonio), secretaría y biblioteca, almacén y limpieza su continua disposición para ayudarme durante estos años.

Por último, agradezco la donación de reactivos a Degussa y Bayer Cropscience.

I. Introducción

I. Introducción

A finales del pasado siglo (década de los 80 y principios de los 90) la Química como ciencia básica, y en particular la Química Orgánica, parecían sufrir un proceso de ralentización, especialmente en comparación con otras disciplinas como la Biología, más activas por aquel entonces. Muchos interpretaban este fenómeno como el ‘envejecimiento’ de una de las disciplinas científicas más ‘maduras’. Esta preocupación se manifestó dentro de ciertos sectores en términos pesimistas que, traducidos, venían a afirmar que todo lo importante estaba ya culminado y no quedaba sino pulir los aspectos más técnicos de la disciplina. Una brillante reacción, entre muchas otras, fue formulada por uno de los químicos más brillantes e influyentes del momento, el profesor Dieter Seebach, en un artículo titulado ‘Organic Synthesis-Where Now?’¹ que pretendía ‘cambiar la mentalidad de algunos de los que afirman que la Química Orgánica es una ‘ciencia madura’, y provocar a los estudiantes a descubrir la vitalidad y la fuerza con la que la síntesis orgánica enfrenta nuevos retos e intenta realizar viejos sueños’.

En buena medida gracias a la visión de líderes como el propio Seebach, la aparente crisis se olvidó, y hoy parece claro que las demandas de la sociedad del siglo XXI y la interrelación de la Química con otras disciplinas están derivando en un nuevo auge que está disipando el pesimismo que se respiraba hace tan sólo unos años. Además de pequeñas revoluciones propias como la vivida con el auge (aunque hoy matizado) de la Química Combinatoria, el espectacular desarrollo de técnicas analíticas han influido en el creciente protagonismo que los químicos están adquiriendo en Biología Molecular y disciplinas afines, y es de esperar que las consecuencias futuras del desciframiento del genoma humano incrementen este fenómeno. Por otra parte se está produciendo una explosión en nuevas tecnologías interdisciplinares entre las que destacan las agrupadas bajo la denominación de ‘nanotecnología’ o ‘nanociencias’.

Finalmente, uno de los retos más urgentes que la sociedad actual enfrenta es mantener, o generar allí donde todavía no lo hay, un estado de bienestar compatible no ya con la preservación, sino con la recuperación del medio ambiente. En otras palabras, nos

¹ D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1320.

encontramos inmersos en una sociedad en que las palabras ‘desarrollo sostenible’ ya suenan mucho e incluso son utilizadas por la clase política, pero deberán sonar mucho más en un futuro cercano, estando todos involucrados a un nivel u otro. Si admitimos que la humanidad no puede ‘volver a las cavernas’, podría afirmarse que la sociedad se halla inmersa en una ‘huída hacia delante’, en la que la Ciencia y la Tecnología son la única herramienta que puede salvar la situación a largo plazo. Dentro de este reto mayúsculo, la producción de todo tipo de compuestos químicos a nivel industrial necesita modernizaciones que eliminen o reduzcan a niveles mínimos los aspectos indeseados como la producción de residuos no reciclables, el consumo de energía, etc. Obviamente, la catálisis juega un papel central en este campo, y de hecho tanto catalizadores heterogéneos como homogéneos han aportado soluciones y mejoras en algunos casos.

La catálisis homogénea enantioselectiva, que pretende la obtención selectiva de un único enantiómero de los dos posibles en aquellos procesos donde se generan compuestos quirales, ha emergido recientemente como una subdisciplina de particular importancia, reconocida entre otras cosas por la reciente concesión del Premio Nobel de Química de 2001 a William Knowles (U. de Columbia, en St. Louis), Barry Sharpless (Instituto de Investigación Scripps, en California) y Ryoji Noyori (Universidad de Nagoya, Japón), algunos de los pioneros que junto a Henri Kagan (Universidad de Paris-Sud d'Orsay, Francia) desarrollaron los conceptos básicos y los llevaron a la práctica.

Esta disciplina ha adquirido una importancia creciente debido a que numerosos fármacos, herbicidas, insecticidas, etc. son activos en una única forma enantiomérica, de manera que el enantiómero no activo representa una fuente de posibles efectos adversos o, en el mejor de los casos, obliga a la producción innecesaria de la mitad del producto (con el consiguiente impacto económico y ambiental). Es por ello que la industria farmacéutica y fitosanitaria demandan procedimientos económicos para la obtención selectiva de estos compuestos.

Sin embargo, las enormes expectativas que en la pasada década se depositaron en la catálisis homogénea enantioselectiva han resultado justificados sólo en parte, ya que las aplicaciones industriales se reducen a un contado número de procesos, casi siempre basados en hidrogenación catalítica, un tipo de reacción en que la eficiencia y actividad

catalítica alcanzadas hacen que los procesos acaben siendo económicamente rentables. Sin embargo, la implantación definitiva de la catálisis homogénea enantioselectiva para la mayor parte de las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo todavía aparece como una asignatura pendiente. De hecho, todavía hoy la resolución de racémicos sigue siendo el método más empleado por la industria para la obtención de compuestos enantiopuros.

En la actualidad, los esfuerzos de la comunidad científica en el campo de la catálisis homogénea se pueden enmarcar en dos actividades mayoritarias: a) desarrollo de catalizadores quirales más atractivos industrialmente, con mejores propiedades de estabilidad, actividad, y menores costes, y b) desarrollo de estrategias encaminadas a la inmovilización de los catalizadores en soportes sólidos para conseguir reciclados más sencillos y eficientes.

Por otra parte, es previsible que el auge de nuevas estrategias como la organocatálisis, que posee un enorme atractivo desde el punto de vista medioambiental por la ausencia de metales pesados en los procesos, acabe por alcanzar la sofisticación y eficiencia que permita su aplicación a nivel industrial.

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 homogénea enantioselectiva. Con esta motivación fundamental, se ha diseñado y ejecutado esta Tesis Doctoral con el propósito de ofrecer nuevos ligandos y catalizadores basados en nitrógeno y carbono, empleando hidracinas quirales como materias primas. La elección de estas últimas es consecuencia directa de la experiencia del grupo de investigación en su síntesis y reactividad, por una parte, y de su considerable diversidad estructural, por otra.

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, que se ha centrado concretamente en el estudio de las posibilidades de distintas hidracinas enantiopuras como precursores de ligandos nitrogenados y carbenos N-heterocíclicos, se han estructurado en dos grandes Apartados:

Apartado II. *Bis-hidrazonas de glioxal: Una nueva familia de ligandos en catálisis asimétrica.*

Apartado III: *Carbenos N-heterocíclicos quirales N-dialquilamino sustituidos*

***II. Bis-hidrazonas de glioxal:
Una nueva familia de ligandos en catálisis asimétrica***

II. Bis-hidrazonas de glioxal: Una nueva familia de ligandos en catálisis asimétrica

II.1. Introducción y objetivos

Un análisis de la bibliografía demuestra el interés creciente en los últimos años del uso de ligandos nitrogenados en el campo de la catálisis asimétrica.² Estos ligandos ofrecen en general una superior variabilidad estructural y son más fáciles de manejar y reciclar que los universalmente extendidos ligandos fosforados. Una de las agrupaciones que se encuentra presente con frecuencia en este tipo de ligandos, que incluye fundamentalmente a iminas aromáticas y oxazolinas, es el doble enlace C=N.

Durante los últimos años, en nuestro grupo de investigación hemos acumulado conocimientos sobre la síntesis, reactividad y aspectos estructurales de la química de las *N,N*-dialquilhidrazonas.³

En conexión con el campo que nos ocupa, las *N,N*-dialquilhidrazonas pueden visualizarse como *N*-dialquilamino iminas en las que el resto alquilo o arilo sobre el nitrógeno sp^2 de una imina ha sido reemplazado por un segundo átomo de nitrógeno de hibridación sp^3 . En principio, se puede esperar que la polarización intrínseca del doble enlace CN, que hace de las iminas reactivos electrofílicos, se mantenga en las hidrazonas, y sea, por tanto, posible realizar reacciones similares sobre ellas.

En la Figura 1 se refleja de manera esquemática los resultados de un estudio cualitativo del efecto de la introducción de un grupo dialquilamino sobre el átomo de nitrógeno de una imina.⁴ Estos efectos son de diversa índole.

² Los últimos avances en el uso de ligandos nitrogenados han sido recientemente objeto de revisiones bibliográficas: a) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159. b) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497.

³ a) R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Synlett* **2000**, 1228 y referencias allí citadas. b) R. Fernández, E. Martín-Zamora, C. Pareja, M. Alcarazo, J. Martín, J. M. Lassaletta, *Synlett* **2001**, 1158; c) R. Fernández, E. Martín-Zamora, C. Pareja, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201. d) R. Fernández, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, A. Monge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893.

⁴ Diagrama realizado a partir de un cálculo B3LYP/6-31g*

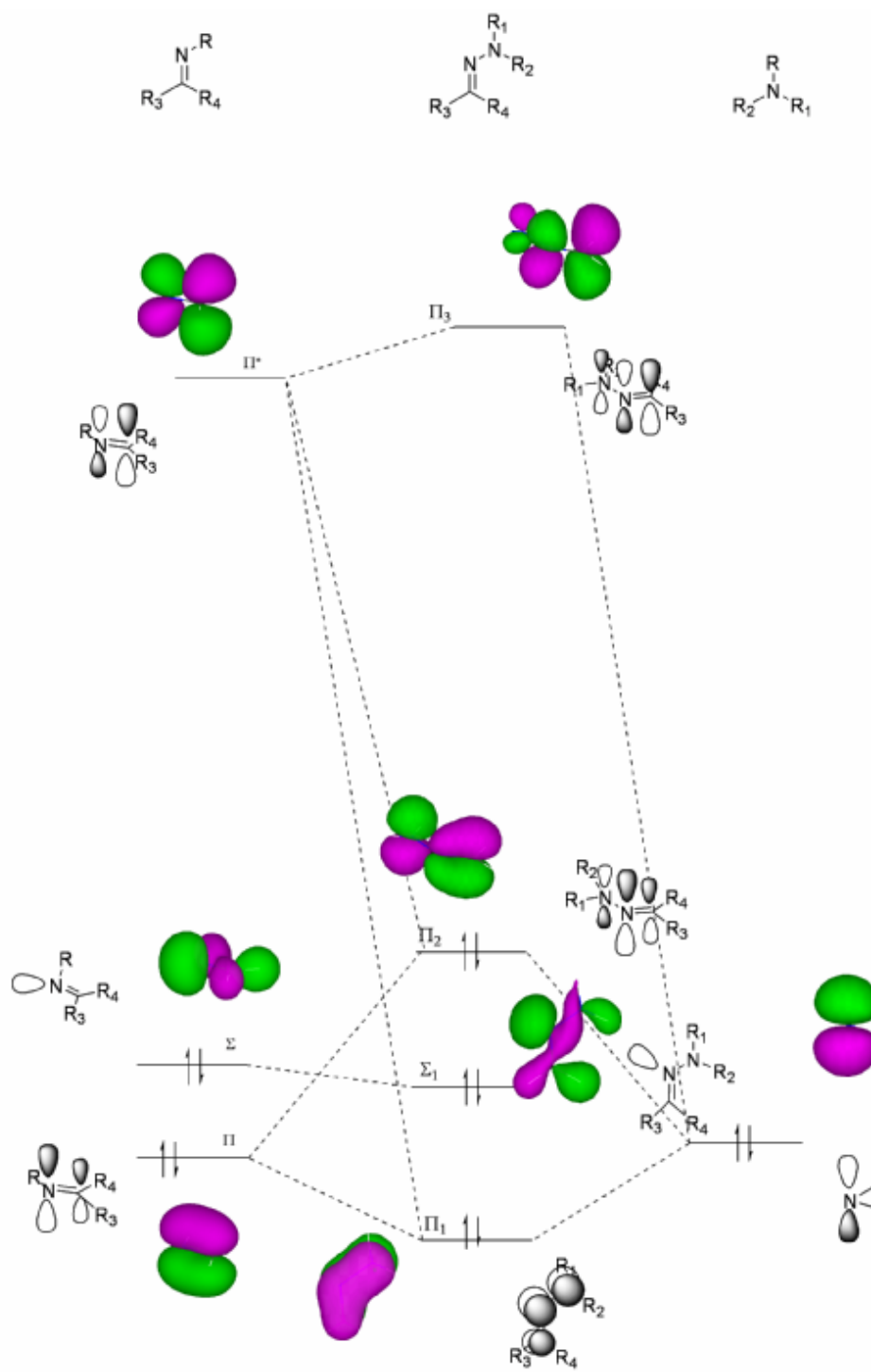


Figura 1

En primer lugar, se observa que la mayor electronegatividad del grupo dialquilamino con respecto a un alquilo provoca sólo una ligera disminución en la energía del orbital sp^2 del N imínico (Σ_1). Este hecho parece sugerir que las características donadoras que hacen de las iminas buenos ligandos deben encontrarse también presentes en las *N,N*-dialquilhidrazonas.

Sin embargo, el sistema orbitalico asociado al C=N se modifica claramente por la introducción de este nuevo sustituyente. Así, el orbital p_z del N del grupo dialquilamino interacciona con los p_z del C y el N del doble enlace C=N originándose tres nuevos orbitales:

- El de más baja energía (Π_1), enlazante, se extiende a lo largo del todo el sistema N-N-C y origina un orden de enlace superior a uno en los enlaces N-N y C-N.

- El siguiente orbital resultante de la combinación (Π_2) refuerza la interacción entre el N imínico y el C azometínico y debilita el enlace N-N. Sin embargo, el coeficiente del orbital p_z del N imínico en este orbital molecular es bajo, lo que resultaría en un ligero refuerzo de la interacción N-C y sólo una ligera disminución de la N-N. Este carácter de doble enlace parcial para el enlace N-N lleva asociada una planaridad en el sistema siempre que otros factores, predominantemente estéricos, no la impidan.⁵

- Por último, el tercer orbital (Π_3), antienlazante, se encuentra vacío y presenta una energía superior a la del orbital de antienlace π^* de la imina. Esto podría sugerir que las hidrazonas deben ser peores ligandos aceptores π que las iminas.

Los efectos de la deslocalización electrónica N-N-C reflejada en este estudio son claramente observables cuando se compara la reactividad de iminas e hidrazonas. Así, las hidrazonas presentan una mayor estabilidad térmica que los *N*-alquil(aril) derivados, especialmente en el caso de las iminas derivadas de aldehídos alifáticos. Estos últimos compuestos son térmica y químicamente inestables debido a su gran tendencia a transformarse en las enaminas tautoméricas, lo que reduce su versatilidad sintética casi

⁵ El carácter de doble enlace parcial entre los N de las hidrazonas se observa al comparar las distancias de enlace típicas de un enlace simple N-N (1.45 Å) con las que presentan las hidrazonas (1.34-1.37 Å). La distancia típica N=N es de 1.24 Å. Adicionalmente la barrera energética del giro N-N para hidrazonas derivadas de la 1-aminopirrolidina ha sido calculada teóricamente, siendo su valor de 6-7 kcal/mol. J. Muñoz: R. R. Pappalardo, R. Fernández, J. M. Lassaletta, resultados sin publicar.

exclusivamente al uso de iminas derivadas de aldehídos aromáticos o alifáticos no enolizables. Este fenómeno puede explicarse porque la enolización, que transcurre con una ganancia de conjugación del sistema en el caso de las iminas, no está favorecida en el caso de las hidrazonas, dado que en este proceso se pierde la conjugación ya presente ($n \rightarrow \pi$) de las hidrazonas comentada anteriormente (Figura 2). El resultado es pues una estabilidad relativa notablemente superior en hidrazonas, particularmente frente a la tautomerización, característica que ha sido aprovechada con éxito por nuestro grupo en diversos contextos.⁶

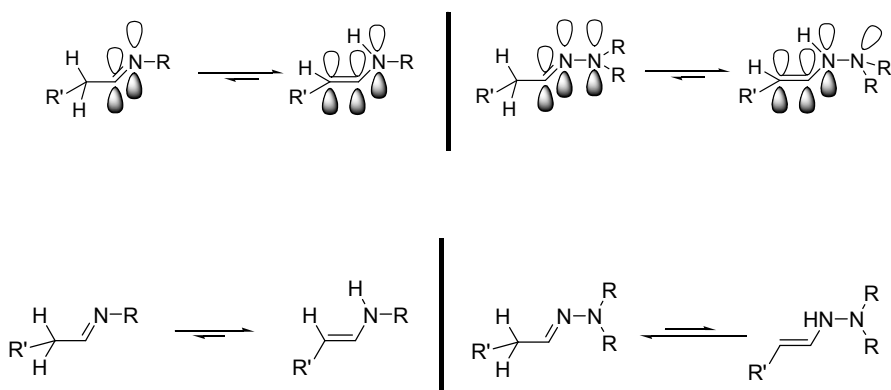


Figura 2

Por otra parte, las *N,N*-dialquilhidrazonas también pueden considerarse como aza-enaminas en las que un carbono sp^2 ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno sp^2 (Figura 3). La reactividad nucleofílica asociada a este tipo de sistemas ha sido ampliamente explotada en nuestro grupo en el campo de la síntesis asimétrica mediante el empleo de auxiliares quirales.⁷

⁶ a) R. Fernández, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, A. Monge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893. b) R. Fernández, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, E. Martín-Zamora, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 831. c) E. Martín-Zamora, A. Ferrete, J. M. Llera, J. M. Muñoz, R. R. Pappalardo, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6111. d) E. Díez, R. Fernández, E. Marqués-López, E. Martín-Zamora, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2749. e) Adiciones de siliacetales y tioacetales de cetena a *N,N*-dialquilhidrazonas: E. Díez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, A. Prieto, A. Romero-Gómez, M. Simon, J. Vázquez, enviado para su publicación en *Org. Lett.*

⁷ a) J. M. Lassaletta, R. Fernández, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3691. b) J. M. Lassaletta, R. Fernández, C. Gasch, J. Vázquez, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9143. c) J. M. Lassaletta, R. Fernández, C. Gasch, J. M. Llera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471. d) D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernández, C. Gasch, J. M. Llera, J. M. Lassaletta, *Synthesis* **1996**, 48. e) Fernández, C. Gasch, J. M. Llera, J. M. Lassaletta, *Synthesis* **1996**, 627. f) E. Díez, R. Fernández, E. Martín-Zamora, C.

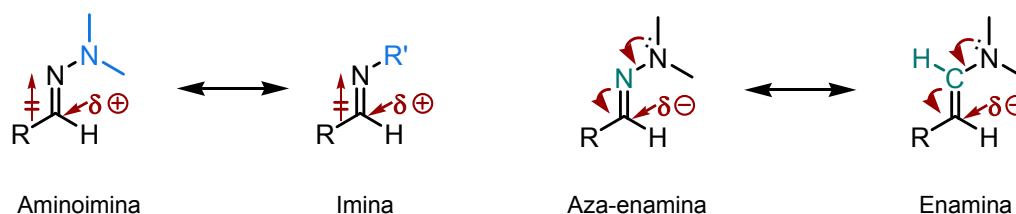


Figura 3

Por tanto es posible afirmar que las *N,N*-dialquilhidrazonas pueden presentar y de hecho presentan una reactividad ambifílica. En investigaciones previas de nuestro grupo de investigación se ha demostrado que la reactividad que exhibe el enlace C=N en *N,N*-dialquilhidrazonas depende fuertemente de la estructura del fragmento amínico,⁸ siendo posible potenciar en cierta medida la reactividad deseada modificando factores estructurales que modifiquen el grado de conjugación del sistema N-N=C.

Así, grupos dialquilamino basados en el anillo de pirrolidina, que presenta un bajo grado de piramidalización del nitrógeno amínico, permiten alcanzar más fácilmente la geometría plana necesaria para una conjugación efectiva, lo que hace posible la transferencia de carga y conlleva el aumento de la nucleofilia del carbono azometínico (Figura 4).

Sin embargo los grupos dialquilamino acíclicos o basados en otros heterociclos en los que la planaridad se encuentra dificultada, como es el caso de la piperidina, menos flexible y con mayor grado de piramidalización en el nitrógeno amínico, presentan una menor conjugación del sistema, lo que potencia el comportamiento electrófilo. Este efecto se ve incrementado por la introducción de grupos voluminosos en las posiciones del anillo contiguas al nitrógeno amínico, lo que fuerza aún más la desviación del sistema de la planaridad necesaria para la conjugación, en este caso por la torsión del enlace N-N (Figura 4).

Pareja, A. Prieto, J. M. Lassaletta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1145. g) J. Vázquez, A. Prieto, R. Fernández, D. Enders, J. M. Lassaletta, *Chem. Commun.* **2002**, 498. h) J. M. Lassaletta, J. Vázquez, A. Prieto, R. Fernández, G. Raabe, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2698. i) A. Prieto, R. Fernández, J. M. Lassaletta, J. Vázquez, E. Álvarez, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4609. j) J. Vázquez, E. Cristea, E. Díez, J. M. Lassaletta, A. Prieto, R. Fernández, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4115.

⁸ M^a A. Prieto Cárdenas, Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla 2003.

Estos efectos quedan reflejados en los valores de los desplazamientos químicos de los protones unidos al carbono azometínico de hidrazonas derivadas del mismo aldehído e hidracinas de distinta naturaleza que se recogen en la Figura 4.

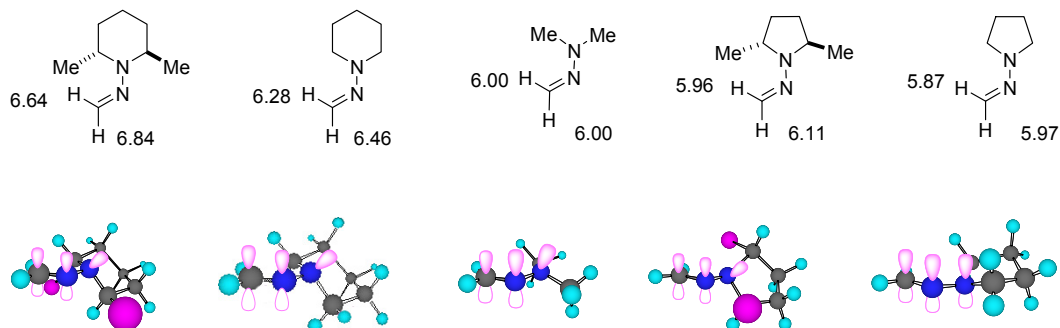


Figura 4

El conocimiento adquirido en la química de las *N,N*-dialquilhidrazonas unido a los argumentos que se recogen en la Figura 5 nos hicieron pensar en las hidrazonas como estructuras prometedoras como ligandos en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva.

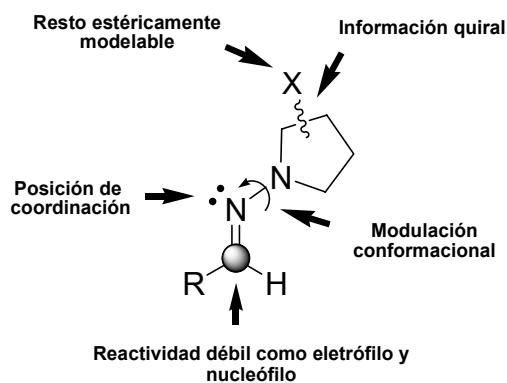


Figura 5

En primer lugar, disponemos de una posición de coordinación en el N de tipo imina. Como ya se ha comentado, el nitrógeno imínico de las hidrazonas posee un par de electrones no compartido en un orbital de hibridación sp^2 de energía similar al que poseen iminas y oxazolinas (Figura 6),⁹ y por tanto sus propiedades donadoras deben ser similares.

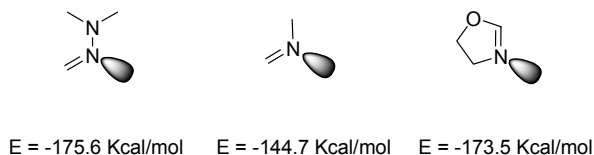


Figura 6

Por otra parte, existe la posibilidad de introducir posiciones adicionales de coordinación en el esqueleto de la molécula, lo cual generaría capacidad de quelación de especies metálicas.

Adicionalmente, disponemos de una variedad de elementos de control estructural. Por un lado, y de acuerdo con el análisis discutido anteriormente, es de gran importancia el control conformacional asociado al giro en el enlace N-N. Además es importante destacar la enorme variedad de hidracinas quirales enantiopuras y estéricamente modulables que se pueden preparar a partir de productos de partida baratos y asequibles como aminas secundarias,¹⁰ en particular prolina, carbohidratos,¹¹ dicetonas¹² y otros.¹³ Otras pueden ser fácilmente preparadas a partir de aminas secundarias quirales mediante un sencillo procedimiento de nitrosación-reducción. Además la posibilidad de condensar estas hidracinas con diferentes aldehídos o cetonas funcionalizados o no, supone la multiplicación de la variabilidad estructural de las hidrazonas resultantes (Figura 7). Este

⁹ Valores obtenidos a partir de un cálculo B3LYP/6-31g*

¹⁰ D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Buhshan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691.

¹¹ a) A. Defoin, A. Brouillard-Poichet, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 103. b) D. Enders, J. Wiedeman, *Synthesis* **1996**, 1443.

¹² R. Fernández, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, E. Martín-Zamora, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 831.

¹³ a) D. Enders, R. Maaßen, J. Runsink, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 2155 y referencias allí citadas. b) Y. Yamamoto, Y. Hoshino, Y. Fujimoto, J. Ohmoto, *Synthesis* **1993**, 298.

aspecto es fundamental en catálisis asimétrica donde la necesidad de optimizar para cada tipo de reacción la estructura del ligando quiral es una prioridad.

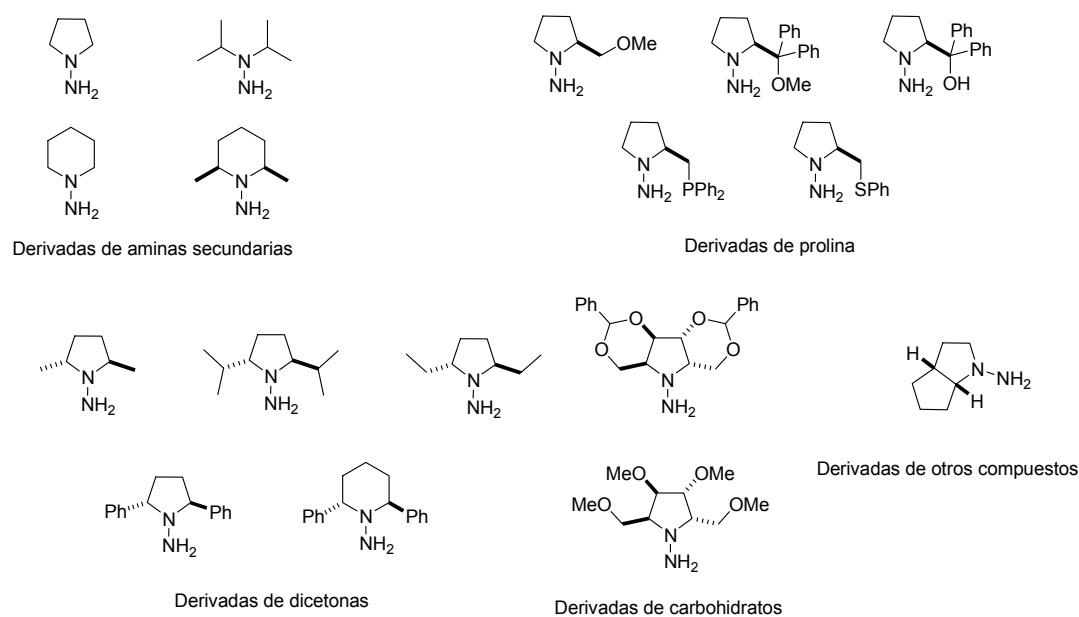


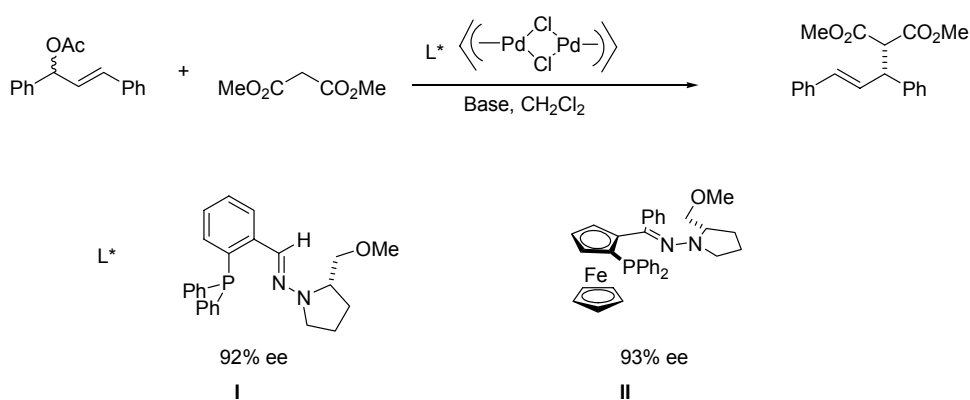
Figura 7

Es posible pues, jugar con diversos tipos de elementos quirales para conseguir asimetría, distintas posibilidades de modulación estérica, y para derivados cíclicos, con un cierto control de la flexibilidad del anillo.

Un aspecto adicional de importancia es la relativa inercia química del ligando, debido a la ya comentada baja reactividad química del centro azometínico. Este aspecto es importante porque puede permitir que el ligando sea compatible con multitud de reactivos y condiciones.

En resumen, las características electrónicas y la variabilidad estructural de las hidrazonas las convierte en una clase interesante de compuestos con una potencial utilidad como ligandos.

Sin embargo, mientras que el uso de iminas, oxazolininas y bis-oxazolininas como ligandos en catálisis asimétrica está ampliamente extendido, resulta sorprendentemente la escasez de ejemplos en la bibliografía del uso de hidrazonas para este propósito. El único caso descrito corresponde al uso de fosfinohidrazonas como ligandos en la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio¹⁴ (Esquema 1). En un primer momento los autores utilizaron el ligando **I** que proporcionó buena enantioselectividad.¹⁵ Posteriormente, se emplearon las fosfinohidrazonas derivadas de ferroceno **II**. En este caso, se introduce un nuevo motivo asimétrico, la quiralidad planar de los ferrocenos disustituídos sobre el mismo anillo de ciclopentadienilo. Sin embargo, la mejora de la enantioselectividad incluso cuando se usa el par consonante es casi despreciable.¹⁶



Esquema 1

Por otra parte no hemos encontrado precedentes del uso de bis-hidrazonas quirales en este campo.

¹⁴ Durante el desarrollo de esta Tesis se ha publicado el uso de bis-hidrazonas de glicoxal aquirales como ligandos para reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizadas por Pd. a) T. Mino, Y. Shirae, M. Sakamoto, T. Fujita, *Synlett* **2003**, 882. b) T. Mino, Y. Shirae, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191.

¹⁵ T. Mino, M. Shiotsuki, N. Yamamoto, T. Suenaga, M. Sakamoto, T. Fujita, M. Yamashita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795.

¹⁶ a) T. Mino, T. Ogawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122. b) D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, J. Runsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *6*, 2839.

Por todo ello, en un proyecto recientemente iniciado en nuestro grupo de investigación nos hemos propuesto estudiar la potencialidad de diferentes mono- y bis-hidrazonas como ligandos nitrogenados en catálisis asimétrica. La investigación requiere la síntesis de diversas familias de mono- y bis-hidrazonas y su posterior evaluación y optimización como ligandos en diversas reacciones orgánicas catalíticas bien establecidas.

En esta Tesis Doctoral se ha comenzado este estudio, centrándonos fundamentalmente en los siguientes objetivos:

- Síntesis de nuevas familias estructuralmente diversas de bis-hidrazonas quirales enantiopuras mediante condensación de hidracinas quirales con distintos dialdehídos o dicetonas.

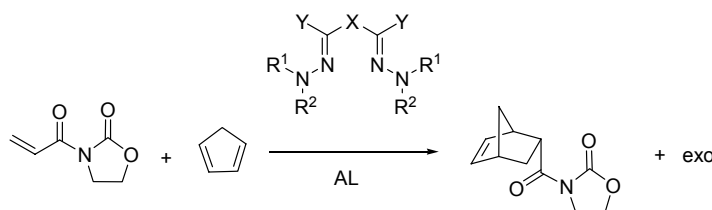
- Evaluación preliminar de la utilidad de estos compuestos como ligandos en la reacción de Diels-Alder entre la *N*-acrililoxazolidinona y ciclopentadieno catalizada por ácidos de Lewis.

- Optimización del diseño de los ligandos encaminada a obtener altas enantioselectividades de los productos.

- Extensión, si es posible, de la utilidad de estos catalizadores a otros sustratos, en particular aquellos en los que los resultados publicados presentan bajos excesos enantioméricos.

II.2. Bis-hidrazonas de glioxal como ligandos en reacciones de Diels-Alder

En una primera etapa de investigación nos propusimos estudiar el comportamiento de diferentes bis-hidrazonas del glioxal derivadas de hidracinas quirales como ligandos en la reacción de Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis, por ser una reacción muy conocida, con potencial sintético, y que permite realizar una comparación directa del comportamiento de las bis-hidrazonas con respecto a otros tipos de ligandos ya conocidos (Esquema 2).



Esquema 2

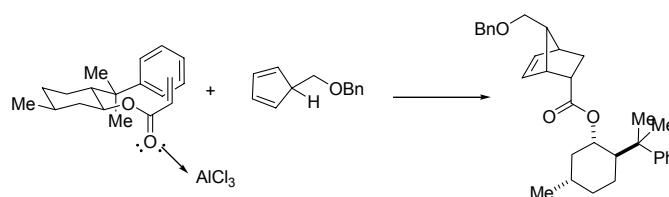
II.2.1. Antecedentes de versiones catalíticas enantioselectivas de la reacción de Diels-Alder.

La reacción de Diels-Alder constituye un método clásico para la síntesis de anillos de seis miembros,¹⁷ que además permite *a priori* la formación de hasta cuatro centros estereogénicos contiguos en un sólo paso de síntesis. La estereoquímica relativa de los mismos está normalmente bien definida debido a que la reacción transcurre a través de un estado de transición cíclico originado por la interacción suprafacial de los reactivos con aproximación muy preferentemente *endo*. No es, por tanto, extraño que numerosos trabajos se hayan encaminado al desarrollo de versiones asimétricas de esta reacción.¹⁸

¹⁷ a) *Organic Reactions*; Vol. IV, Capítulos 1 y 2, y Vol. V, Capítulo 3. b) W. Carruthers, *Cycloadditions Reactions in Organic Synthesis*. Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 8; Pergamon Press: Elmsford, NY, **1990**.

¹⁸ Para una revisión de la utilidad sintética de la reacción de Diels-Alder: K. Nicolau, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.

Las primeras versiones asimétricas se investigaron en la década de los 60 y se basaban en la introducción de un auxiliar quiral en el dienófilo que podía ser eliminado tras la reacción.¹⁹ Posteriormente se descubrió que los ácidos de Lewis catalizaban el proceso por coordinación al grupo carbonilo del dienófilo, haciendo posible las reacciones en condiciones muy suaves, frecuentemente a temperaturas inferiores a 0 °C.²⁰ Estas nuevas condiciones de reacción permitieron que se alcanzaran altos excesos diastereoméricos empleando como dienófilos acrilatos y fumaratos derivados del 8-fenilmentol²¹ (Esquema 3).



Esquema 3

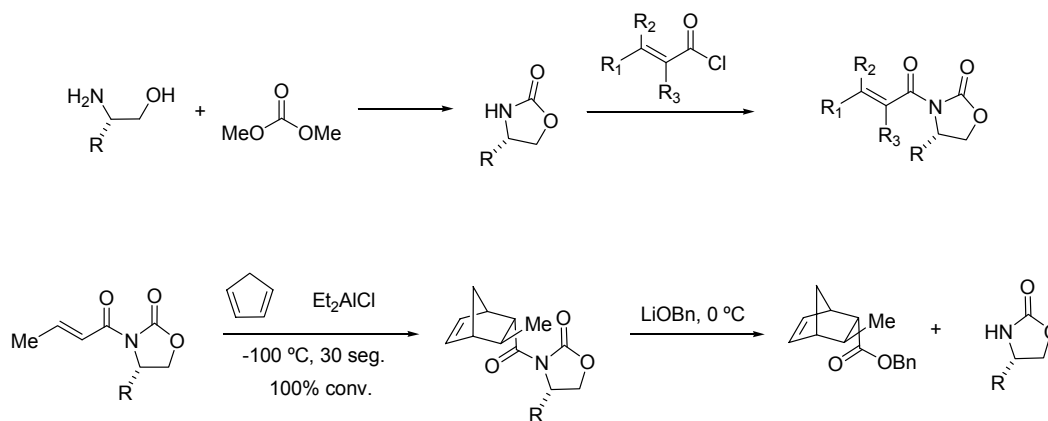
Probablemente uno de los trabajos más elegantes de esta época, debido a su influencia en el desarrollo posterior de las investigaciones en este tema, es el de Evans y col.²² En él se introduce por primera vez el uso de *N*-aciloxazolidinonas quirales α,β -insaturadas como dienófilos. Estos compuestos se preparan fácilmente a partir de cloruros de ácido α,β -insaturados y oxazolidinonas quirales obtenidas por condensación de carbonato de metilo y 1,2-aminoalcoholes. Además, este auxiliar quiral se puede eliminar fácilmente mediante reacción con BnOLi o $\text{Mg}(\text{MeO})_2$ pudiendo ser recuperado para su reutilización posterior (Esquema 4).

¹⁹ a) L. A. Paquette, *Asymmetric Synthesis*; Morrison J.D., Ed.; Academic Press: New York, **1984**; Vol. 3B, p 455. b) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman, *Modern Synthetic Methods* **1986**; Sheffold, R., Ed.; Springer Verlag: New York, 1986; Vol. 4, p 262.

²⁰ P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.

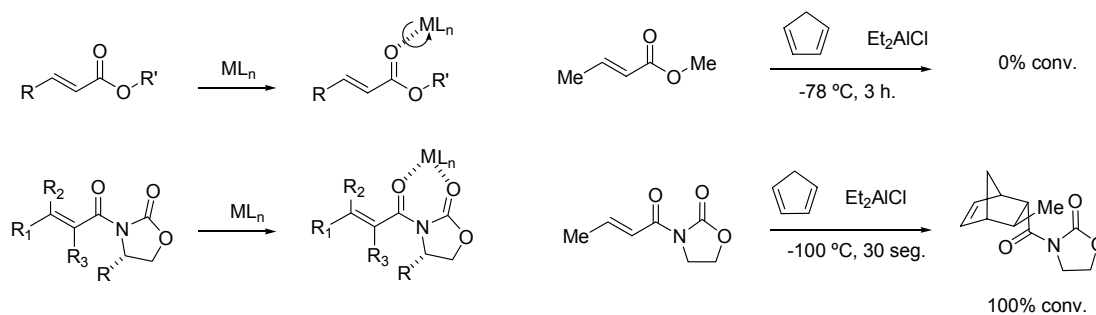
²¹ a) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908. b) E. J. Corey, H. E. Ensley, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380.

²² D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.



Esquema 4

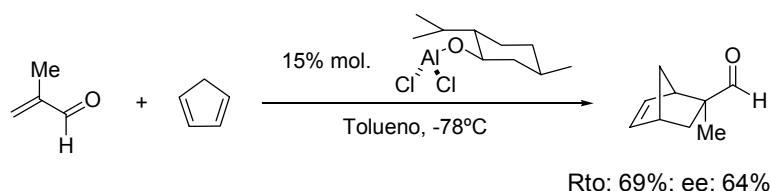
Sin embargo, la peculiaridad más interesante de este reactivo es que posee un nuevo punto de coordinación al centro metálico que actúa como ácido de Lewis: el carbonilo de la oxazolidinona. La posición de coordinación adicional de este sustrato hace que la activación por ácidos de Lewis sea más efectiva que en los casos en los que el dienófilo es monodentado, aumentando así la reactividad del sistema.²³ Además, la quelación confiere rigidez al complejo ácido de Lewis-dienófilo, aspecto éste que, aunque no es crucial en esta aproximación, sí lo será en versiones catalíticas asimétricas posteriores (Esquema 5).



Esquema 5

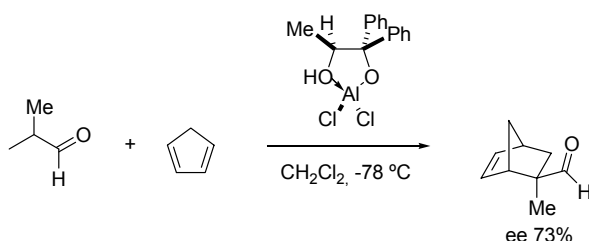
²³ D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.

La primera versión catalítica asimétrica de la reacción de Diels-Alder fue publicada por Koga y col.²⁴ Estos autores llevaron a cabo la cicloadición entre metacroleína y ciclopentadieno empleando como catalizador dicloruro de mentoxialuminio. El producto deseado fue obtenido con una pureza enantiomérica del 64% (Esquema 6).



Esquema 6

Posteriormente, H. Kagan y K. Narasaka, de forma independiente, postularon que la inclusión en el ligando quiral de puntos de anclaje adicionales al centro metálico debería hacer más rígido al complejo resultante y con ello favorecer más uno de los estados de transición diastereoméricos (Esquema 7).²⁵



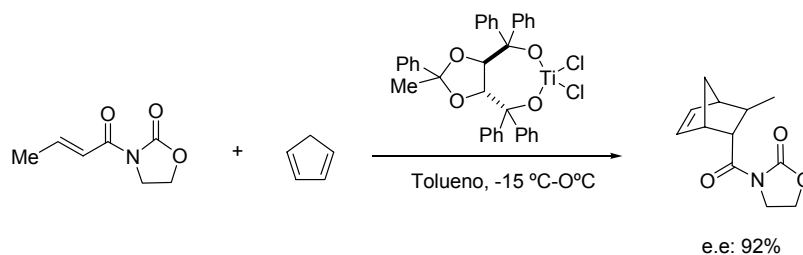
Esquema 7

Narasaka además aplicó la misma idea al dienófilo, escogiendo para ello las *N*-aciloiloxazolidinonas de Evans en su versión aquiral (Esquema 8), describiendo así la primera versión catalítica altamente enantioselectiva de la reacción de Diels-Alder.²⁶

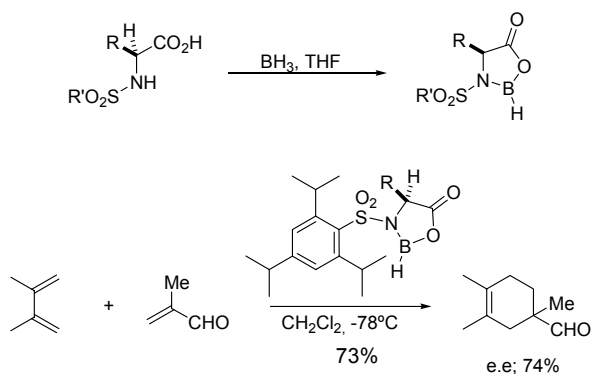
²⁴ a) S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437. b) H. Takemura, M. Komeshima, I. Takahashi, S. Hashimoto, N. Ikota, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5687.

²⁵ F. Rebiere, O. Riant, H. Kagan, *Tetrahedron: Asymm.* **1990**, 1, 199.

²⁶ K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340.

**Esquema 8**

En este punto es necesario mencionar los trabajos de G. Helmchen²⁷ y H. Yamamoto.²⁸ El primero desarrolló la química de las *N*-sulfoniloxaazaborolidinonas y el segundo su aplicación como catalizadores a esta reacción en particular (Esquema 9).²⁹

**Esquema 9**

Aunque estudios posteriores utilizando otros catalizadores monodentados de boro mejoraron notablemente los resultados obtenidos,³⁰ las investigaciones posteriores se centraron en los catalizadores que contenían ligandos bidentados.

La siguiente mejora conceptual fue llevada a cabo por Corey y col. quienes prepararon complejos quirales de Al derivados de bis-sulfonamidas de simetría C_2

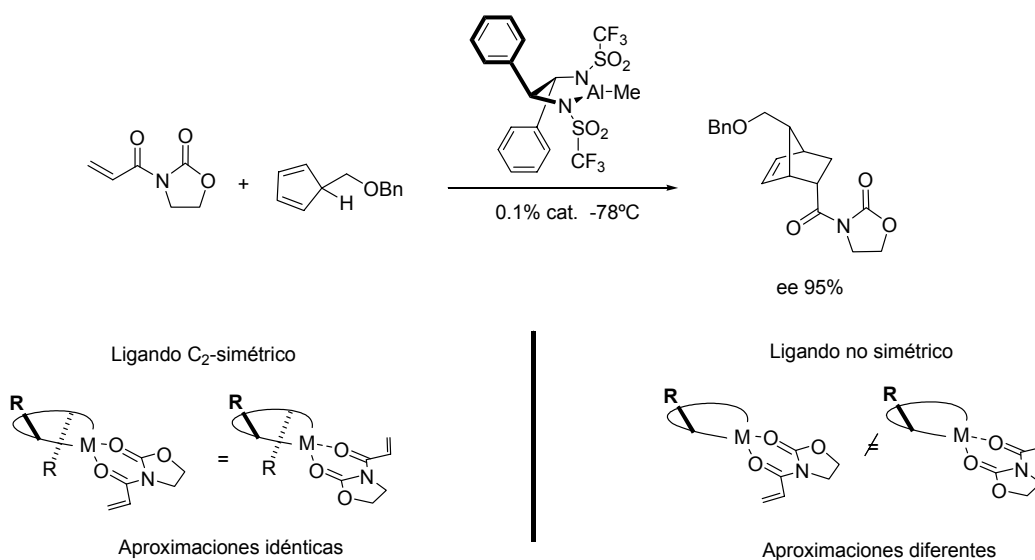
²⁷ D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, *Synlett* **1990**, 197.

²⁸ K. Furuta, A. Kanematsu, H. Yamamoto, S. Takaoka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7231.

²⁹ Para una revisión de los primeros trabajos sobre versiones catalíticas de la reacción de Diels-Alder: H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.

³⁰ J. M. Hawkins, S. Loren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 112, 7794. E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650.

(Esquema 10).³¹ La ventaja intrínseca de este tipo de catalizadores C_2 -simétricos es la reducción a la mitad del número de geometrías posibles del complejo catalizador-sustrato, lo que redundará de nuevo en un mejor control a nivel molecular de la estructura de la especie reactiva. Esto permite racionalizar más fácilmente los resultados obtenidos y proponer mejoras estructurales de los ligandos utilizados de forma que aumente la estereoselectividad.

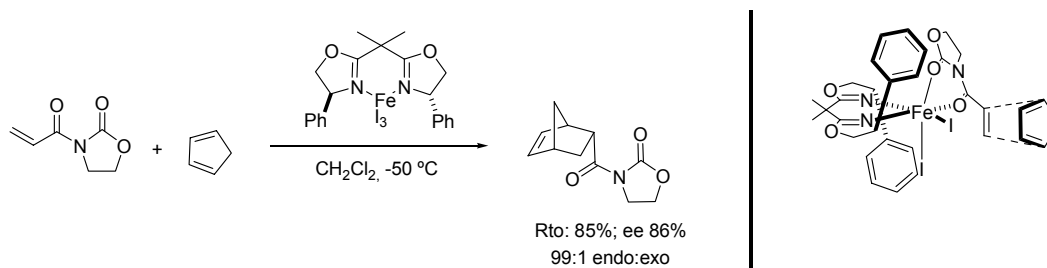


Esquema 10

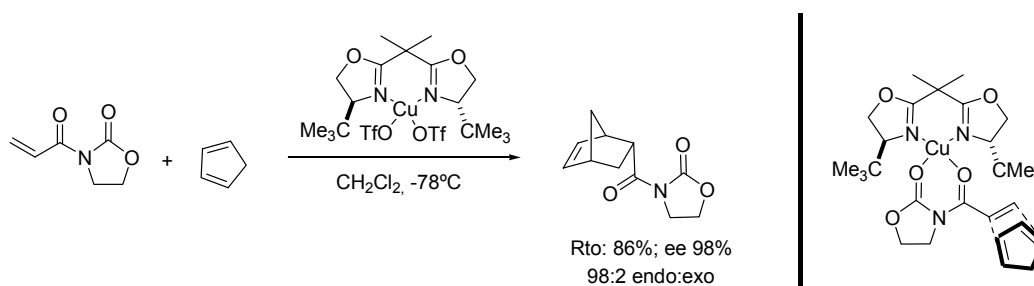
Siguiendo esta misma línea de trabajo, el propio Corey describió la utilización de bis-oxazolinas quirales de simetría C_2 en una nueva versión de esta reacción en la que se empleaba FeI_3 como ácido de Lewis.³² En este caso, se propuso una estructura octaédrica para el complejo activo y se racionalizó el modo de coordinación del dienófilo a partir de la configuración absoluta del cicloaducto obtenido (Esquema 11).

³¹ a) S. Pukul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1991**, 71, 22. b) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pukul, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493. c) E. J. Corey, N. Imai, S. Pukul, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7517.

³² E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728.

**Esquema 11**

Continuando este trabajo, D. Evans propuso poco tiempo después el uso de complejos de Cu(II)-bis-oxazolinas como catalizadores en esta misma reacción. Dado que el Cu(II), de configuración electrónica d^9 , es esperable que forme complejos planocuadrados en lugar de los octaédricos propuestos para el de Fe(III), se consideraba posible que la estereoquímica del producto resultante no fuese la misma. De hecho, el resultado estereoquímico es el opuesto incluso cuando se usa la misma forma enantiomérica del ligando. Por otro lado, la introducción de restos *tert*-butilo en lugar de los fenilos hace aumentar significativamente la enantioselectividad de los productos (Esquema 12).³³

**Esquema 12**

Posteriormente, los mismos autores señalaron que el cambio del contraión triflato por otros menos coordinantes, como el hexafluoroantimonato, hace aumentar

³³ D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460.

significativamente la reactividad del sistema catalítico, por lo que es posible realizar las reacciones a más baja temperatura (-78 °C, 98% ee).³⁴

Tras estos resultados, la reacción entre la acrililoxazolidinona con el ciclopentadieno se ha venido empleando habitualmente como modelo para verificar la utilidad de multitud de ligandos en catálisis asimétrica. Los catalizadores más eficaces se recogen en la Figura 8.³⁵

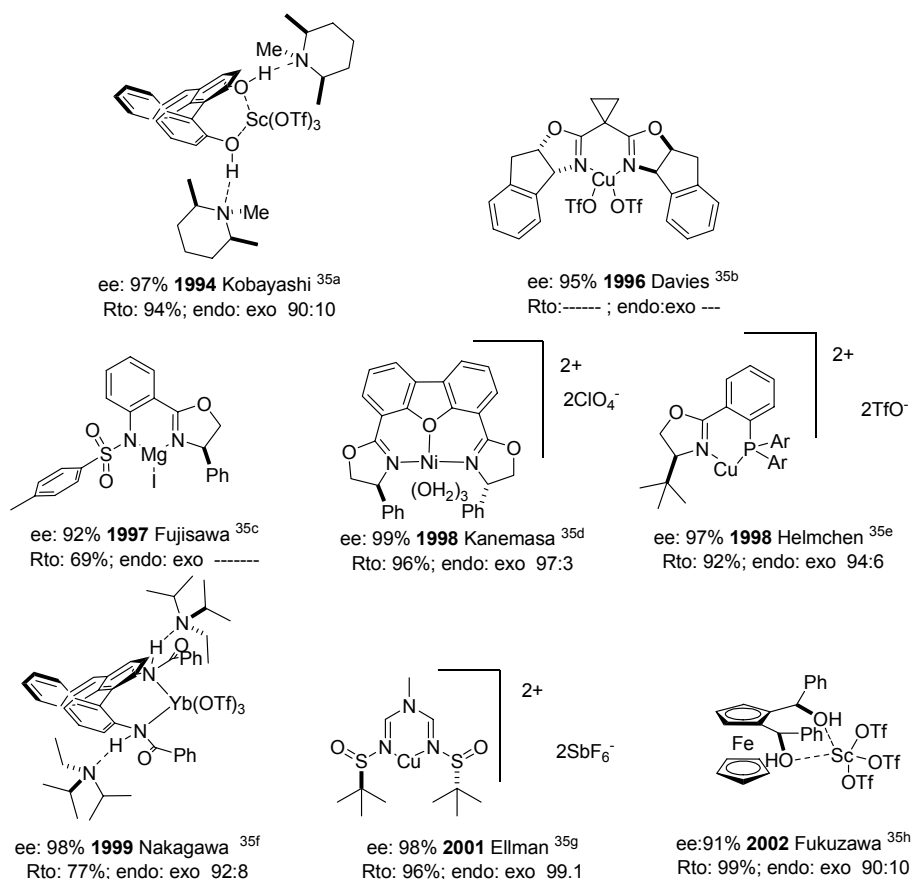
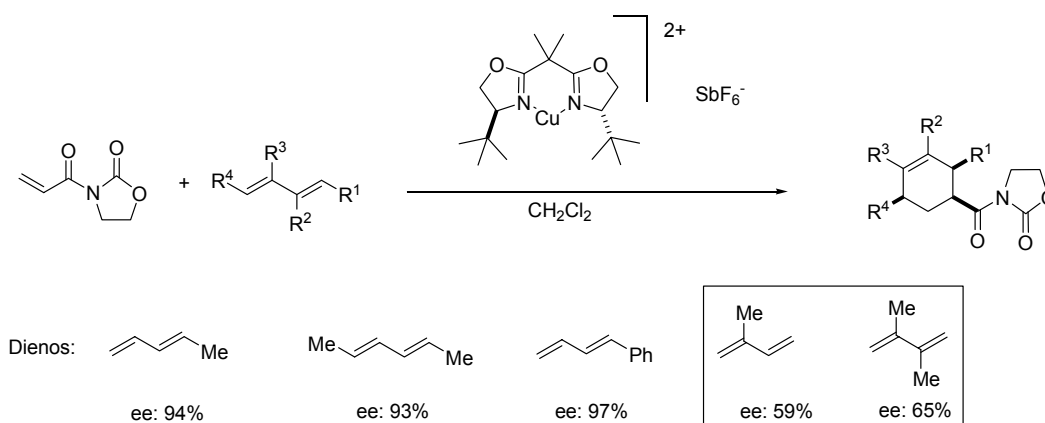


Figura 8

³⁴ a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. b) D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. Matt, S. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

³⁵ a) S. Kobayashi, M. Araki, I. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, 3758. b) I. W. Davies, L. Gerena, L. Castonguay, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Raider, *Chem. Comm.* **1996**, 1753. c) T. Ichyanagi, M. Shimizu, T. Fujisawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7937. d) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, S. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074. e) I. Sagasser, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 261. f) A. Nishida, M. Yamanaka, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1555. g) T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539. h) S. Fukuzawa, K. Fujimoto, Y. Komuro, H. Matsuzawa, *Org. Lett.* **2002**, 707.

Quizás los mejores resultados correspondan a los obtenidos con el sistema $[\text{Cu}(\text{tBu-BOX})](\text{SbF}_6)_2$ debido a su alta enantioselectividad y fácil síntesis. Presenta además, como hemos visto antes, la ventaja de proporcionar ambos enantiómeros cambiando solamente el Cu(II) por Fe(III) o Mg(II).³⁶ Sin embargo, en estos últimos casos, la enantioselectividad baja varios puntos (ee: 91%), obligando a recurrir a la utilización del enantiómero del ligando. Éste ha de sintetizarse a partir de *D-terc-leucinol*, producto de partida excesivamente caro y por ello no fácilmente accesible. Una desventaja adicional es que, aunque los resultados que se obtienen siguen siendo excelentes cuando se usan como dienófilos *N*-acrilil-oxazolidinonas sustituidas en el doble enlace, no ocurre siempre lo mismo cuando la reacción se lleva a cabo con dienos más flexibles que el ciclopentadieno, en particular en el caso de dienos de cadena abierta (Esquema 13).³⁷



Esquema 13

³⁶ E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807.

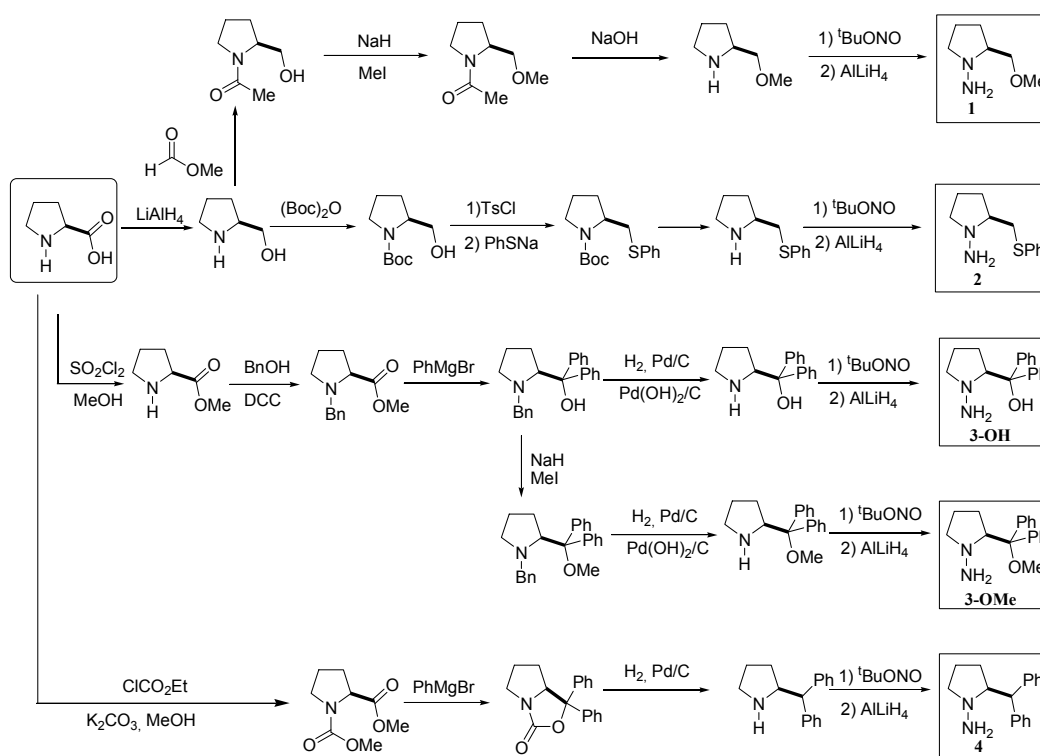
³⁷ D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. Matt, S. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7582.

II.2.2. Bis-hidrazonas derivadas de prolina como ligandos en la reacción de Diels-Alder.

II.2.2.1. Síntesis de bis-hidrazonas de glicoxal a partir de hidracinas derivadas de prolina.

En una primera etapa de la investigación nos propusimos llevar a cabo la síntesis de diferentes bis-hidrazonas del glicoxal derivadas de hidracinas quirales para llevar a cabo su evaluación como ligandos en reacciones de Diels-Alder.

Debido a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación, elegimos para comenzar nuestros estudios hidracinas derivadas de prolina. Estas hidracinas se sintetizan siguiendo los procedimientos descritos que se resumen en el Esquema 14.



Esquema 14

Las correspondientes bis-hidrazonas fueron obtenidas con buenos rendimientos por adición lenta durante cuatro horas de una disolución acuosa de glicoxal (40%) sobre

otra que contenía la correspondiente hidracina en metanol. Como se puede observar en la Figura 9, a partir de la estructura básica **5** se realizaron diversas modificaciones estructurales, como el aumento del volumen de los sustituyentes (**6**), la eliminación de las funciones oxigenadas (**9**), la introducción de funciones que contenían azufre (**10**), e incluso se emplearon alcoholes libres **11**. También se sintetizaron bis-hidrazonas derivadas de otros compuestos dicarbonílicos como la diformilpiridina (**8** y **12**) y la 2,2-dimetilacetoacetona (**7**). De esta forma se preparó una primera familia de ligandos con gran diversidad entre sus miembros para su estudio en la reacción modelo.

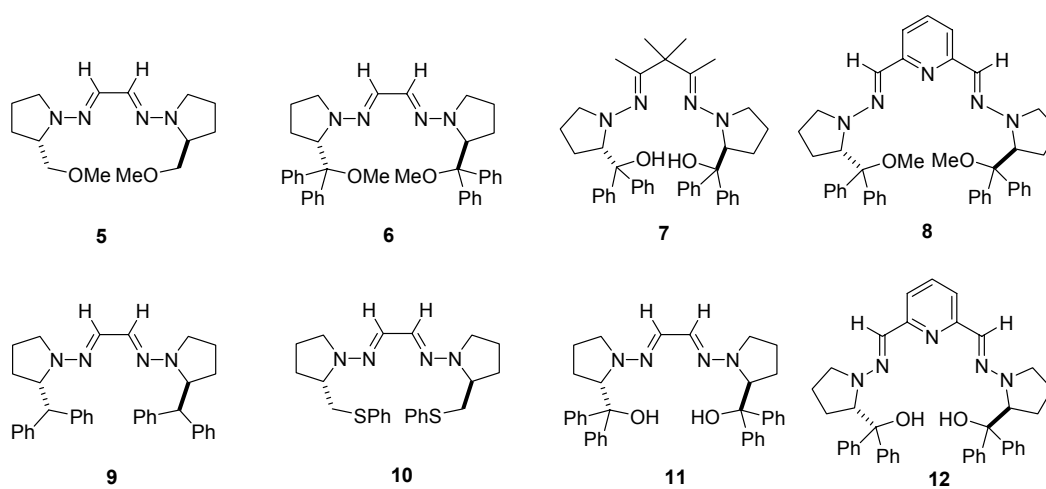
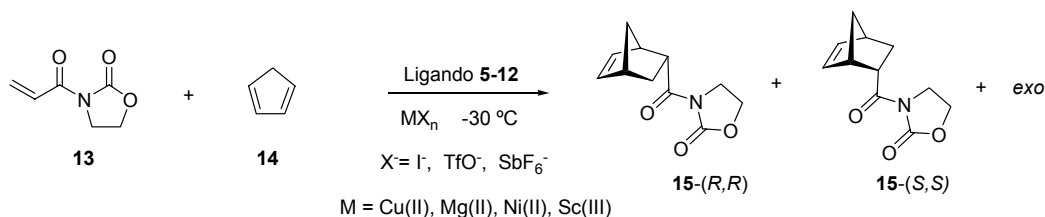


Figura 9

II.2.2.2. Reacciones de Diels-Alder catalizadas por bis-hidrazonas quirales del glioxal.

Una vez sintetizadas las bis-hidrazonas **5-12**, estudiamos su eficacia como ligandos en la reacción de Diels-Alder modelo entre la acrililoxazolidinona y el ciclopentadieno catalizada por varios ácidos de Lewis (Esquema 15). Como condiciones de trabajo se emplearon las clásicas descritas para esta reacción: 11% de ligando quiral y 10% de ácido de Lewis en CH_2Cl_2 y para un primer screening la temperatura se fijó en $-30\text{ }^\circ\text{C}$.



Esquema 15

En todos los casos el catalizador se preparó *in situ* mezclando el yoduro o el triflato de los metales escogidos con el ligando deseado. Sin embargo, en los casos en que se usó Ni(II) como ácido de Lewis, al no estar disponible comercialmente el Ni(TfO)₂, se recurrió a la reacción del ligando con NiBr₂(DME), obteniéndose de esta manera los complejos bis-hidrazona-NiBr₂ **6**-NiBr₂ y **11**-NiBr₂ como sólidos marrones paramagnéticos. En la Figura 10 se recoge la representación ORTEP de este último. La especie catalítica fue originada mediante tratamiento de estos complejos con 2 eq de Ag(SbF₆).

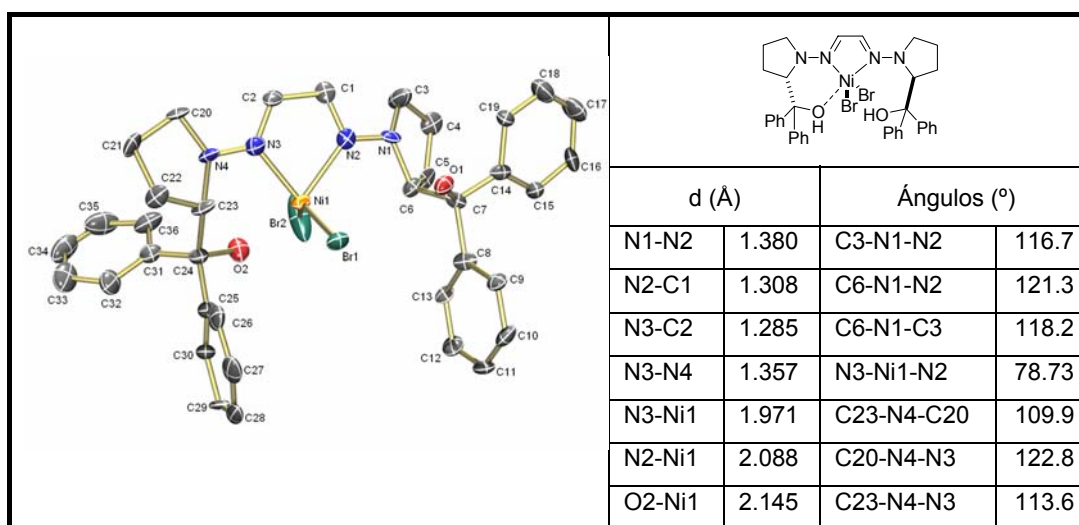


Figura 10: Diagrama ORTEP del complejo **11**-NiBr₂.

Un resumen de los resultados más significativos de estos estudios iniciales se recoge en la Tabla 1. En ella se puede observar que, aunque la reacción de cicloadición tiene lugar en todos los casos con elevado rendimiento y se obtiene el producto de adición *endo* casi exclusivamente, las enantioselectividades obtenidas en todos los casos fueron muy bajas (0-18%).

Tabla 1: Estudio preliminar de las bis-hidrazonas derivadas de prolina como ligandos en la reacción modelo.

Entrada	Ligando	Ac. de Lewis (MX _n)	Rdto. (%) ^a	endo:exo (%) ^b	ee (%) ^c	t(h)
1	5	Cu(TfO) ₂	92	93:7	4	36
2	5	MgI ₂	91	90:10	6	10
3	6	Cu(TfO) ₂	81	92:8	14(<i>S,S</i>)	48
4	6	Ni(SbF ₆) ₂	76	80:10	9	24
5	7	MgI ₂	94	93:7	3	4
6	7	Cu(TfO) ₂	79	90:10	0	12
7	8	Sc(TfO) ₃	94	94:6	8	8
8	9	Cu(TfO) ₂	90	95:5	18(<i>S,S</i>)	48
9	10	Cu(TfO) ₂	23	90:10	3	48
10	11	Ni(SbF ₆) ₂	87	94:6	7	16
11	11	MgEt ₂	95	92:8	2	5
12	12	Sc(TfO) ₃	91 ^d	89:11	4	8
13	12	MgI ₂	89	92:8	2	10

^a Rendimientos de los productos aislados. ^b Determinado por integración relativa de las señales en el espectro de ¹H-RMN. ^c Determinados por HPLC (Chiralcel OD). ^d Reacción llevada a cabo en THF.

Estos resultados parecen indicar que, a pesar de la amplia variedad estructural de las bis-hidrazonas utilizadas, debe existir un fallo en el diseño estructural de los ligandos común a todos ellos y que es responsable de los escasos valores de ee obtenidos.

Una posible explicación a esta baja enantioselectividad consideramos que podría consistir en que la rotación alrededor de los enlaces N-N una vez formado el complejo catalizador-sustrato alejara el entorno quiral del centro reactivo, quedando éste activado para la cicloadición, pero lejos de cualquier grupo inductor de asimetría (Figura 11).

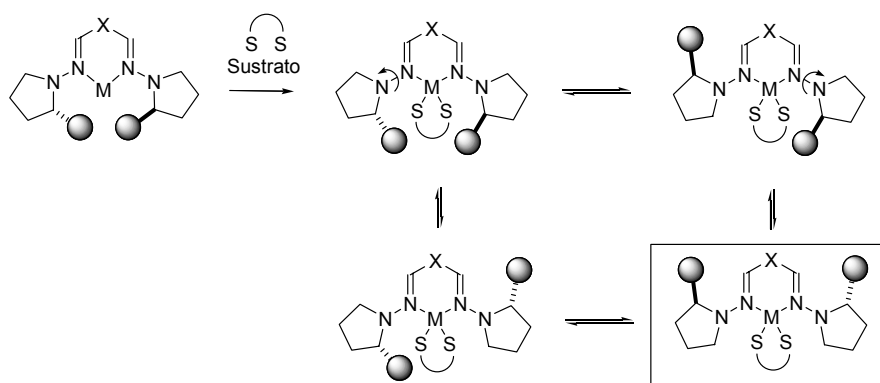


Figura 11: Rotación alrededor de los enlaces N-N en los complejos catalizador-sustrato.

Si esta hipótesis fuese correcta, cualquier cambio estructural que impidiese esta rotación debería hacer aumentar el exceso enantiomérico del producto de la reacción.

Por ello, en una primera tentativa, nos propusimos estudiar el comportamiento de bis-hidrazonas obtenidas a partir de dicetonas con restos voluminosos en las posiciones α a los carbonilos (Figura 12). Sin embargo, todos los intentos de condensación de las hidracinas quirales disponibles con las dicetonas que se muestran en la Figura 12 fracasaron, incluso en las condiciones en que esa condensación se encuentra descrita para anilinas.³⁸

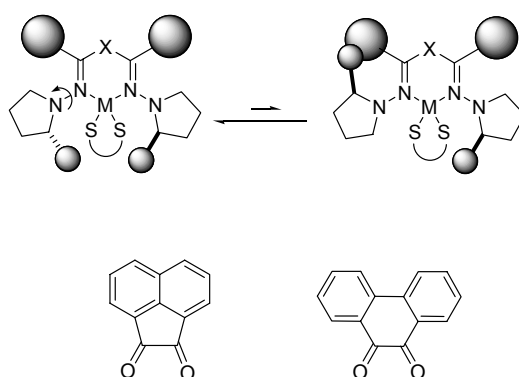


Figura 12

³⁸ Ejemplos de condensación de anilinas con acenafalen-1,2-diona se encuentran en: a) S. A. Svejda, L. K. Jonson, M. Brookhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10634. b) R. J. Maldanis, M. D. Rausch, J. C. Chien, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 158.

II.2.3. Bis-hidrazonas del glioal derivadas de hidracinas C₂-simétricas como ligandos en la reacción de Diels-Alder.

A la vista de la imposibilidad de congelar la rotación alrededor de los enlaces N-N de las hidrazonas, nos propusimos como estrategia alternativa anular el efecto de la misma. Para ello consideramos la posibilidad de estudiar bis-hidrazonas derivadas de hidracinas de simetría C₂. De esta forma, en las correspondientes bis-hidrazonas (también de simetría C₂) las rotaciones de 180° alrededor de los enlaces N-N llevarían a conformaciones idénticas a las originales, no existiendo de esta manera la pérdida del entorno quiral deseado observada en los casos anteriores (Figura 13).

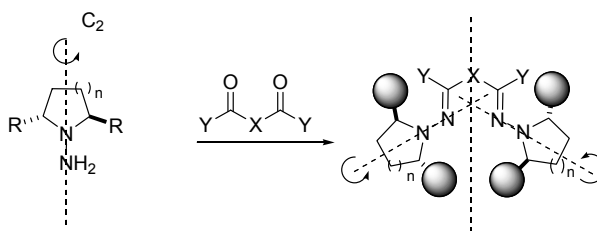
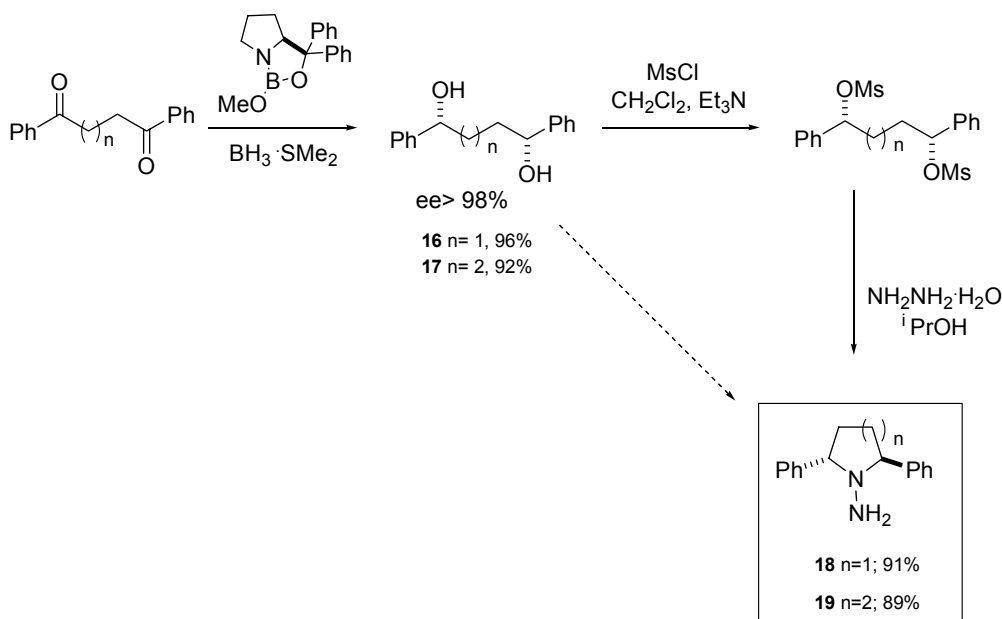


Figura 13

II.2.3.1. Síntesis de bis-hidrazonas del glioal derivadas de hidracinas C₂-simétricas.

Para confirmar esta hipótesis llevamos a cabo la síntesis de las hidracinas **18** y **19** a partir de los correspondientes alcoholes quirales siguiendo una metodología previamente empleada en nuestro grupo³⁹ y que ha sido optimizada durante el desarrollo de esta Tesis (Esquema 16).

³⁹ Ana Ferrete, Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla 2001.



Esquema 16

Partiendo de las dicetonas adecuadas, la reducción catalizada por oxaazaborolidinas quirales⁴⁰ originó los correspondientes dioles, que tras mesilación y doble sustitución con hidracina monohidrato proporcionaron las hidracinas C₂-simétricas **18** y **19** con muy buenos rendimientos. Es necesario hacer notar que este procedimiento permite la preparación de las hidracinas quirales enantiopuras deseadas en sólo tres pasos de síntesis, sin separaciones cromatográficas y a partir de dicetonas sencillas. Se demuestra la ausencia de racemización durante la doble sustitución por la ausencia de señales del isómero *meso* en los espectros de ¹H-RMN de las hidracinas **18** y **19** (Figura 14). Una ventaja adicional de la metodología es que al estar disponibles ambas formas enantioméricas del catalizador empleado en la reducción, se pueden preparar los dos enantiómeros de las hidracinas deseadas, y por tanto también son asequibles los dos enantiómeros de las bis-hidrazonas objeto de estudio. Esta metodología de síntesis a partir

⁴⁰ Para la reducción asimétrica de las dicetonas véase: D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2455.

de dioles quirales ha sido también empleada en esta Tesis para la obtención de hidracinas con sustituyentes alifáticos en el anillo de pirrolidina.⁴¹

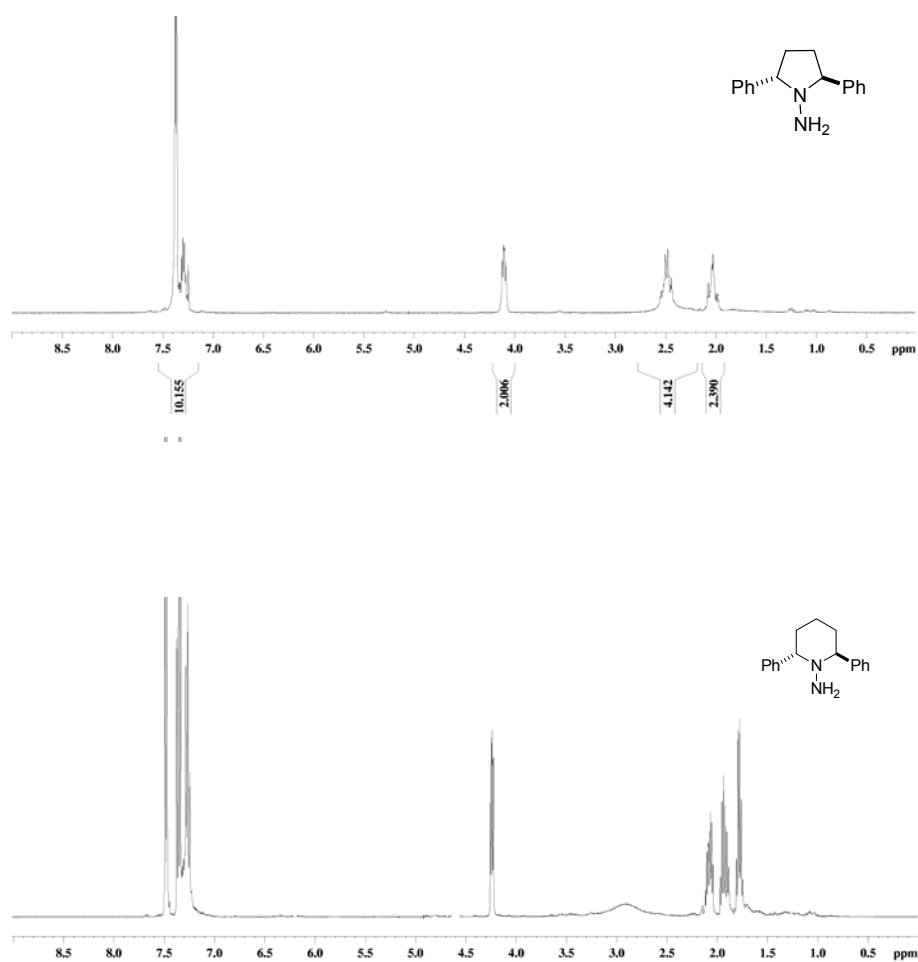
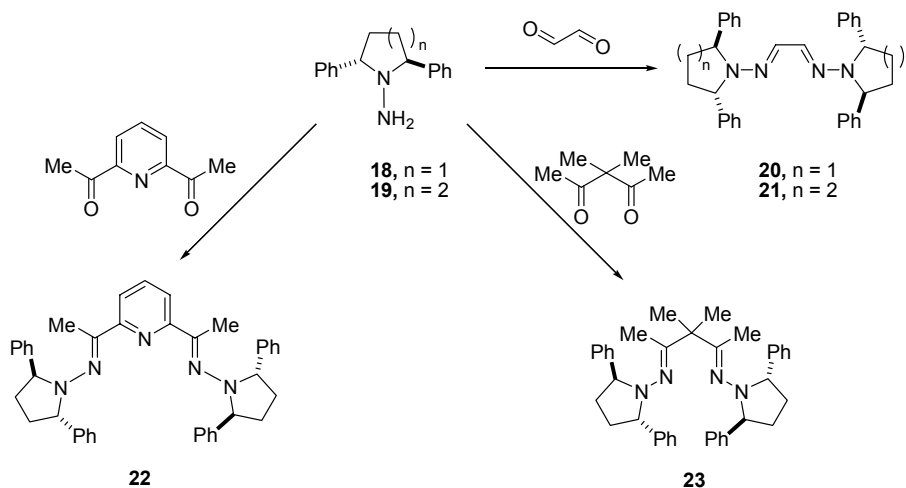


Figura 14: Espectros de ¹H-RMN de las hidracinas **18** y **19** respectivamente (crudos de reacción).

⁴¹ Ver apartado III.3.1.1.

Por condensación de las hidracinas **18** y **19** con glioxal anhidro fue posible obtener con buenos rendimientos las correspondientes bis-hidrazonas **20** y **21**.⁴² De manera similar se sintetizaron las bis-hidrazonas **22** y **23** a partir de la hidracina **18** por reacción con 2,6-diacetilpiridina y 2,2-dimetilacetilacetona, respectivamente (Esquema 17).



Esquema 17

En la Figura 15 se muestran las estructuras cristalinas de los compuestos **20** y **21** obtenidas por difracción de rayos X de monocristal. Los grados de piramidalización⁴³ medios de los nitrógenos amínicos en estos compuestos (14.7% para **20** y 56.4% para **21**) apuntan a una mayor planaridad del anillo de pirrolidina en comparación con el de piperidina, con la correspondiente influencia en la magnitud de la conjugación $n \rightarrow \pi$ previamente comentada (Apartado II.1.).

⁴² Para la preparación de glioxal anhidro consultar: G. Sheikhnehad, A. Brank, J. K. Christman, A. Goddard, E. Álvarez, H. Ford, V. E. Márquez, C. J. Marasco, J. R. Sufrin, M. O'Gara, X. Cheng, *J. Mol. Biol.* **1999**, 285, 2021.

⁴³ La fórmula empleada para el cálculo del grado de piramidalización en un átomo de N es: $\frac{360 - \sum \text{ángulos}}{360 - 328.4} \times 100$

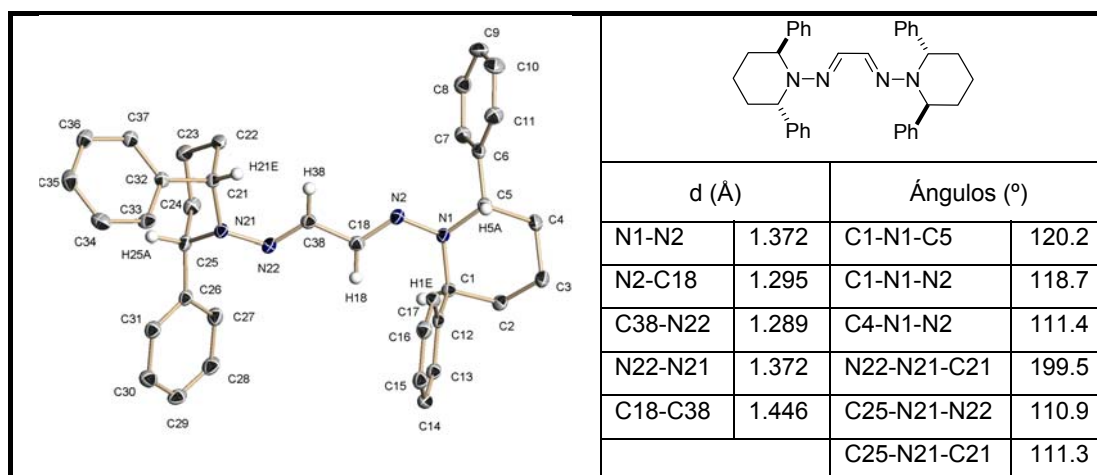
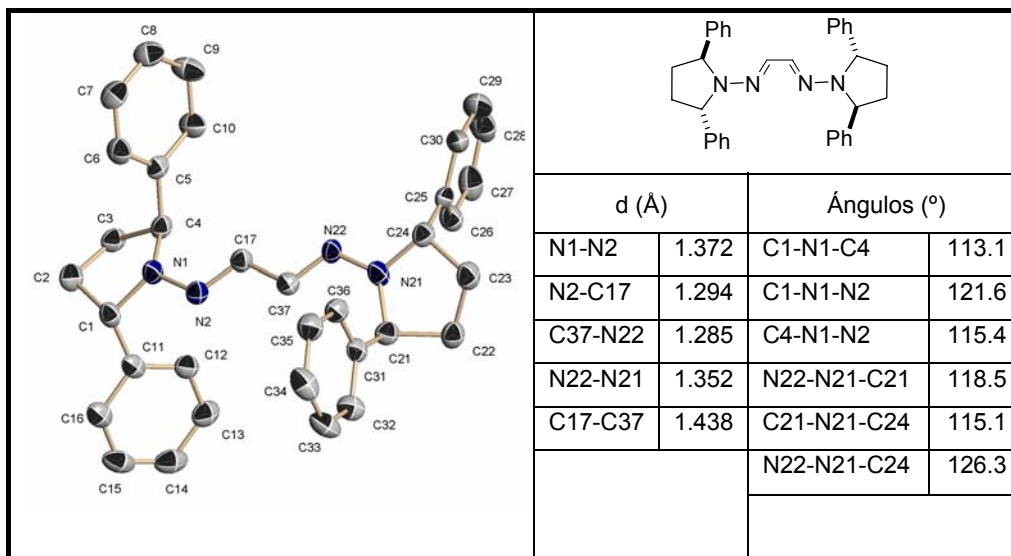
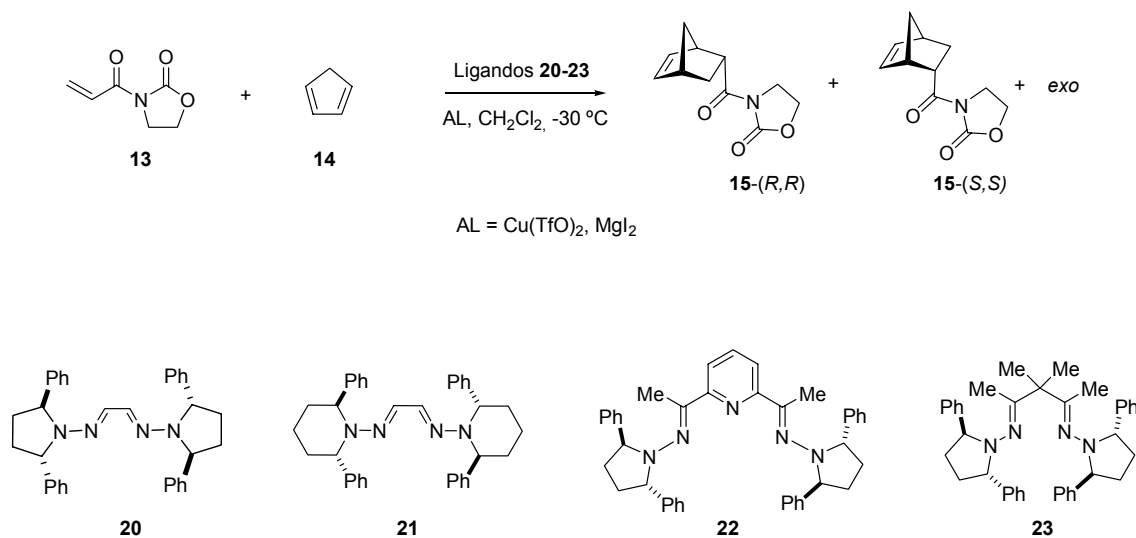


Figura 15: Diagramas ORTEP de 20 y 21.

II.2.3.2. Estudio de la utilidad de las bis-hidrazonas del glioxal 20-23 como ligandos en la reacción de Diels-Alder modelo. Optimización de los resultados.

Una vez sintetizadas las bis-hidrazonas 20-23 se estudió su comportamiento como ligandos en la reacción de cicloadición modelo empleando de nuevo las condiciones estándar previamente descritas (Esquema 18).⁴⁴ En este caso se emplearon como ácidos de Lewis $\text{Cu}(\text{TfO})_2$ y MgI_2 al ser los que proporcionan en general mejores resultados con las bis-oxazolidinas.



Esquema 18

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. El análisis de la misma muestra claramente que la combinación $\text{Cu}(\text{II})$ -20 en CH_2Cl_2 es la que proporciona los mejores resultados (entrada 1). El inconveniente que presentan los sistema bis-hidrazona- $\text{Cu}(\text{II})$ es que son térmicamente inestables y se descomponen por encima de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en CH_2Cl_2 , lo que impide el uso de este catalizador a temperaturas superiores a la indicada.

⁴⁴ Ver apartado II.2.2.2.

Tabla 2

Entrada	Ligando	Ac. de Lewis	Rdto. (%) ^a	endo:exo ^b	ee (%) ^c	t (h).
1	20	Cu(TfO) ₂	92	93:7	68(<i>R,R</i>)	48
2	20	MgI ₂	94	91:9	2	5
3 ^d	20	Cu(TfO) ₂	38 ^e	90:10	21(<i>R,R</i>)	24
4	20	Cu(SbF ₆) ₂	87	94:6	47(<i>R,R</i>)	16
5	21	MgI ₂	91	92:8	4	5
6	21	Cu(TfO) ₂	65	94:6	26(<i>R,R</i>)	65
7	22	Cu(TfO) ₂	93	91:9	16(<i>R,R</i>)	12
8	23	Cu(TfO) ₂	85	90:10	0	12

^a Rendimientos de los productos aislados. ^b Relación determinada mediante integración relativa de las señales en el espectro de ¹H-RMN. ^c Determinados por HPLC (Chiralcel OD). ^d Reacción llevada a cabo en THF. ^e El catalizador se descompone tras aproximadamente cuatro horas de reacción en este disolvente.

Por otra parte se observa que los tiempos de reacción con Cu(TfO)₂ son excesivamente largos. Por ello, decidimos investigar el uso de sales de Cu(II) con contraiones menos coordinantes, como el Cu(SbF₆)₂.⁴⁵ Esta modificación (Tabla 2, entrada 4), aunque efectivamente lleva a reacciones más rápidas, hace disminuir el ee del producto en más de un 20%, por lo que no supone una mejora de los resultados.

También es conocido que la adición de tamiz molecular (4Å) acelera los tiempos de reacción y aumenta el ee de los productos.⁴⁶ La utilización de tamiz molecular en nuestro sistema mejoró significativamente los resultados (Tabla 3, entradas 2 y 3), permitiendo obtener el cicloadducto deseado con enantioselectividad mejorada, aunque los tiempos de reacción, aún acortándose, siguen siendo largos. Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron con el sistema indicado llevando a cabo la reacción a -70 °C (Tabla 3, entrada 6).

⁴⁵ El uso de Cu(SbF₆)₂ para aumentar la reactividad del catalizador es práctica común, véase: a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. b) D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. Matt, S. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

⁴⁶ a) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340. b) T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539.

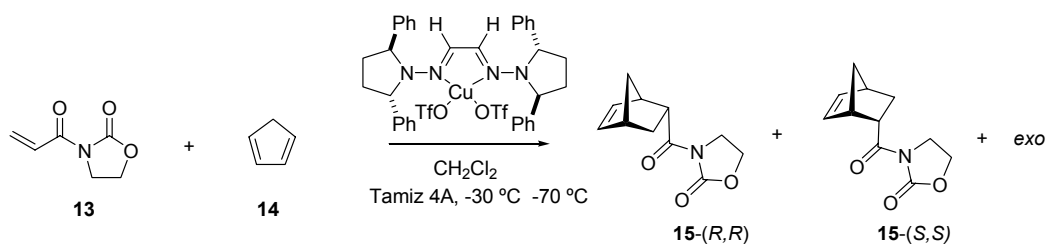


Tabla 3

Entrada	Ligando	Temp.(°C)	Tamiz 4Å	Rdto. (%) ^a	endo:exo ^b	ee (%) ^c	t(h)
1	20	-30	no	92	93:7	68(<i>R,R</i>)	48
2	20	-40	no	89	92:8	70(<i>R,R</i>)	96
3	20	-40	sí	95	96:4	83(<i>R,R</i>)	60
4	20	-50	sí	94	96:4	90(<i>R,R</i>)	72
5	20	-60	sí	96	97:3	92(<i>R,R</i>)	96
6	20	-70	sí	90	98:2	95(<i>R,R</i>)	120
7	<i>ent</i> - 20	-70	sí	91	98:2	95(<i>S,S</i>)	120

^a Rendimientos de los productos aislados. ^b ed determinado mediante integración relativa de las señales en el espectro de ¹H-RMN. ^c Determinados por HPLC (Chiralcel OD).


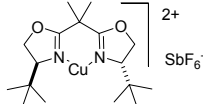
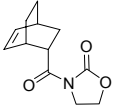

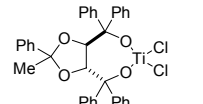
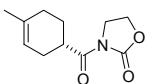

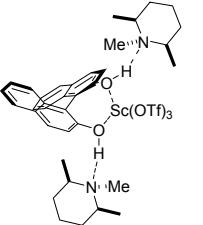
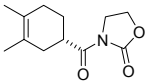

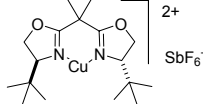
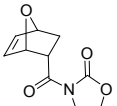
Los resultados aquí recogidos sobre la influencia de la temperatura en la enantio- y diastereoselectividad del proceso (entradas 4, 5 y 6) apoyan la hipótesis de partida sobre la influencia del giro N-N y demuestran la validez de la estrategia desarrollada para evitar su efecto. Además, colocan al nuevo catalizador preparado entre los mejores descritos para esta reacción en términos de enantioselectividad (ver Apartado II.2.1).

II.2.3.3. Extensión del uso del catalizador **20**-Cu(TfO)₂ a la reacción de Diels-Alder con otros dienos.

En la siguiente etapa de la investigación decidimos estudiar la extensión de la utilidad del catalizador **20**-Cu(TfO)₂ a la reacción de la *N*-acrililoxazolidinona con diversos dienos para los que los resultados descritos en la bibliografía no eran

satisfactorios en términos de estereoselectividad y/o reactividad.⁴⁷ En la Tabla 4 se muestran los mejores resultados descritos en la bibliografía para una serie de dienos de distinta naturaleza menos rígidos que el ciclopentadieno, indicándose los correspondientes sistemas catalíticos empleados.⁴⁸

Tabla 4.

Dieno	Catalizador	T (°C)	Producto	ed (%)	ee (%)	Rto. (%)	Ref.
		25	 (S,S)-24	90	93 (S,S)	90	48a
		0	 (S)-25	--- ^a	96 (S)	90	48b
		-78	 (S)-26	---	73 (S)	78	48c
		-78	 (S,S)-27	60	97 (S,S)	97	48d

^a Sólo se detecta un regioisómero.

⁴⁷ Diversos estudios sobre la reactividad de las *N*-acrililoxazolidinonas con sustituyentes sobre el doble enlace C=C indican que estos sustratos son menos reactivos que la propia *N*-acrililoxazolidinona: a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460. b) S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15721. c) N. Giuseppone, I. Santos, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 639. Ésto, unido la limitación del uso del catalizador a bajas temperaturas, nos decidió a estudiar la extensión de sus posibilidades catalíticas usando diferentes dienos y manteniendo como sustrato el dienófilo original.

⁴⁸ a) D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. Matt, S. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582. b) K. Narasaka, H. Tanaka, F. Kanai *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 387. c) S. Kobayashi, A. Mitsuharu, I. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758. d) D. A. Evans, D. M. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 57.

En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos en esta investigación para la reacción de los mismos dienos cuando el catalizador utilizado es **20**-Cu(TfO)₂ bajo condiciones optimizadas.

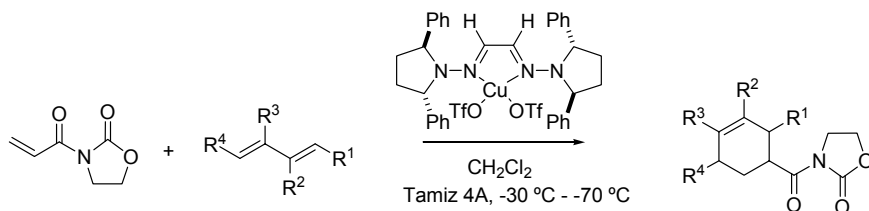


Tabla 5: Resultados optimizados para diferentes dienos empleando **20**-Cu(TfO)₂.

Entrada	Dieno	T °C	Producto	t (d)	ed (%)	ee (%)	Rto. (%)
1		-25	 (R,R)-24	6	99	84 (<i>R,R</i>)	83
2		-35	 (R)-25	8	--- ^a	92 (<i>R</i>)	79
3		-35	 (R)-26	9	---	92 (<i>R</i>)	89
4		-50	 (R,R)-27	7	74	96 (<i>R,R</i>)	88

^a Sólo se detecta un regioisómero.

Del análisis de estos resultados se deduce que la buena selectividad proporcionada por este catalizador en el caso del ciclopentadieno se conserva en el caso de los nuevos dienos más flexibles ensayados. Es especialmente destacable la

enantioselectividad observada en el caso del 2,3-dimetilbutadieno (entrada 3), que constituye el mejor resultado descrito hasta el momento, así como la diastereoselección en la reacción con furano (entrada 4).

Los resultados obtenidos permiten afirmar que el sistema bis-hidrazona **20**-Cu(II) es un excelente catalizador para la reacción de Diels-Alder entre *N*-acrililoxazolidinonas y dienos de distinta naturaleza. Una ventaja adicional de la metodología es que ambas formas enantioméricas del ligando son igualmente disponibles, ventaja de la que carece el Cu(^tBu-BOX), cuyo enantiómero, como ya se ha comentado, ha de sintetizarse a partir de *D*-*terc*-leucinol, producto de partida excesivamente caro y por ello no fácilmente accesible.

No obstante, ya se ha mencionado la limitación asociada a los largos tiempos de reacción, por lo que en la actualidad se encuentra en curso una investigación encaminada a incrementar la reactividad de este sistema catalítico.

II.2.3.4. Interpretación del transcurso estereoquímico de la reacción.

La interpretación del transcurso estereoquímico de la reacción se puede realizar en base al modelo empleado por D. A. Evans y col. para el sistema relacionado [Cu(II)-(^tBuBOX)]. En este modelo se consideran tres requerimientos en el complejo catalizador-sustrato:

- El dienófilo se coordina al centro metálico por los dos átomos de oxígeno de los carbonilos. Este hecho está favorecido por el uso de contraiones poco coordinantes.⁴⁹

- Considerando la configuración electrónica del Cu(II) (d⁹), en el complejo resultante catalizador-sustrato el Cu adopta una geometría plano-cuadrada.

- Por último, los autores, basados en sus estudios anteriores sobre esta misma reacción pero usando como sustrato amidas quirales, proponen que la conformación reactiva del dienófilo en el complejo catalizador-sustrato es la *s-cis*.⁵⁰

⁴⁹ D. A. Evans, S. Miller, T. Lectka, P. Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559.

⁵⁰ D. A. Evans, T. K. Chapman, T. D. Hung, T. A. Kawaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1184.

Aplicando los mismos requerimientos a nuestro sistema, la enantioselectividad observada, contraria a la obtenida con el sistema bis-oxazolina (Figura 16), se puede explicar considerando el ataque más favorable por la cara contraria en el complejo representado en la figura. Según se observa en la misma, esta cara se encuentra en este caso menos impedida estéricamente por estar más alejada grupo Ph del anillo de pirrolidina.

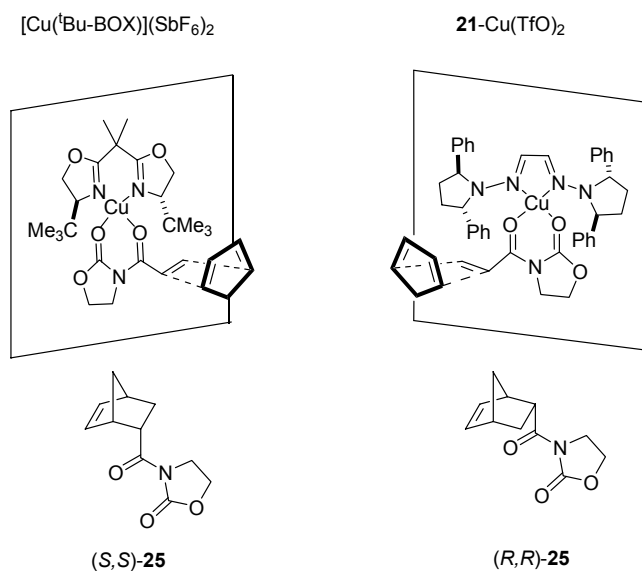


Figura 16. Interpretación de la enantioselectividad observada.

II.3. Conclusiones

1. Se ha desarrollado y optimizado una metodología que permite la síntesis en sólo tres pasos y sin purificaciones cromatográficas de ambos enantiómeros de hidracinas C_2 -simétricas enantiopuras con muy buenos rendimientos, a partir de dicetonas fácilmente asequibles. La condensación de éstas y otras hidracinas quirales con diversos compuestos dicarbonílicos permite acceder fácilmente a familias de bis-hidrazonas con una amplia variabilidad estructural.

2. Se ha explorado el comportamiento de éstas como ligandos de diversos metales. En general se forman complejos estables y adecuados para su utilización como catalizadores de tipo ácido de Lewis.

3. La reacción de cicloadición de Diels-Alder entre la *N*-acriloiloxazolidinona y ciclopentadieno ha sido elegida como modelo para evaluar la capacidad de estos complejos como catalizadores quirales. Aunque todos ellos catalizan la formación de los productos con altos rendimientos y diastereoselectividades, los mejores resultados se obtienen empleando complejos bis-hidrazona/Cu(II).

4. La introducción de grupos dialquilamino terminales de simetría C_2 se revela como la estrategia de diseño más adecuada para generar entornos quirales estables en las proximidades del centro metálico.

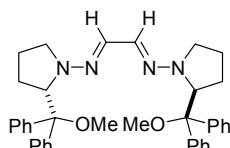
5. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se consiguen obtener altas enantioselectividades, que igualan o superan, en algún caso, los mejores resultados descritos para las cicloadiciones de Diels-Alder entre la *N*-acriloiloxazolidinona y diversos dienos. A pesar de ello, la reactividad del sistema catalítico es baja.

6. Dada la fácil síntesis, las enormes posibilidades de modificación estructural de estos compuestos y la posibilidad de usar otros centros metálicos que aporten distinta reactividad, es de esperar que se encuentren posteriores aplicaciones de las bis-hidrazonas en catálisis asimétrica.

II.4. Parte Experimental

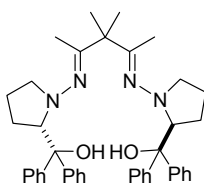
II.4.1. Síntesis de bis-hidrazonas del glioal derivadas de la prolina

II.4.1.1. Bis-hidrazona 6



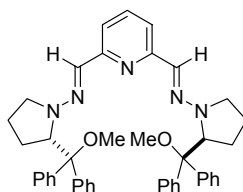
A una disolución de la (*S*)-1-amino-2-metoxidifenilmetilpirrolidina (**3-OMe**) (1g, 3.54 mmol) en MeOH (6 mL) a temperatura ambiente se añade glioal (203 μ L, 40% en H₂O, 1.77 mmol) lentamente durante 4 horas. Se agita durante 2 horas más y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:6), obteniéndose el compuesto **6** como un polvo blanco (633 mg; 61%). $[\alpha]_D^{20}$ -272.6 (*c* 0.6, CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.16-0.30 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 4.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.23-7.48 (m, 20H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 22.1, 26.4, 50.6, 51.4, 67.5, 85.9, 126.9, 127.1, 127.5, 128.3, 129.7, 130.1, 134.1, 141.1, 141.9. Anal. Calcd para C₃₈H₄₂N₄O₂: C, 77.78; H, 7.21; N, 9.55. Encontrado: C, 77.69; H, 6.99; N, 9.51. HRMS *m/z* calcd. para C₃₈H₄₂N₄O₂ 587.3306, encontrado 587.3300.

II.4.1.2. Bis-hidrazona 7



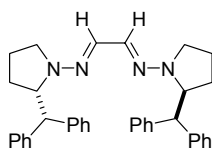
A una disolución de (*S*)-1-amino-2-hidroxidifenilmetilpirrolidina (**3-OH**) (534 mg, 2 mmol) en MeOH (4 mL) se añade 2,2-dimetilacetilacetona (128 mg, 1 mmol). Se agita durante 5 días a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en la mínima cantidad de CHCl₃ y se le añade hexano poco a poco, obteniéndose el compuesto **7** en forma de agujas transparentes (135 mg; 43%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.70-1.88 (m, 6H), 1.90-2.08 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 2H), 2.88-3.05 (m, 2H), 4.02 (sa, 2H), 4.35-4.50 (m, 2H), 6.90-7.60 (m, 20H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 18.3, 23.4, 24.3, 27.0, 55.7, 72.6, 78.3, 125.6, 125.9, 126.0, 126.3, 127.3, 128.1, 145.9, 147.3, 166.5. Anal. Calcd para C₄₁H₄₈N₄O₂: C, 78.31; H, 7.69; N, 8.91. Encontrado: C, 78.17; H, 7.45; N, 8.79.

II.4.1.3. Bis-hidrazona **8**



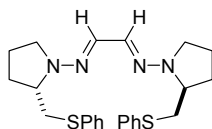
A una disolución de la (*S*)-1-amino-2-metoxidifenilmetilpirrolidina (**3-OMe**) (1g, 3.54 mmol) en MeOH (6 mL) a temperatura ambiente se añade 2,6-diformilpiridina (239 mg, 1.77 mmol) lentamente durante 4 horas. Se agita durante 2 horas más y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:6), obteniéndose el compuesto **8** como un polvo amarillo (800 mg; 68%). $[\alpha]_D^{20}$ -439.0 (*c* 0.6, CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.12-0.35 (m, 2H), 0.75-0.95 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 4.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.10-7.60 (m, 23H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 26.0, 49.0, 51.6, 67.1, 85.9, 115.2, 126.3, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 129.6, 130.1, 130.2, 135.8, 141.6, 155.8. Anal. Calcd para C₄₃H₄₅N₅O₂: C, 77.80; H, 6.83; N, 10.55. Encontrado: C, 77.95; H, 6.98; N, 10.32. HRMS *m/z* calcd. para C₄₃H₄₅N₅O₂ 664.3651, encontrado 664.3647.

II.4.1.4. Bis-hidrazona **9**



A una disolución de la (*S*)-1-amino-2-difenilmetilpirrolidina (**4**) (504 mg, 2 mmol) en MeOH (4 mL) se añade glioxal (115 μ L, 40% en H₂O, 1 mmol) lentamente durante 4 horas. Se agita durante 30 minutos más y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:10), obteniéndose el compuesto **9** como un sólido blanco (353 mg; 67%). $[\alpha]_D^{20}$ -340.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95-1.10 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 2H), 3.10-3.28 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.95-7.40 (m, 22H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22.5, 27.0, 49.0, 53.7, 66.6, 126.4, 126.5, 128.1, 128.4, 129.4, 130.1, 134.0, 142.5, 143.1. Anal. Calcd para C₃₂H₃₈N₄: C, 82.09; H, 7.27; N, 10.64. Encontrado: C, 81.95; H, 7.55; N, 10.32. HRMS *m/z* calcd. para C₃₆H₃₈N₄ 526.3096, encontrado 526.3083.

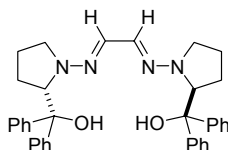
II.4.1.5. Bis-hidrazona **10**



A una disolución de la (*S*)-1-amino-2-feniltiometilpirrolidina (**2**), (420 mg, 2.0 mmol) en MeOH (3 mL) se añade glioxal (115 μ L, 40% en H₂O, 1.0 mmol) lentamente durante 4 horas. Se agita durante 1 hora más y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:6), obteniéndose el compuesto **10** como un polvo blanco (299 mg, 68%). $[\alpha]_D^{20}$ +43.7 (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ¹H

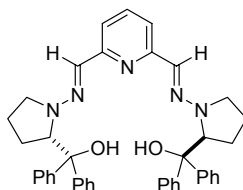
RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.80-2.10 (m, 8H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.15-7.43 (m, 10H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 26.9, 30.0, 49.1, 69.3, 126.0, 129.1, 129.2, 135.1, 137.1. Anal. Calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{S}_2$: C, 65.71; H, 6.89; N, 12.77. Encontrado: C, 65.92; H, 7.11; N, 12.11. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{S}_2$ 438.1912, encontrado 438.1899.

II.4.1.6. Bis-hidrazona **11**



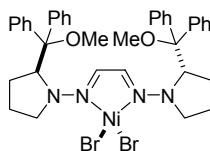
A una disolución de la (*S*)-1-amino-2-hidroxidifenilmetilpirrolidina (**3-OH**) (534 mg, 2 mmol) en MeOH (4 mL) se añade glioxal (115 μL , 40% en H_2O , 1 mmol) lentamente durante 4 horas. Se agita durante 30 minutos más y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en la mínima cantidad de CHCl_3 y se le añade hexano poco a poco, obteniéndose el compuesto **11** en forma de agujas transparentes (374 mg; 67%). $[\alpha]_D^{20}$ -579.0 (*c* 1.11, CHCl_3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00-1.20 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 4H), 2.84 (c, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.10-3.24 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 2H), 5.77 (sa, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.20-7.42 (m, 20H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 21.8, 27.2, 48.9, 69.3, 81.1, 126.8, 127.0, 127.4, 127.5, 127.8, 128.1, 134.1, 144.7, 146.1. Anal. Calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 77.39; H, 6.86; N, 10.03. Encontrado: C, 77.09; H, 6.85; N, 9.84. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ 559.3073, encontrado 559.3053.

II.4.1.7. Bis-hidrazona **12**



A una disolución de (*S*)-1-amino-2-hidroxidifenilmetilpirrolidina (**3-OH**) en MeOH (534 mg, 2 mmol) se añade 2,6-diformilpiridina (135 mg, 1 mmol), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en la mínima cantidad de CHCl₃ y se le añade hexano poco a poco, obteniéndose el compuesto **12** en forma de agujas amarillas (528 mg; 83%). $[\alpha]_D^{20} +488.1$ (*c* 1.06, CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.41 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 4.65-4.85 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H) 7.10-7.68 (m, 23H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 22.0, 27.1, 48.9, 68.9, 80.2, 118.4, 121.5, 126.7, 127.0, 127.7, 128.0, 132.6, 136.1, 144.9, 146.5, 154.8. Anal. Calcd para C₄₁H₄₁N₅O₂: C, 77.45; H, 6.50; N, 11.02. Encontrado: C, 77.15; H, 6.41; N, 11.44. HRMS *m/z* calcd. para C₄₁H₄₁N₅O₂ 636.3339, encontrado 636.3340.

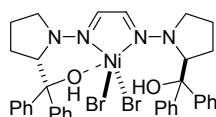
II.4.1.8. Síntesis del complejo **6-NiBr₂**



A una disolución de la bis-hidrazona **6** (176 mg, 0.3 mmol) en THF (10 mL) a -20 °C se añade NiBr₂(DME) (92.5 mg, 0.3 mmol) y se agita a esa temperatura durante una hora. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se elimina el disolvente a

presión reducida. El residuo resultante se lava con éter (2x5 mL) y se cristaliza de una mezcla de CH₂Cl₂-Et₂O obteniéndose el complejo **6-NiBr₂** en forma de cristales marrones paramagnéticos (104 mg, 43%). P.f. 154 °C (desc.) Anal. Calcd para C₃₈H₄₂Br₂N₄NiO₂: C, 56.68; H, 5.26; N, 6.96; encontrado C, 57.01; H, 4.89; N, 6.78.

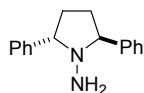
II.4.1.9. Síntesis del complejo **11-NiBr₂**



A una disolución de la bis-hidrazona **11** (167 mg, 0.3 mmol) en THF (10 mL) a -20 °C se añade NiBr₂(DME) (92.5 mg, 0.3 mmol) y se agita a esa temperatura durante una hora. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se lava con éter (2x5 mL) y se cristaliza de una mezcla de CH₂Cl₂-Et₂O, obteniéndose el complejo **11-NiBr₂** en forma de cristales marrones paramagnéticos (142 mg, 61%). P.f. 187 °C (desc.) Anal. Calcd para C₃₆H₃₈Br₂N₄NiO₂·CH₂Cl₂: C, 51.55; H, 4.68; N, 6.50; encontrado C, 51.48; H, 4.69; N, 6.43

II.4.2. Síntesis de hidracinas de simetría C₂

II.4.2.1. (2*S*,5*S*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina (**18**)

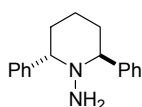


A una disolución de MsCl (8 mL, 106 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a -20 °C se añade lentamente otra disolución preenfriada de (1*R*,4*R*)-1,4-difenilbutan-1,4-diol (10 g,

41.2 mmol) y Et₃N (7.4 mL, 124 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL). La mezcla se agita a esa temperatura durante 90 minutos, transcurridos los cuales se termina la reacción por adición de una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL). Se elimina el disolvente a presión reducida hasta un volumen aproximado de 40 mL y se diluye con AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con una mezcla de H₂O-NaCl sat-NaHCO₃ sat. 1:2:1 (4x100 mL) y NaHCO₃ sat. (2x100 mL). Tras concentrar la fase orgánica de nuevo hasta unos 30 mL, se enfría en un baño de hielo y se añade lentamente y agitando hexano frío, con lo que precipita el (1*R*,4*R*)-1,4-bis(metanosulfonilo)-1,4-difenilbutano que se separa por decantación.⁵¹ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.86-2.05 (m, 10H), 5.74 (dd, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.00-7.30 (m, 10H).

Se añade ¹PrOH (40 mL) e NH₂NH₂·H₂O (41.2 g, 840 mmol, 20 eq.) y se deja la reacción durante 4 días con agitación intensa a 4 °C. La mezcla de reacción se diluye con Et₂O (150 mL) y se lava con NaHCO₃ sat. (2x50 mL) y NaCl sat. (1x50 mL). Es importante volver a extraer cada una de las fases acuosas con Et₂O antes de desecharlas. Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **18** como un sirupo amarillo muy viscoso (8.92 g, 91%). [α]_D²⁰ +122.5 (*c* 0.36, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.02-2.07 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 5.7, 4.2 Hz, 2H), 7.27-7.38 (m, 10H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 30.8, 69.6, 127.7, 128.7, 128.8, 141.6. Anal. Calcd para C₁₆H₁₈N₂: C, 80.63; H, 7.61; N, 11.75. Encontrado: C, 80.78; H, 7.59.

II.4.2.2. (2*S*,6*S*)-1-Amino-2,6-difenilpiperidina (**19**)

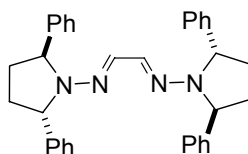


⁵¹ Este bismesilado puede ser recristalizado, pero ello no mejora el rendimiento de la reacción. Es importante no intentar secar a vacío este compuesto, ya que al hacerlo para caracterizarlo completamente descompone transformándose en un sirupo rojo.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de la hidracina **18** pero partiendo del (1*R*,5*R*)-1,5-difenilpentano-1,5-diol, la hidracina **19** se obtiene con un 90% de rendimiento. $[\alpha]_D^{20} +74.5$ (*c* 0.94, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.70-1.80 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.83 (sa, 2H), 4.23 (dd, *J* = 6.4, 4.8 Hz, 2H), 7.22-7.48 (m, 10H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 19.3, 30.4, 65.6, 127.0, 128.4, 128.5, 142.8. Anal. Calcd para C₁₇H₂₀N₂: C, 80.91; H, 7.82; N, 11.07. Encontrado: C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10.

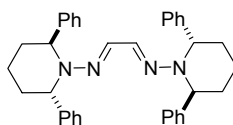
II.4.3. Síntesis de bis-hidrazonas del glioxal derivadas de hidracinas de simetría C₂

II.4.3.1. Bis-hidrazona **20**



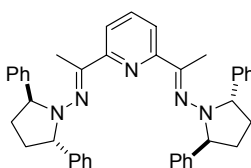
Una disolución de la hidracina **18** (4.62 g, 19.4 mmol) y glioxal seco (9.24 mmol) se agita en metanol (6 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto **20** se obtiene como un polvo blanco que se recoge por filtración (2.49 g, 54%). Un 14% de rendimiento adicional puede ser obtenido por cromatografía sobre gel de sílice del filtrado (AcOEt-Hex 1:3). $[\alpha]_D^{20} -392.8$ (*c* 1.05, CHCl₃); P.f. 193-194 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.71 (m, 4H), 2.40-2.51 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 6.48 (s, 2H), 7.11-7.31 (m, 20H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 31.0, 64.8, 126.1, 126.7, 128.4, 133.3, 143.7. Anal. Calcd para C₃₄H₃₄N₄; C, 81.89; H, 6.87; N, 11.24. Encontrado: C, 81.68 H, 6.67; N, 11.18. HRMS *m/z* calcd. para C₃₄H₃₄N₄ 498.2783, encontrado 498.2781.

II.4.3.2. Bis-hidrazona 21



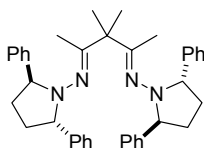
Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de **20**, pero utilizando la hidracina **19**, se obtiene la bis-hidrazona **21** como un polvo blanco (2.65 g, 52%). $[\alpha]_D^{20}$ -251.1 (*c* 1.00, CHCl₃); P.f. 196-197 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.51 (m, 4H), 1.91-2.03 (m, 8H), 4.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 6.89 (s, 2H), 7.16-7.28 (m, 20H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 18.0, 30.6, 60.7, 126.2, 126.3, 127.6, 128.1, 142.1. Anal. Calcd C₃₆H₃₈N₄. C, 82.09; H, 7.27; N, 10.64. Encontrado: C, 81.99; H, 7.32; N, 10.82.

II.4.3.3. Bis-hidrazona 22



Una disolución de la hidracina **18** (1.73 g, 7.28 mmol) y 2,6-diacetilpiridina (3.5 mmol) se agita en tolueno (4 mL) a temperatura ambiente durante un día. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno), obteniéndose el compuesto **22** (1.52 g; 72%) como un polvo amarillo. $[\alpha]_D^{26}$ +1153.3 (*c* 1.45, CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90-1.96 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.48-2.58 (m, 4H), 5.14 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 17H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 15.9, 33.0, 69.2, 119.3, 126.4, 127.0, 127.9, 135.2, 144.0, 153.6, 154.7. Anal. Calcd C₄₁H₄₁N₅; C, 81.56; H, 6.84; N, 11.60. Encontrado: C, 81.28; H, 6.96; N, 11.38.

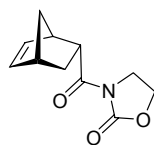
II.4.3.4. Bis-hidrazona **23**



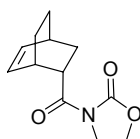
Una disolución de la hidracina **18** (2.31 g, 9.7 mmol) y 3,3-dimetilacetilacetona (4.7 mmol) se agita en metanol (4 mL) a temperatura ambiente durante una semana. La mezcla de reacción se filtra, obteniéndose el compuesto **23** como un polvo blanco (1.15 g; 43%). $[\alpha]_D^{26} +418.8$ (c 1.16, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.87-1.95 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 4H), 4.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 4H), 7.05-7.30 (m, 20H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 15.5, 23.0, 33.8, 49.8, 68.7, 126.3, 127.6, 127.8, 143.9, 165.1. Anal. Calcd $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4$. C, 82.35; H, 7.80; N, 9.85. Encontrado: C, 81.92; H, 7.87; N, 9.82.

II.4.4. Procedimiento general para las ciclaciones de Diels-Alder entre la *N*-acrililoxazolidinona y diferentes dienos catalizadas por **20**- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

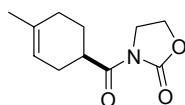
En un tubo de Schlenk se añade $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (14.2 mg, 0.04 mmol), la bishidrazona **20** (22 mg, 0.044 mmol), *N*-acrililoxazolidinona (56 mg, 0.4 mmol) y tamiz molecular activado de 4 Å (15 mg). Esta mezcla se calienta a vacío a 50 °C durante 20 minutos, transcurridos los cuales se enfría a la temperatura deseada y se añade CH_2Cl_2 (0.5 mL) y el dieno correspondiente (2.2 mmol). La mezcla de reacción se agita hasta que se consume totalmente el producto de partida (monitorizado por ccf). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hex-AcOEt 2:1), obteniéndose el cicloadducto deseado y recuperándose el ligando **20** (75-80%).

II.4.4.1. Síntesis de 15

A partir de ciclopentadieno. Rto: 74 mg, 90%; ed 96% y ee 95% por HPLC (Chiralpack OD, 2-propanol:hexano 10:90, 1.0 mL/min, 25 °C).⁵²

II.4.4.2. Síntesis de 24

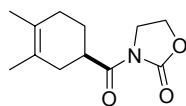
A partir de ciclohexa-1,3-dieno. Rto: 73 mg, 83%; ed 99% y ee 84% por HPLC (Chiralpack AD, 2-propanol:hexano 8:92, 1.0 mL/min, 40 °C.)⁵³

II.4.4.3. Síntesis de 25

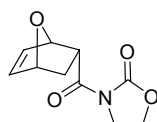
A partir de 2-metilciclohexa-1,3-dieno. Rto: 66 mg, 79%; ee 92% por HPLC (Chiralpack AD, 2-propanol:hexano 10:90, 1.0 mL/min, 40 °C).⁵³

⁵² La caracterización espectroscópica de **15** se puede encontrar en: D. A. Evans, T. K. Chapman, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460.

⁵³ D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. Matt, S. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

II.4.4.4. Síntesis de 26

A partir de 2,3-dimetilciclohexa-1,3-dieno. Rto: 79 mg, 89%; ee 92% por HPLC (Chiralpack AD, 2-propanol:hexano 10:90, 1.0 mL/min, 25°C. T de retención: 9.62 min isómero (*S,S*) y 10.85 min isómero (*R,R*). $[\alpha]_D^{25} +51.0$ ($c = 1.3$, CHCl_3) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.0 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.73-3.59 (m, 1H), 2.29-1.81 (m, 6H), 1.59 (s, 6H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 153.5, 125.6, 124.0, 62.2, 43.1, 39.3, 33.7, 31.4, 26.5, 19.3, 19.1. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 223.1208, encontrado 233.1210.

II.4.4.5. Síntesis de 27

A partir de furano. Rto: 73 mg, 88%; ed 74% y ee 96% por HPLC (Chiralpack AD, 2-propanol:hexano 10:90, 1.0 mL/min, 25 °C).⁵⁴

⁵⁴ D. A. Evans, D. M. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 57.

***III. Carbenos N-heterocíclicos quirales
N-dialquilamino sustituidos***

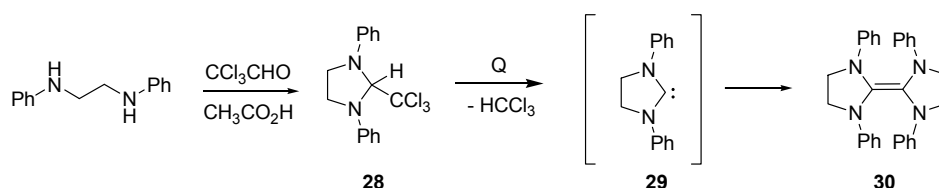
III.1. Introducción y objetivos

III. Carbenos *N*-heterocíclicos quirales *N*-dialquilamino sustituidos

III.1. Introducción y objetivos

Tras los resultados obtenidos con las bis-hidrazonas quirales del glioxal derivadas de hidracinas C_2 simétricas en el campo de la catálisis enantioselectiva, fijamos nuestra atención en otro tipo de estructuras empleadas en este campo de la síntesis, en el que consideramos la posibilidad de aplicar en parte la filosofía anteriormente expuesta. Concretamente, decidimos abordar el estudio de la síntesis y aplicaciones de nuevos carbenos quirales *N*-heterocíclicos *N*-dialquilamino sustituidos.

Los primeros estudios sobre carbenos *N*-heterocíclicos se remontan a las investigaciones de Wanzlick en los años 60 sobre imidazol-2-ilidenos.⁵⁵ En sus primeros trabajos Wanzlick postuló que la estabilidad de los carbenos debería aumentar de manera drástica por la presencia de sustituyentes nitrogenados sobre el carbono carbénico, e intentó la preparación del 1,3-difenilimidazolin-2-ilideno **29** por eliminación térmica de cloroformo a partir de **28** (Esquema 19). Sin embargo, no consiguió aislar el carbeno deseado y el único producto obtenido en la reacción fue la olefina dimérica **30** que presumiblemente se formaba a través del carbeno intermedio.

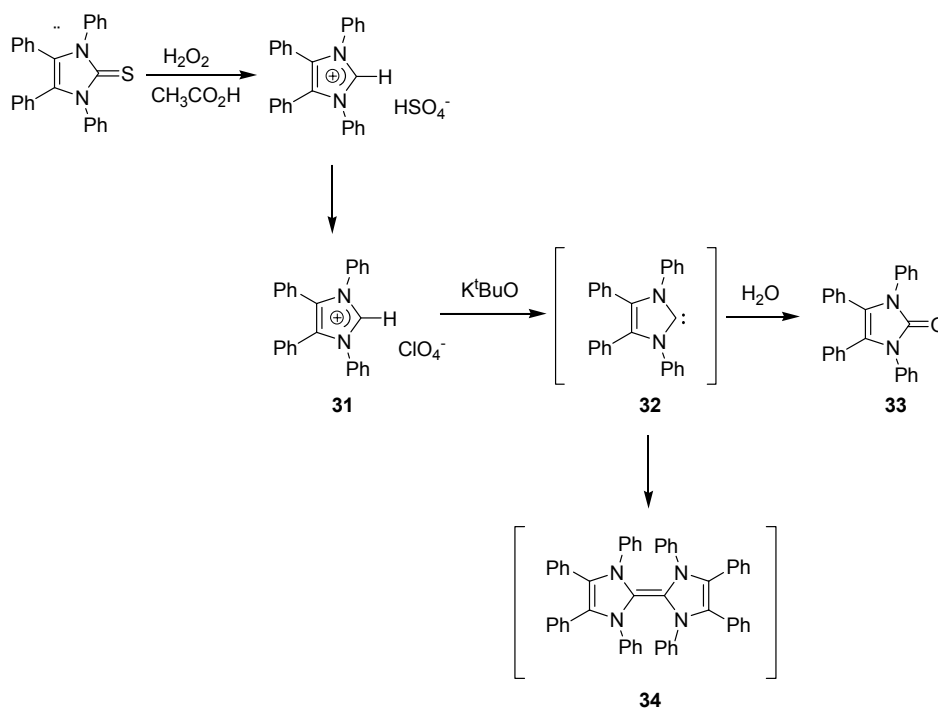


Esquema 19

Wanzlick y col. se propusieron posteriormente el aislamiento del 1,3,4,5-tetrafenilimidazol-2-ilideno **32** por desprotonación del correspondiente perclorato de

⁵⁵ a) H. W. Wanzlick, H. H. Kleiner, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1962**, *1*, 75; b) H. W. Wanzlick, F. Esser, H. H. Kleiner, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1208. c) K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42.

imidazolio **31** con *tert*-butóxido potásico (Esquema 20).⁵⁶ Sin embargo tampoco en este caso pudieron ser observados ni aislados ni el dímero **34** ni el carbeno objetivo **32**, que fue “atrapado” como la 1,3,4,5-tetrafenilimidazol-2-ona **33** originada según los autores por la reacción del mismo con agua *in situ* en presencia de oxígeno del aire.



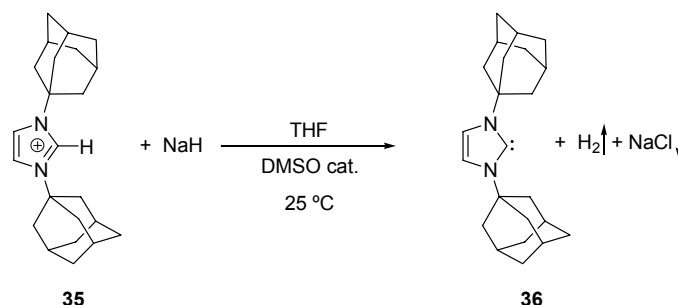
Esquema 20

A pesar del fracaso en el aislamiento de estas especies, la idea de Wanzlick de que un centro carbénico en la posición 2 del anillo de imidazol debería ser estable debido a los efectos electrónicos de los átomos de nitrógeno adyacentes estableció el marco conceptual para el desarrollo posterior de la química de estas especies.

Sin embargo, los grandes avances y las intensas investigaciones en este campo llevadas a cabo en la última década arrancan fundamentalmente del trabajo posterior de

⁵⁶ a) H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 176. b) H. J. Schönherr, H. W. Wanzlick, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1037. c) Resultados similares se obtuvieron en la serie del triazol: R. Walentowski, H. W. Wanzlick, *Z. Naturforsch.* **1970**, 25b, 1421.

Arduengo y col. que aislaron a principios de los 90 el primer carbeno *N*-heterocíclico estable **36**⁵⁷ por desprotonación del cloruro de bis(1-adamantil)imidazolio **35** con hidruro sódico en THF en presencia de una cantidad catalítica de DMSO (Esquema 21).



Esquema 21

El carbeno aislado **36** resultó ser un compuesto cristalino térmicamente estable cuya estructura se demostró inequívocamente mediante difracción de rayos X de monocristal. La inusual estabilidad de este carbeno se explicó considerando diversos factores, entre ellos, la gran diferencia de energía entre los estados singlete y triplete en este imidazol-2-ilideno, lo que dificultaría el proceso de dimerización (ver Apartado III.2.2.1.), las interacciones π en el anillo de imidazol y la electronegatividad de los átomos de nitrógeno. Adicionalmente en esos momentos se consideraba que, junto con los factores electrónicos, los factores estéricos jugaban un papel fundamental en la estabilización del carbeno, moderando su reactividad y dificultando fundamentalmente el proceso de dimerización.

Tras un estudio detallado de la estructura del carbeno **36** y una investigación preliminar de sus propiedades químicas, Arduengo y col. intentaron analizar las razones del fracaso de Wanzlick en el aislamiento de los carbenos del tipo **29** y **32**. Los dos imidazol-2-ilidenos de Wanzlick tenían en común que portaban grupos fenilo sobre los átomos de nitrógeno. Sin embargo, el posible efecto desfavorable atribuible a efectos π

⁵⁷ J. A. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

y/o σ de los sustituyentes arílicos fue desechada tras el aislamiento de los imidazol-2-ilidenos con sustituyentes *p*-tolilo (**37**) y mesitilo (**38**) como productos cristalinos estables que pueden ser manipulados fácilmente en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente (Figura 17).⁵⁸

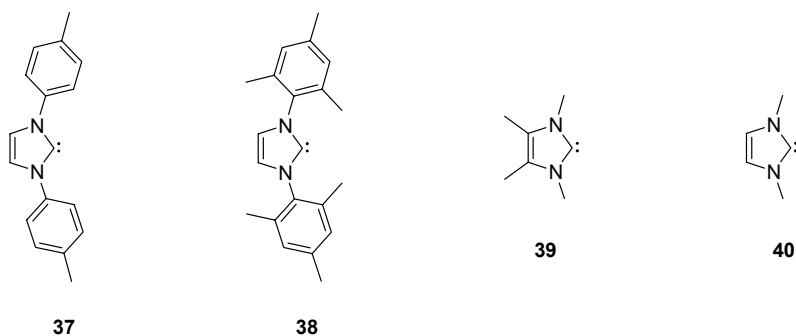


Figura 17

Estos resultados llevaron paralelamente a cuestionar la importancia de la estabilización de tipo estérico del centro carbénico. La observación de que en **38** los sustituyentes arílicos presentan un efecto estérico en el plano del centro carbénico similar al de un simple grupo metilo llevó a intentar la preparación de los carbenos **39** y **40** (Figura 17). El aislamiento de los mismos⁵⁵ demostró de una manera sencilla que también es posible la síntesis de carbenos de este tipo con sustituyentes de pequeño volumen, si bien la estabilidad de los mismos resulta ser menor. Así, el tetrametilimidazol-2-ilideno (**39**) es un sólido cristalino estable a temperatura ambiente bajo nitrógeno, mientras que el 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno (**40**) es un aceite moderadamente estable a temperatura ambiente.

Apoyados en estos resultados, Arduengo y col. acometieron la síntesis del carbeno **32** que no pudo ser aislado originalmente por Wanzlick y col. modificando las condiciones de reacción, y consiguieron demostrar que **32** puede obtenerse en la práctica

⁵⁸ a) J. A. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530. b) J. A. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361. c) J. A. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027.

como carbeno monomérico.⁵⁹ Se trata además de un sólido estable a temperatura ambiente pero en ausencia de humedad y oxígeno. Las propiedades físicas de este carbeno poco favorables para su aislamiento, posibles problemas con respecto a la pureza de la sal de imidazolio de partida y, como ya se ha comentado, la idea ampliamente aceptada en aquel momento de que los imidazol-2-ilidenos eran demasiado lábiles para ser aislados en estado puro, contribuyeron probablemente al hecho de que Wanzlick y col. no aislaran en la práctica el carbeno perseguido.

El interés y la curiosidad despertada por los carbenos estables desde los resultados obtenidos por Arduengo 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. Un resumen de la diversidad alcanzada hasta la fecha en la síntesis de carbenos estables se muestra en la Figura 18.

Inicialmente la estabilidad de los carbenos se consideró limitada a los diaminocarbenos (el nitrógeno proporciona un adecuado carácter π donador/ σ aceptor) con sustituyentes voluminosos para dificultar la dimerización y con carácter aromático, lo cual es válido para los imidazol-2-ilidenos y para los 1,2,4-triazol-5-ilidenos. Posteriormente se describieron imidazolidin-2-ilidenos, una versión saturada, más rica en electrones y no aromática de los imidazol-2-ilidenos. El aislamiento de tetrahidropirimidin-2-ilidenos, con anillo de seis miembros, y de estructuras acíclicas fue una extensión lógica, ya que estos compuestos todavía poseen dos nitrógenos vecinos al carbono carbénico, aunque carecen de la conjugación asociada a los seis electrones π . En todos estos casos el carbono carbénico tiene dos sustituyentes nitrogenados, lo que está de acuerdo con la consideración de que sustituyentes fuertemente donadores π son un requerimiento esencial para los carbenos estables. Sin embargo, también se han descrito con posterioridad carbenos estables con un sustituyente donador π más débil, como un alcóxido o un sulfinilo.

⁵⁹ A.J. Arduengo, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1963.

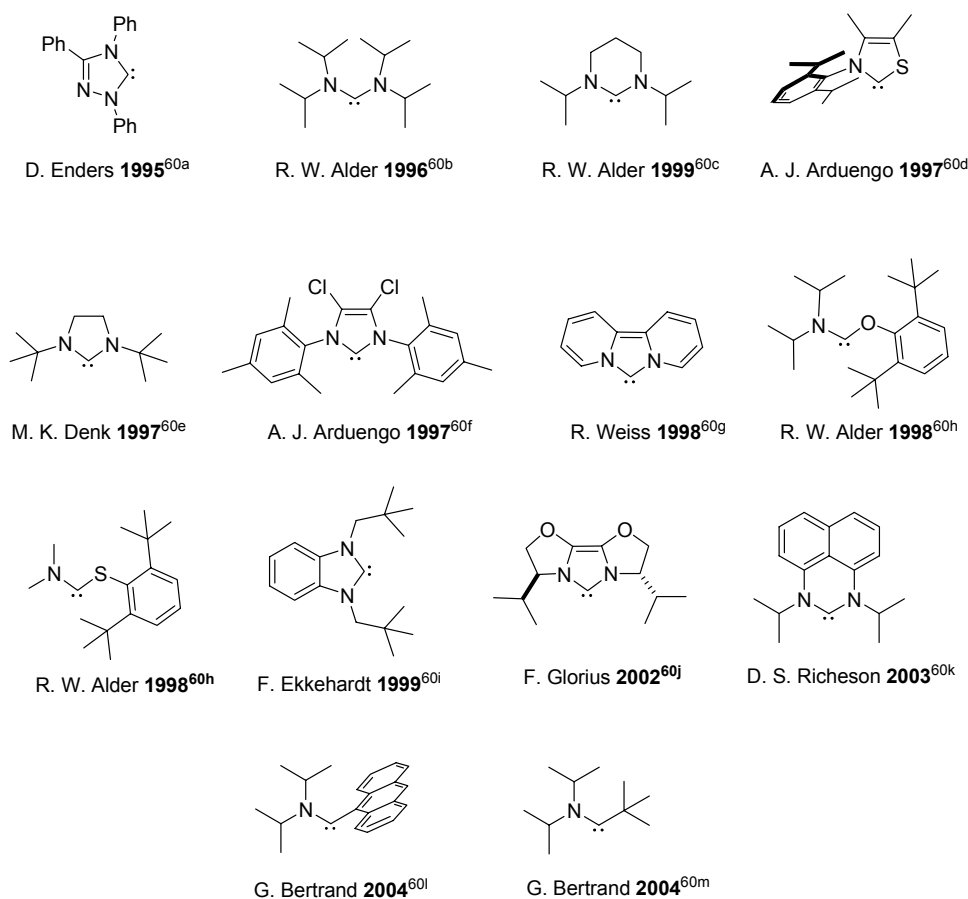


Figura 18. Diversidad estructural de aminocarbenos estables.⁶⁰

En resumen, en la actualidad se han sintetizado 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 N por otro heteroátomo e incluso con un solo heteroátomo estabilizador. Esta diversidad estructural proporciona a su vez

⁶⁰ a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021. b) R. W. Alder, P. R. Allen, M. Murray, A. G. Orpen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1121. c) R. W. Alder, M. E. Blake, C. Bortalotti, S. Bufali, C. P. Butts, E. Linehan, J. M. Oliva, A. G. Orpen, M. J. Quayle, *Chem. Comm.* **1999**, 241. d) J. A. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann.* **1997**, 365. e) M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607. f) A. J. Arduengo, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, D. Khasnis, W. J. Marshall, T. K. Prakasha, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742. g) R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 344. h) R. W. Alder, C. P. Butts, A. G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526. i) F. Ekkehardt, L. Wittenbecher, R. Boese, D. Bläser, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931. j) F. Glorius, G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, *Chem. Comm.* **2002**, 2704. k) P. Bazinet, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314. l) V. Lavallo, J. Mafhouz, Y. Canac, B. Donnadiou, W. Schoeller, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670. m) X. Cattoen, H. Gornitzka, D. Bourisson, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1342.

capacidad de modulación de las propiedades y la reactividad de los distintos carbenos y por tanto es fundamental para el ulterior desarrollo de aplicaciones.

La inmensa mayoría de las investigaciones realizadas en la última década en el campo de los carbenos *N*-heterocíclicos han estado motivadas por las excepcionales características de estabilidad y actividad catalítica que este tipo de compuestos confieren como ligandos a los complejos de metales de transición en los que se encuentran, erigiéndose como una alternativa convincente al uso de los ligandos tradicionales de tipo fosfina.⁶¹ Adicionalmente, los carbenos heterocíclicos han demostrado ser organocatalizadores efectivos en un número creciente de reacciones orgánicas. Sin embargo, se encuentran descritos en la bibliografía escasos ejemplos de aplicaciones de estos catalizadores en procesos enantioselectivos en los que se haya conseguido un elevado nivel de enantioselectividad.

Considerando todo lo anteriormente expuesto, nos propusimos recientemente en nuestro grupo de investigación 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. Dada la multitud de variantes estructurales que proporcionaría la combinación de distintos tipos de heterociclo con la multitud de grupos dialquilamino quirales disponibles, los carbenos resultantes podran ser evaluados y optimizados como ligandos y organocatalizadores en catálisis homogénea enantioselectiva.

En esta Tesis Doctoral, que constituye el inicio de esta nueva línea de investigación, nos hemos centrado en los siguientes objetivos:

- Síntesis y estudio de la estructura de sales de azolio *N*-dialquilamino sustituidas en sistemas heterocíclicos de diverso tipo obtenidas a partir de hidracinas quirales.
- Preparación de los correspondientes carbenos a partir de las sales de azolio sintetizadas.
- Síntesis de complejos metálicos en los que estas familias de carbenos quirales actúen como ligandos.

⁶¹ Revisiones del tema se encuentran en: a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1290. b) W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Böhm, *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, *48*, 1. c) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. d) A. M. Crudden, D. P. Allen, *Coor. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247.

- Evaluación de sus propiedades donadoras de los nuevos *N*-dialquilamino carbenos en comparación con las de carbenos *N*-heterocíclicos *N*-alquil(aril) sustituidos de estructura relacionada.

Tras una introducción en las que se incluyen consideraciones generales sobre estructura y reactividad de carbenos *N*-heterocíclicos (Apartado III.2.), los resultados obtenidos en el estudio de las diferentes estructuras básicas que hemos elegido como objetivo se han estructurado en los siguientes apartados:

- III.3. Síntesis y propiedades de *N,N*-bis(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.
- III.4. Síntesis y propiedades de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos.
- III.5. Síntesis y propiedades de 1-alquil-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.
- III.6. Síntesis y propiedades de imidazo[1,5-*a*]piridin-2-ilidenos.

III.2. Estructura y reactividad de carbenos N-heterocíclicos.

Generalidades

III.2. Estructura y reactividad de carbenos *N*-heterocíclicos. Generalidades.

III.2.1. Naturaleza, estructura y geometría de los carbenos *N*-heterocíclicos.⁶²

Los carbenos son especies neutras en las que existe al menos un átomo de C divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia. En principio, 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) (Figura 19).

La tendencia de un determinado carbeno a adoptar una geometría lineal o angular se puede predecir de forma cualitativa a partir de los diagramas de Walsh para moléculas de tipo AX_2 donde X es un átomo con hibridación sp^2 (Figura 19).⁶³ Como se observa en el diagrama, el factor más influyente en la geometría final del carbeno es el llenado o no del orbital $2a_1$ o del $1b_{2u}$ (según la geometría). Este orbital, que es el p_x cuando la molécula es lineal, se hibrida con el cierre del ángulo a un orbital de tipo sp^2 , por tanto más estabilizado. Los diaminocarbenos en los que el número total de electrones a considerar es 10 (Figura 19), y, en general, los carbenos con dos sustituyentes donadores de electrones por efecto mesómero presentan una distribución angular, ya que la situación energéticamente más favorable corresponde al llenado del orbital $2a_1$. Los ángulos experimentales oscilan entre los 100° y 120° dependiendo de las restricciones estéricas o estructurales de las moléculas que los contienen. Sin embargo, en carbenos con sustituyentes que no presentan este efecto donador π , como es el caso de los diborilcarbenos en los que el número de electrones a considerar es 6, se deduce una distribución lineal que corresponde, en principio, a la situación más favorable energéticamente.

⁶² Una excelente revisión sobre el tema se encuentra en: D. Bourissou, O. Guerret, P. Gabañ, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

⁶³ Ejemplos de utilización de diagramas de Walsh en la determinación de la geometría molecular pueden encontrarse en: D. F. Shriver, P. W. Atkins, C. H. Langford, *Inorganic Chemistry*, second edition **1994**. Oxford University Press.

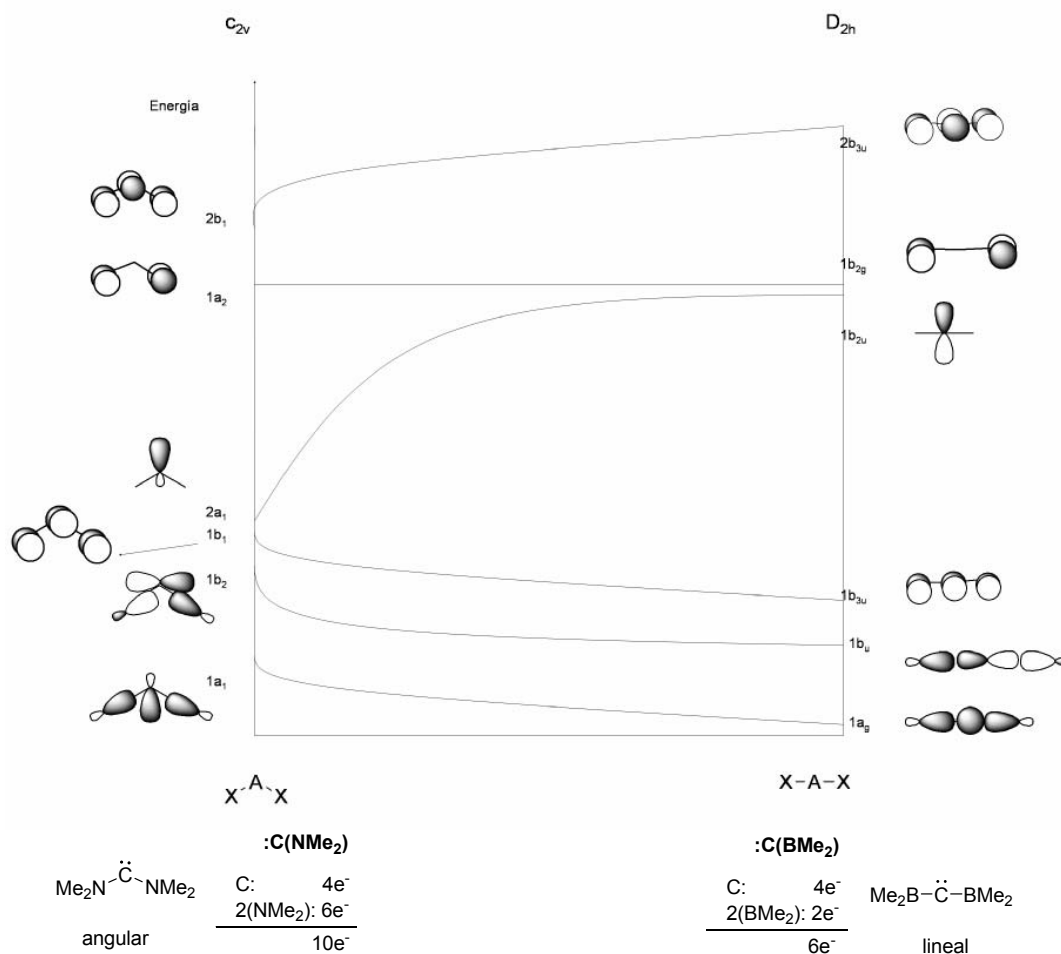


Figura 19. Diagrama de Walsh para moléculas AX₂.

Una vez establecida la geometría angular, son posibles cuatro configuraciones electrónicas distintas para estos carbenos (Figura 20). 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 $\sigma^1 p_\pi^1$ (estado 3B_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 tanto hay dos estados diferentes 1A_1 , siendo normalmente más

estable el σ^2 que el p_π^2 . Por último, también puede existir un estado excitado singlete con una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$ (estado 1B_1).

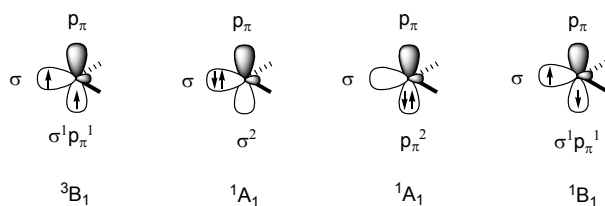


Figura 20

La multiplicidad de spin del estado fundamental es crucial, ya que dicta la reactividad del carbene. Los carbenos de tipo singlete presentan un orbital lleno y otro vacío, por lo que deberían presentar reactividad ambifílica. Si 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.

Una vez establecidas estas bases, es posible analizar la influencia de los sustituyentes en la multiplicidad del estado fundamental del carbene en términos de efectos electrónicos y estéricos.

La influencia de la electronegatividad de los sustituyentes, y por tanto, el efecto inductivo, en la multiplicidad del carbene se conoce desde hace tiempo, encontrándose bien establecido que los carbenos con sustituyentes σ atractores de electrones son angulares y en ellos se encuentra favorecido el estado singlete frente al triplete. Este efecto se puede racionalizar de manera cualitativa en base a los diagramas de perturbación orbital para moléculas de tipo AX_2 (simetría C_{2v}), en los que no se considera la participación de los orbitales p de los átomos X por efecto mesómero (Figura 21). Según se refleja en el mismo, los sustituyentes σ atractores de electrones, con orbitales a

combinar de baja energía, estabilizan el orbital σ incrementando su carácter *s* y dejan el orbital p_π inalterado. Al aumentar la diferencia energética entre los orbitales σ y p_π se favorece en estos casos el estado singlete.

Por otra parte, los sustituyentes σ donadores en carbenos provocan una pequeña diferencia de energía σ - p_π , favoreciendo con ello el estado triplete.⁶⁴

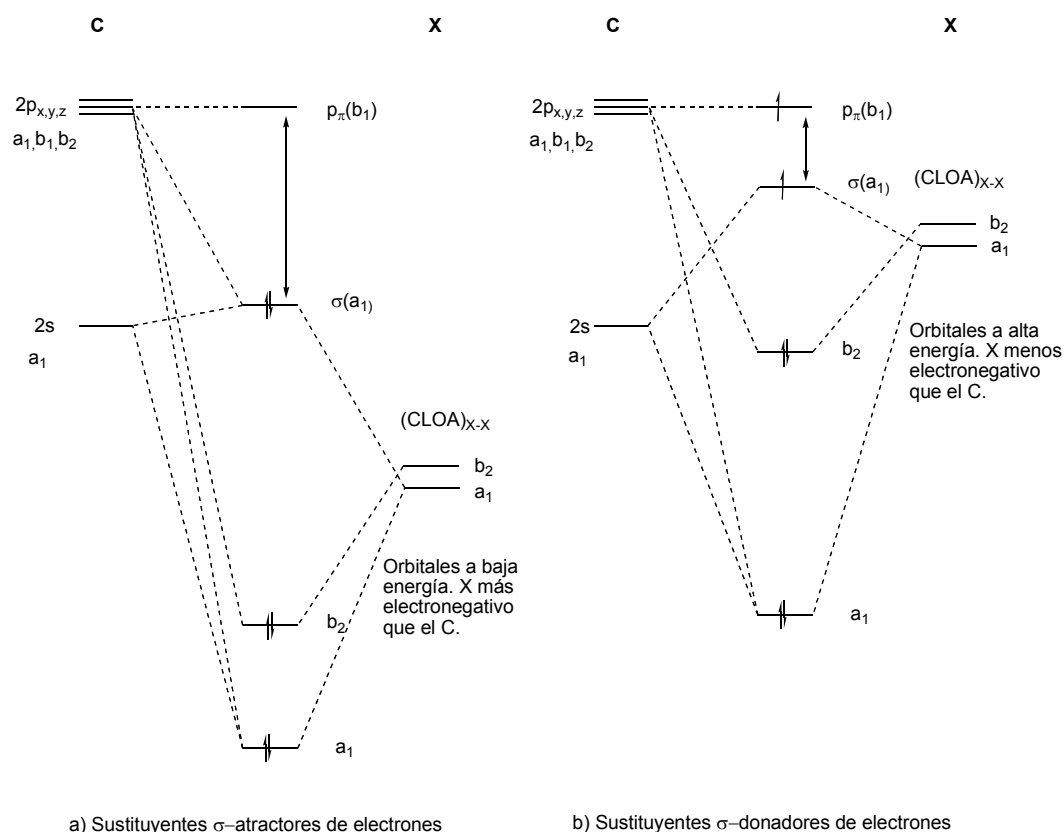


Figura 21. Diagramas de perturbación orbital (C_{2v}) mostrando la influencia de la electronegatividad de los sustituyentes en el estado fundamental del carbeno (orbitales de antienlace no mostrados).

El análisis anterior se ha realizado ignorando el efecto mesómero que, en muchos casos, juega un papel incluso más importante que el inductivo. Los sustituyentes que

⁶⁴ a) J. F. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4112. b) J. F. Harrison, C. R. Liedtke, J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7162.

interaccionan con el centro carbénico pueden clasificarse en grupos π -donadores (-F, -Cl, -Br, -OR, -NR₂, -SR...) o π -aceptores (-COR, -CN, -BR₂ -SiR₃...), y el efecto mesómero consiste en la interacción de orbitales del carbono carbénico (s, p _{π} o p_x/p_y) con los orbitales p o π de los dos sustituyentes.

Estudiaremos la influencia de estos nuevos sustituyentes incluyendo los orbitales p aportados por los mismos en los diagramas de perturbación orbital anteriores, considerando las combinaciones frecuentes de sustituyentes σ aceptores/ π donadores y σ donadores/ π aceptores. Para sustituyentes donadores π utilizaremos un diagrama de simetría C_{2v}, mientras que para π -aceptores la simetría del diagrama será D_{2h} como se deduce del diagrama de Walsh (Figura 19).

Los carbenos con dos sustituyentes donadores π según esta aproximación deben ser angulares (Figura 22). La energía del orbital p _{π} vacío se incrementa por la interacción con la combinación simétrica de los orbitales p de los sustituyentes (b₁). Dado que el orbital σ permanece prácticamente inalterado, la diferencia de energía σ -p _{π} aumenta y se favorece el estado singlete. Hay que señalar que el orbital σ y la combinación no simétrica de los pares de electrones libres de los sustituyentes (a₂) se encuentran próximos en energía, dependiendo su posición relativa de la electronegatividad relativa de X comparada con la del carbono. La donación de los pares de electrones de los sustituyentes termina constituyendo un sistema π de cuatro electrones y tres centros. Los enlaces C-X adquieren cierto carácter de enlace múltiple, lo que implica que estos carbenos se encuentran descritos de una manera adecuada por la superposición de dos estructuras zwitteriónicas con una carga negativa en el centro carbénico. Los diaminocarbenos son uno de los ejemplos más representativos de este tipo (sustituyentes con efectos push,push-mesómero y pull,pull-inductivo), en los que la deficiencia electrónica del carbeno queda reducida por la donación de los dos pares de electrones libres del nitrógeno, mientras que el par de electrones libres del carbeno se estabiliza por el efecto inductivo de los dos átomos de nitrógeno electronegativos. En los diaminocarbenos, el par de electrones del carbono carbénico se localiza en un orbital de tipo sp² sobre el átomo de C que además es el HOMO, de donde se deduce que son excelentes donadores σ . Sin embargo, el LUMO

es un orbital π totalmente de antienlace y de alta energía relativa, por lo que el carácter π -aceptor en los carbenos *N*-heterocíclicos se puede ignorar.

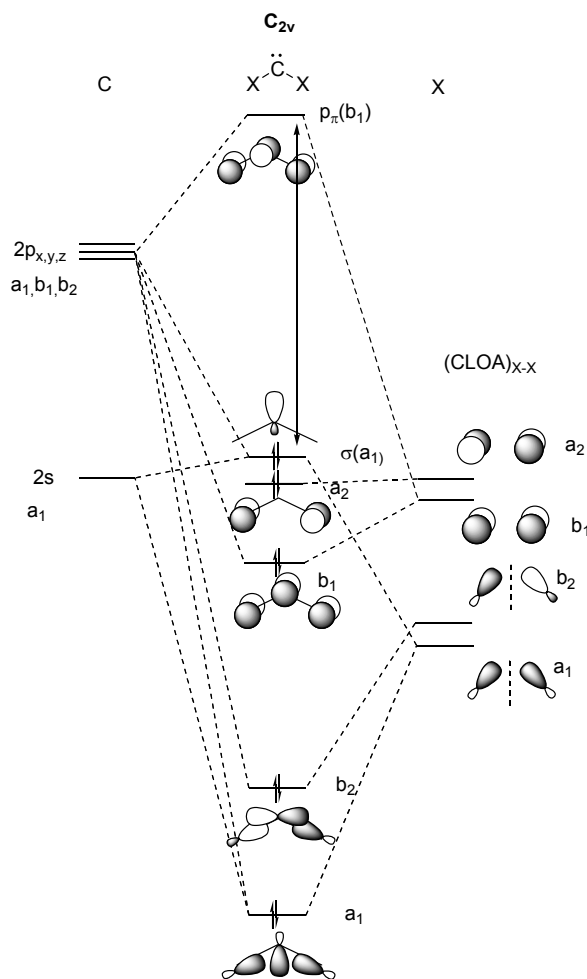


Figura 22. Diagrama de perturbación orbital mostrando el efecto mesómero sobre el estado fundamental de los carbenos con sustituyentes σ aceptores y π donadores (orbitales σ^* no representados).

Por otra parte, los carbenos que presentan dos grupos aceptores π son lineales (Figura 23). Para este tipo de compuestos la combinación simétrica de los orbitales vacantes de los sustituyentes interacciona con el orbital p_y originando un orbital π que es

totalmente de enlace. Esta interacción no afecta al orbital p_x . Por tanto, se rompe la degeneración, lo que hace que estos carbenos se presenten en estado singlete aunque sean lineales. Hay que destacar que esta sustitución determina la existencia de un sistema polarizado de dos electrones y tres centros. Aquí también los enlaces C-X tienen algún carácter de enlace múltiple y estos carbenos se encuentran descritos de manera muy aproximada por la superposición de dos formas zwitteriónicas que presentan carga positiva en el átomo de carbono.

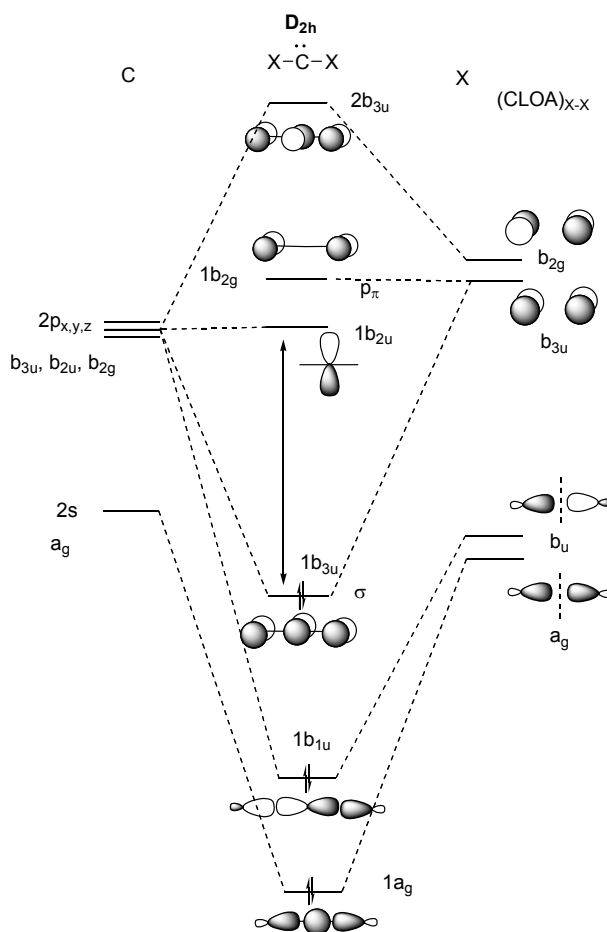


Figura 23. Diagrama de perturbación orbital mostrando el efecto mesómero sobre el estado fundamental de los carbenos con sustituyentes σ donadores y π aceptores (orbitales σ^* no representados).

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 electrónicos son despreciables. En cualquier caso, los sustituyentes voluminosos claramente estabilizan cinéticamente todo tipo de carbenos.⁶⁵

III.2.2. Reactividad de los carbenos *N*-heterocíclicos.

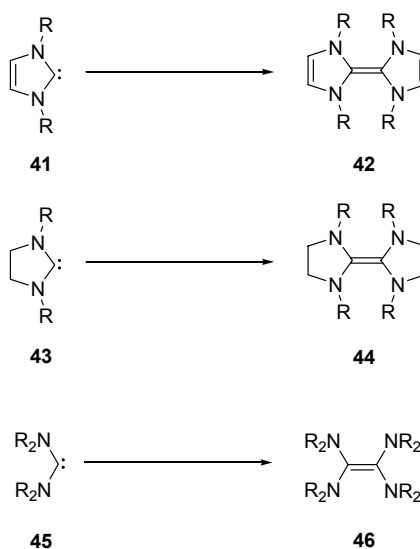
Como ya se ha indicado, de los carbenos con estado fundamental singlete cabe esperar un comportamiento tanto nucleofílico como electrofílico debido a la existencia de un par de electrones no compartido y un orbital vacío. Sin embargo, el LUMO de los carbenos *N*-heterocíclicos es un orbital π totalmente de antienlace y de alta energía relativa. En la práctica esto anula el carácter electrófilo de estos carbenos, por lo que sólo cabe esperar de ellos reactividad nucleófila. Reacciones típicas correspondientes a este comportamiento y que se analizan brevemente a continuación son las dimerizaciones, las adiciones a enlaces múltiples C-X, las inserciones en enlaces C-H y la formación de complejos metálicos, siendo esta última la que presenta mayor utilidad práctica.

III.2.2.1. Dimerización.⁶⁶

Los imidazol-2-ilidenos sencillos **41** son termodinámicamente estables en lo que se refiere a la dimerización a tetraazafulvalenos **42** (Esquema 22). Esto es indicativo de que la sustitución de los cuatro hidrógenos del etileno por dos unidades -RN-CH=CH-NR- conlleva la desaparición de los más de 700 kJmol⁻¹ de energía de estabilización por la formación del enlace doble 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.

⁶⁵ a) D. R. Myers, V. P. Senthilnathan, M. S. Platz, J. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4232. b) J. E. Gano, R. H. Wettach, M. S. Platz, V. P. Senthilnathan, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2326.

⁶⁶ a) R. W. Alder, M. E. Blake, L. Chaker, J. N. Harvey, F. Paolini, J. Schütz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896; b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.



Esquema 22

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 $\text{R} = \text{}^t\text{Bu}$ el carbeno **43** es un sólido cristalino estable, mientras que los dihidroimidazolin-2-ilidenos con $\text{R} = \text{Me}$, Et o ${}^i\text{Pr}$ dimerizan.

En el caso de los carbenos acíclicos la línea que separa los carbenos estables de los que dimerizan no es muy clara. El diaminocarbeno **45** con $\text{R} = {}^i\text{Pr}$ no dimeriza, mientras que el carbeno **45** en el que $\text{R} = \text{Me}$ es claramente inestable y se transforma totalmente en el correspondiente dímero **46**.

Ante estas evidencias experimentales, cabe formularse la cuestión sobre el valor y la naturaleza de la barrera de energía relativa del proceso de dimerización en cada uno de los casos indicados.

En una aproximación cualitativa podría considerarse, en principio, que la energía de formación de un enlace doble $\text{C}=\text{C}$ resultante de la dimerización de dos carbenos con estado fundamental singlete debe ser igual a la de un doble enlace típico (considerada como la proveniente de la dimerización de dos carbenos triplete que origina, por ejemplo,

el etileno) menos dos veces la energía necesaria para excitar el carbeno singlete a triplete (Figura 24).⁶⁷

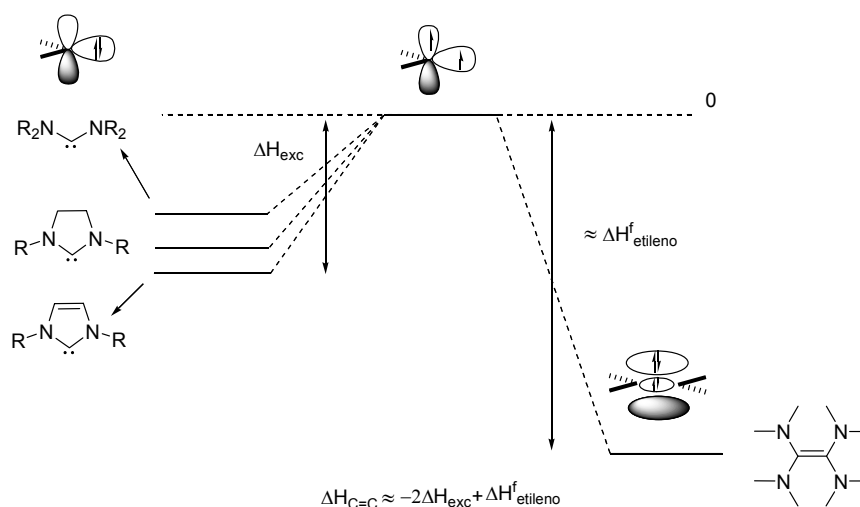




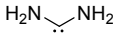
Figura 24: Energía de enlace en los enlaces C=C.

Las energías de excitación singlete \rightarrow triplete calculadas para carbenos de distinto tipo son 354 kJmol^{-1} para el imidazol-2-ilideno (**41**, R = H); 290 kJmol^{-1} para el imidazolin-2-ilideno (**43**, R = H) y 245 kJmol^{-1} para el diaminocarbeno (**45**, R = H) (Tabla 6).⁶⁸ De estos datos podemos estimar que las energías de formación del enlace C=C en los correspondientes dímeros son -4 , -130 y -222 kJmol^{-1} respectivamente. Un valor de energía de enlace de sólo 4 kJmol^{-1} indica claramente que el imidazol-2-ilideno no dimerizará con facilidad, mientras que los otros diaminocarbenos si lo harán, excepto si existen factores estéricos que lo impidan. En cualquier caso el enlace C=C en estos dímeros estará muy debilitado.

⁶⁷ En el metileno el estado fundamental es triplete: E. A. Carter, W. A. Goddard, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 998.

⁶⁸ C. Heinemann, W. Thiel, *Chem. Phys. Letters* **1994**, *217*, 11.

Tabla 6

	$\Delta H_{\text{exc.}} \text{ (kJ/mol)}$ sing. \rightarrow trip.	$\Delta H_{\text{C=C}} \text{ (kJ/mol)}$
	354	-4
	290	-130
	245	-222

Pero, ¿a qué se debe realmente el coste energético excepcionalmente alto de la excitación singlete \rightarrow triplete en los imidazol-2-ilidenos, que, según la aproximación anteriormente comentada, explicaría la falta de tendencia a la dimerización de los mismos? La respuesta a esta pregunta puede encontrarse en el estudio comparativo de los diagramas de orbitales moleculares de los imidazol-2-ilidenos, los diaminocarbenos acíclicos relacionados y los de sus correspondientes dímeros.

Como se observa en la Figura 25, la interacción del sistema π carbénico R-N-C-N-R ($4e^- \pi$, 3 centros) con el sistema π -C=C- ($2e^- \pi$, 2 centros) para formar el anillo de imidazol-2-ilideno ($6e^- \pi$, 5 centros), origina tres orbitales de enlace ocupados ($1b_1$, $1a_2$ y $2b_1$) y dos de antienlace vacíos ($2a_2$ y $3b_1$). La modificación producida sobre el orbital σ ocupado por dos electrones y responsable del carácter donador del carbono carbénico se puede ignorar en primera aproximación. Podríamos pensar que la energía de excitación necesaria para pasar el imidazol-2-ilideno del estado singlete al triplete debería ser la de excitar un electrón desde el orbital σ al primero de los orbitales π antienlazantes ($2a_2$). Sin embargo este orbital, como se observa en la Figura 26, no posee la geometría necesaria para que al solapar con su homólogo origine el orbital π del doble enlace C=C. Es necesario excitar uno de los electrones desde el orbital σ hasta el orbital π de antienlace de máxima energía ($3b_1$) que sí presenta la geometría adecuada. Sin embargo, esta excitación supone un gasto energético superior al del caso de los diaminocarbenos

(Figura 27), por lo que el proceso de formación del doble enlace debe ser energéticamente más favorable en este último caso.

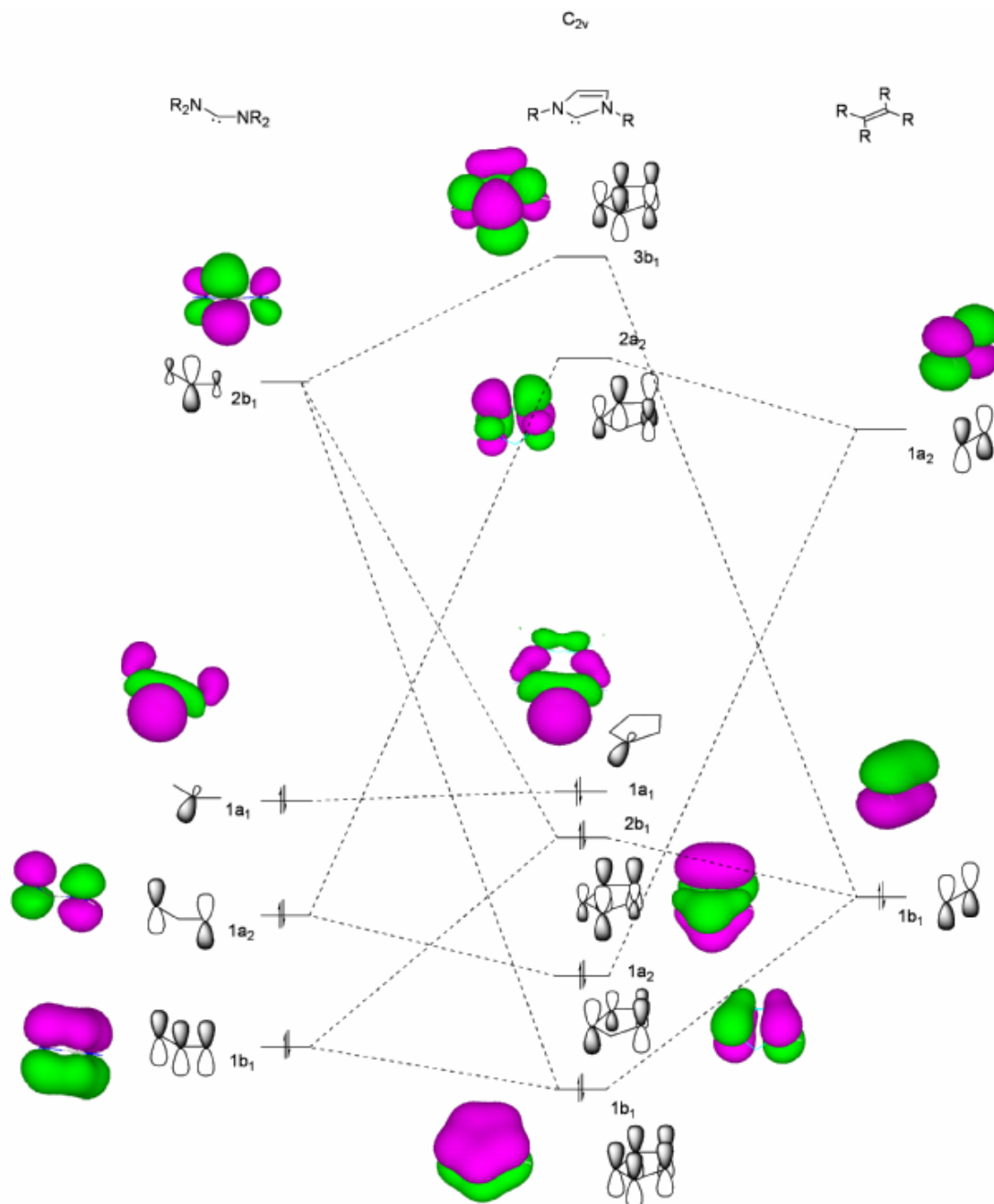


Figura 25: Comparación de los orbitales π de dialquilamino carbenos e imidazol-2-ilidenos.

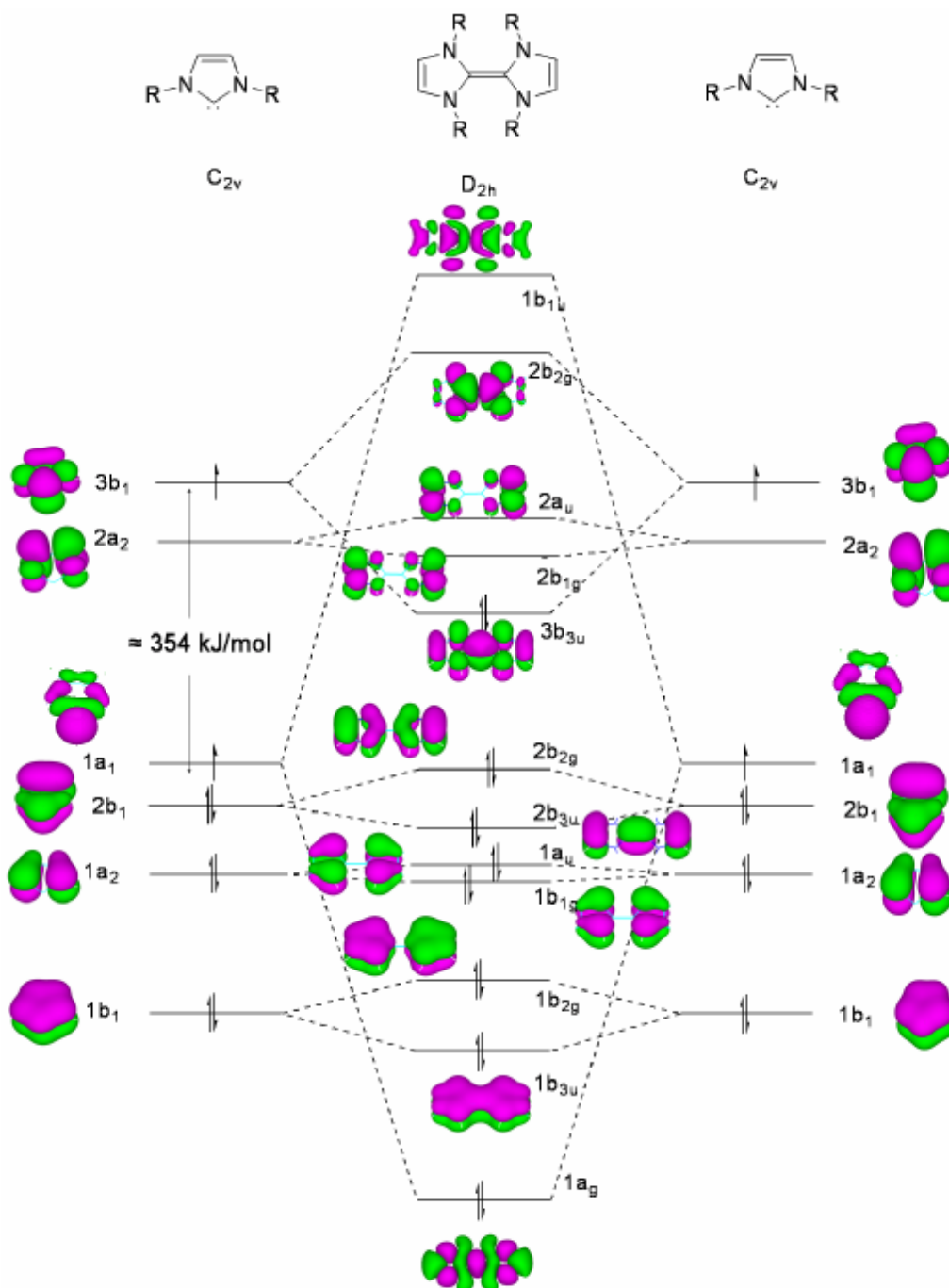


Figura 26: Interacción de los O.O.M.M. de los imidazolin-2-ilidenos para formar los dímeros correspondientes.

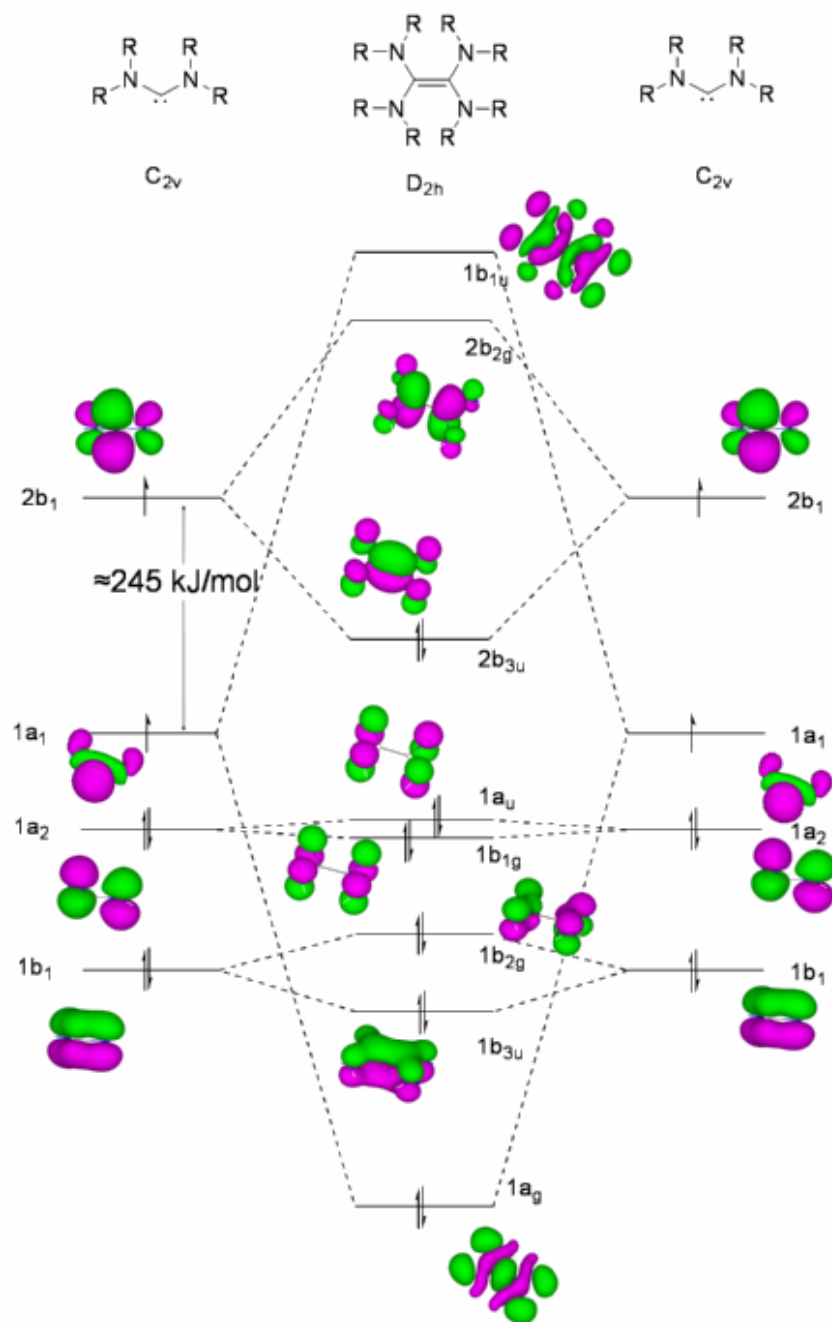
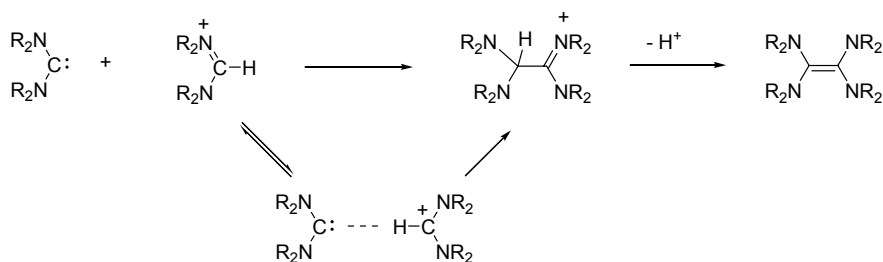


Figura 27: Interacción de los O.O.M.M. de los diaminocarbenos acíclicos para formar los dímeros correspondientes.

Por otra parte, cálculos teóricos han intentado explicar el hecho de que la dimerización de determinados carbenos acíclicos como el bis-dimetilaminocarbeno (**45**, R = Me) se encuentre tan favorecida con respecto a otros sistemas cíclicos de congestión estérica similar. Se apunta al posible efecto que los sustituyentes tienen sobre el valor del ángulo N-C-N, que en los carbenos acíclicos presenta un valor mayor debido a la ausencia de la restricción que impone la pertenencia a un ciclo. Esta apertura del ángulo, como se refleja en la Figura 19, desestabiliza al orbital σ en el que se encuentran los dos electrones libres del carbeno, haciendo que la energía de excitación hasta triplete sea más baja y por tanto, la energía de estabilización por formación del enlace C=C sea mayor.

Finalmente, es necesario mencionar que, recientemente, se ha propuesto como probable un mecanismo alternativo de dimerización de carbenos mediante catálisis ácida (Esquema 23).⁶⁹ En el primer paso, el carbeno, que es un nucleófilo potente, ataca al ión amidinio del cual procede, para dar lugar a la forma protonada del dímero. Se sugiere que esta reacción debe tener una barrera de energía más baja que la que corresponde a la dimerización directa del carbeno, ya que existe una atracción electrostática, incluso a larga distancia, entre el extremo negativo del dipolo del carbeno que se enfrenta a la carga positiva del ión formamidinio. Por otra parte, el carbeno puede aproximarse al ion formamidinio más o menos perpendicularmente, lo que es más favorable estéricamente que la geometría de la aproximación requerida para la dimerización directa. El segundo paso es simplemente una transferencia protónica a otra molécula de carbeno justificada por la basicidad del mismo.

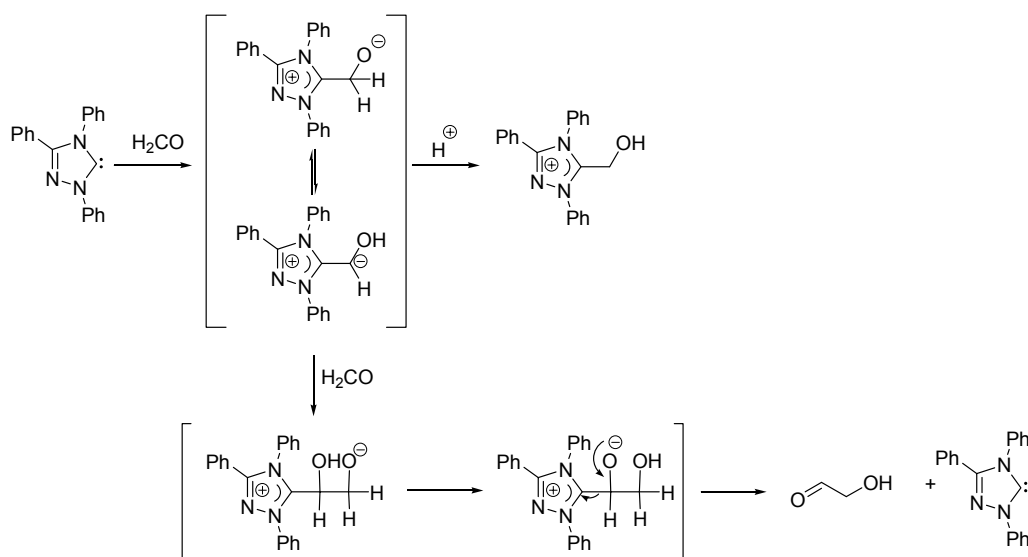


Esquema 23

⁶⁹ R. W. Alder, M. E. Blake, L. Chaker, J. N. Harvey, F. Paolini, J. Schütz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896.

III.2.2.2. Adiciones a enlaces C=O.

Los carbenos *N*-heterocíclicos reaccionan con compuestos carbonílicos originando un intermedio zwitteriónico que puede ser aislado en su forma protonada (Esquema 24). No obstante, cuando sólo se usan cantidades catalíticas de carbeno, tiene lugar la reacción de condensación formoínica obteniéndose hidroxiacetaldehído.⁷⁰ En esta reacción el carbeno actúa pues como un catalizador nucleófilo.

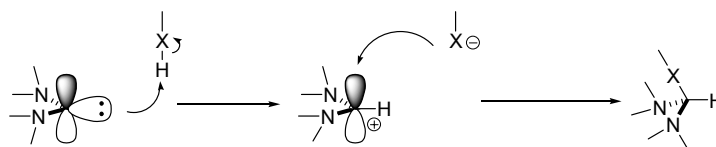


Esquema 24

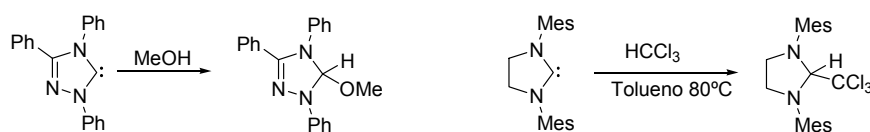
III.2.2.3. Adiciones a enlaces polarizados X-H.

Los carbenos *N*-heterocíclicos reaccionan con alcoholes, aminas y enlaces C-H polarizados dando los productos de inserción en el enlace X-H. Dado el carácter fuertemente nucleófilo de estos carbenos, el mecanismo aceptado para estas reacciones consiste en una desprotonación inicial y posterior ataque del anión resultante a la sal de azolio formada en el primer paso (Esquema 25).

⁷⁰ J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehr, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 61.

**Esquema 25**

Esta reacción, empleando metanol o cloroformo, constituye una forma excelente de proteger los carbenos, ya que los aductos suelen ser estables al aire e incluso purificables mediante cromatografía líquida. Además el tratamiento en alto vacío permite la desprotección de manera sencilla (Esquema 26).⁷¹

**Esquema 26**

III.2.2.4. 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, las fosfinas. De hecho, Herrmann escribió recientemente: “*Los carbenos N-heterocíclicos no son solo ligandos similares a los fosfanos; existe una evidencia experimental cada vez mayor de que los catalizadores basados en carbenos N-heterocíclicos sobrepasan a sus análogos basados en fosfinas tanto en actividad como en rango de aplicabilidad*”.⁷²

⁷¹ Una revisión muy completa de la inserción de carbenos *N*-heterocíclicos en enlaces polarizados C-H se encuentra en: A. J. Arduengo, J. C. Calabrese, F. Davidson, H. V. Rasika, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm, R. Schmutzler, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2348.

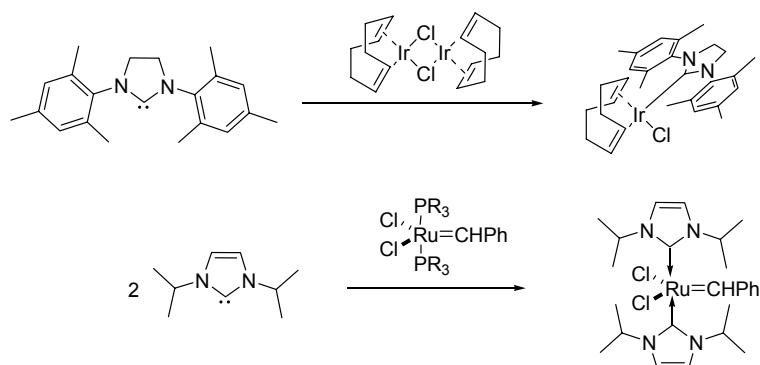
⁷² Revisiones recientes: a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290. b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39. c) W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Böhm, *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, 48, 1. d) A. M. Crudden, D. P. Allen, *Coor. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247. e) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12.

Dadas sus propiedades donadoras, se conocen complejos de carbenos *N*-heterocíclicos con metales alcalinos,⁷³ alcalino-térreos,⁷⁴ la inmensa mayoría de los metales de transición⁷⁵ e incluso lantánidos y actínidos.⁷⁶ A partir de ellos se han elucidado numerosas estructuras por difracción de rayos X, en las que se observan valores muy similares en los parámetros geométricos en todos los casos (distancias C-N y distancias C-Metal). Este hecho apoya fuertemente la inexistencia de retrodonación π . Adicionalmente, las distancias de enlace carbono-metal en estos carbenos suelen ser del orden de 210 pm, mientras que en los carbenos de tipo Fischer y de tipo Schrock, donde hay retrodonación (doble enlace C=M), estas distancias son, muy frecuentemente, inferiores a 200 pm.

III.2.2.4.1. Síntesis de complejos metal-carbeno *N*-heterocíclico.

La síntesis de los complejos metal-carbeno se lleva a cabo siguiendo principalmente tres rutas:⁷⁷

- a) La reacción directa del carbeno con el precursor metálico.



Esquema 27

⁷³ R. W. Alder, M. E. Blake, C. Bortolitti, S. Bufali, C. P. Butts, E. Linehan, J. M. Oliva, A. G. Orpen, M. J. Quayle, *Chem. Comm.* **1999**, 241 y referencias allí citadas.

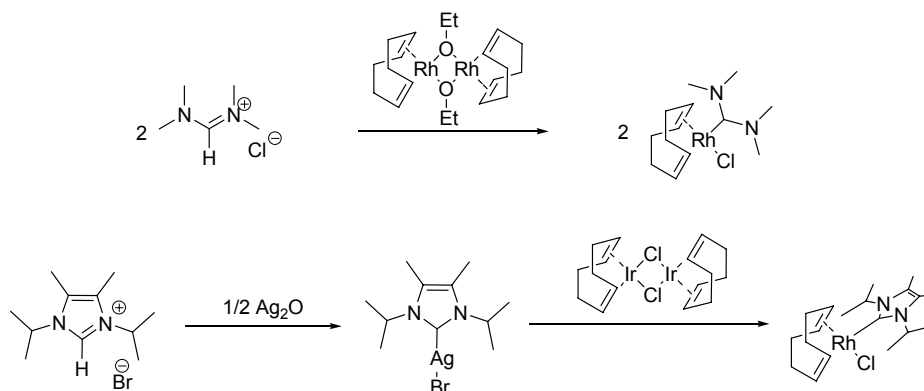
⁷⁴a) W. A. Herrmann, O. Runte, G. Artus, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 501, C1. b) N. Fröhlich, U. Pidun, M. Stahl, G. Frenking, *Organometallics* **1997**, 16, 442.

⁷⁵ W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.

⁷⁶ P. L. Arnold, S. A. Mungur, A. J. Blake, C. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5981 y referencias allí citadas.

⁷⁷ Múltiples ejemplos de ambas rutas se pueden encontrar en: W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Böhm, "Metal complexes of stable carbenes", *Inorganic Synthesis* **2001**, 1.

- b) La reacción de la sal de azolio precursora del carbeno con una fuente metálica que contenga como ligando un anión lo suficientemente básico como para desprotonar dicha sal.



Esquema 28

- c) Transmetalación. El último ejemplo de la figura anterior, en el que la base es el anión óxido, constituye una reacción realmente útil, no por el interés en sí de los complejos carbeno-plata(I), sino porque estos compuestos son excelentes reactivos de transferencia de carbeno a otros centros metálicos como Pd(II), Au(I), Rh(I) e Ir(I).⁷⁸ Además, tanto su síntesis como la reacción de transmetalación se pueden llevar a cabo al aire en disolventes no secados previamente. Esta metodología es de especial interés cuando el carbeno que pretendemos usar como ligando no es térmicamente estable o para evitar el uso de cámara seca. No obstante, este procedimiento sólo parece funcionar con los metales mencionados, siendo necesario trabajar con los carbenos libres en el resto de los casos.

⁷⁸ a) H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972. b) D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, *19*, 741.

III.2.2.4.2. 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.⁷⁹ 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 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.⁸⁰

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 28). Como el orbital del CO al que llega este flujo electrónico es el π^* , esta donación debilita la fuerza del enlace C=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 carbenos se puede evaluar la capacidad donadora relativa de los mismos.

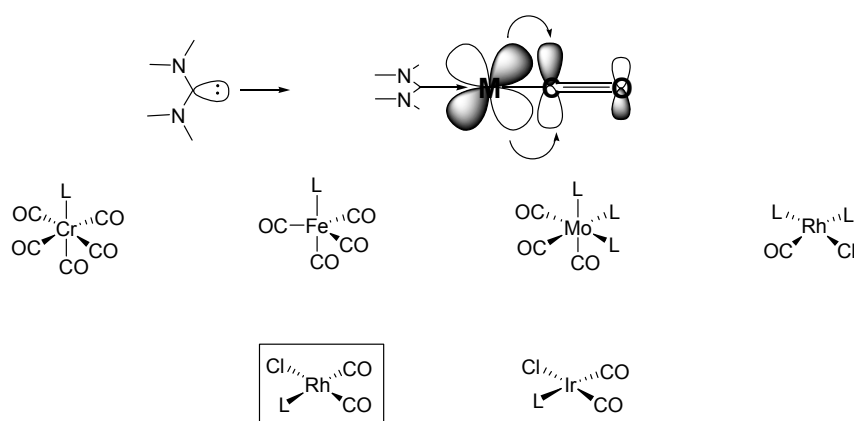


Figura 28: Método de evaluación relativa de la capacidad donadora σ de los carbenos (L= carbeno).

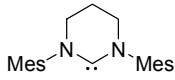
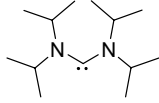
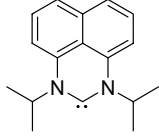
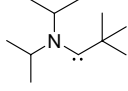
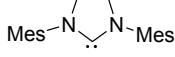
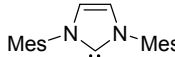
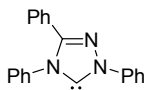
⁷⁹ C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

⁸⁰ 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.

De entre los posibles complejos modelo descritos, hemos escogido el complejo $\text{RhCl}(\text{CO})_2\text{L}$ 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 7 se recogen los valores descritos para ν_{CO} (*cis*-), ν_{CO} (*trans*-) y ν_{COmedia} para carbenos de distinta naturaleza. A partir de los datos recogidos en la Tabla 7 puede, en principio, evaluarse de manera cualitativa la capacidad donadora de los mismos. Como puede verse en el caso de los ejemplos escogidos, los carbenos acíclicos (entradas 2 y 4) o con anillos de seis miembros (entradas 1 y 3) son más donadores que aquellos en los que el ciclo saturado es sólo de cinco miembros (entrada 5), y estos a su vez más donadores que los derivados de anillos insaturados (entradas 6 y 7).

Tabla 7.

Entrada		$\nu_{\text{CO trans}}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CO cis}}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CO media}}(\text{cm}^{-1})$
1 ⁸¹		1976	2062	2017
2 ⁸²		1984	2057	2020
3 ⁸³		1985	2073	2029
4 ⁸⁴		1989	2070	2029
5 ⁸⁵		1996	2081	2038
6 ⁸¹		2006	2076	2042
7 ⁸⁶		2009	2089	2049

III.2.2.4.3. Efectos de la rotación restringida del enlace metal-carbono carbénico

A diferencia de lo que ocurre en carbenos de otro tipo, la ausencia de retrodonación en los carbenos *N*-heterocíclicos (Apartado III.2.1) determina el carácter de enlace simple C-Metal, y por tanto la posibilidad de rotación alrededor del enlace M-C cuando los factores estéricos lo permiten. De hecho, en los complejos en los que el carbeno no es simétrico y el centro metálico posee otros ligandos voluminosos

⁸¹ M. Mayr, K. Wurst, K. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256.

⁸² K. Denk, P. Sirsch, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 219.

⁸³ P. Bazinet, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314.

⁸⁴ V. Lavallo, J. Mafhouz, Y. Canac, B. Donnadiou, W. Schoeller, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670.

⁸⁵ W. A. Herrmann, M. Alison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772.

⁸⁶ D. Martin, A. Baceiredo, Heinz Gornitzka, W. W. Shoeller, G. Bertrand *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1700.

coordinados que impiden el giro en el enlace M-C, este enlace se convierte en un eje quiral originándose dos posibles rotámeros enantioméricos (Figura 29).⁸⁷

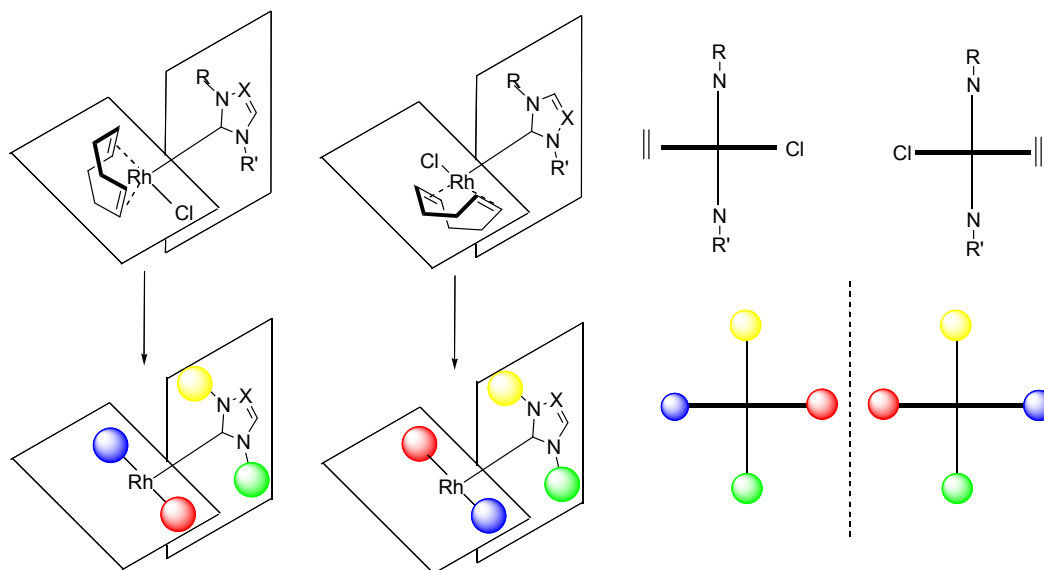


Figura 29: Atropisomería en los complejos RhCl(COD)L.

III.2.3. Aplicaciones de los carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis homogénea.

Mientras que los complejos metal-carbeno que contienen carbenos de tipo Fischer o Schrock son reactivos muy útiles para la transferencia de fragmentos CR_2 ($R =$ 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 catálisis homogénea.

En la Figura 30 se recogen ejemplos descritos en la bibliografía de reacciones catalizadas eficientemente por complejos metálicos que contienen carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos. Como se puede observar, estos ligandos han sido aplicados con éxito a reacciones tan dispares como metátesis, hidrogenación, ciclopropanación o hidrosililación de olefinas, hidrosililación de cetonas y diversas reacciones de acoplamiento como las de tipo *Heck*, *Suzuki-Miyaura* o *Kumada*, entre otras.

⁸⁷ D. Enders, H. Gielen, J. Runsink, K. Breuer, S. Brode, K. Boehn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913.

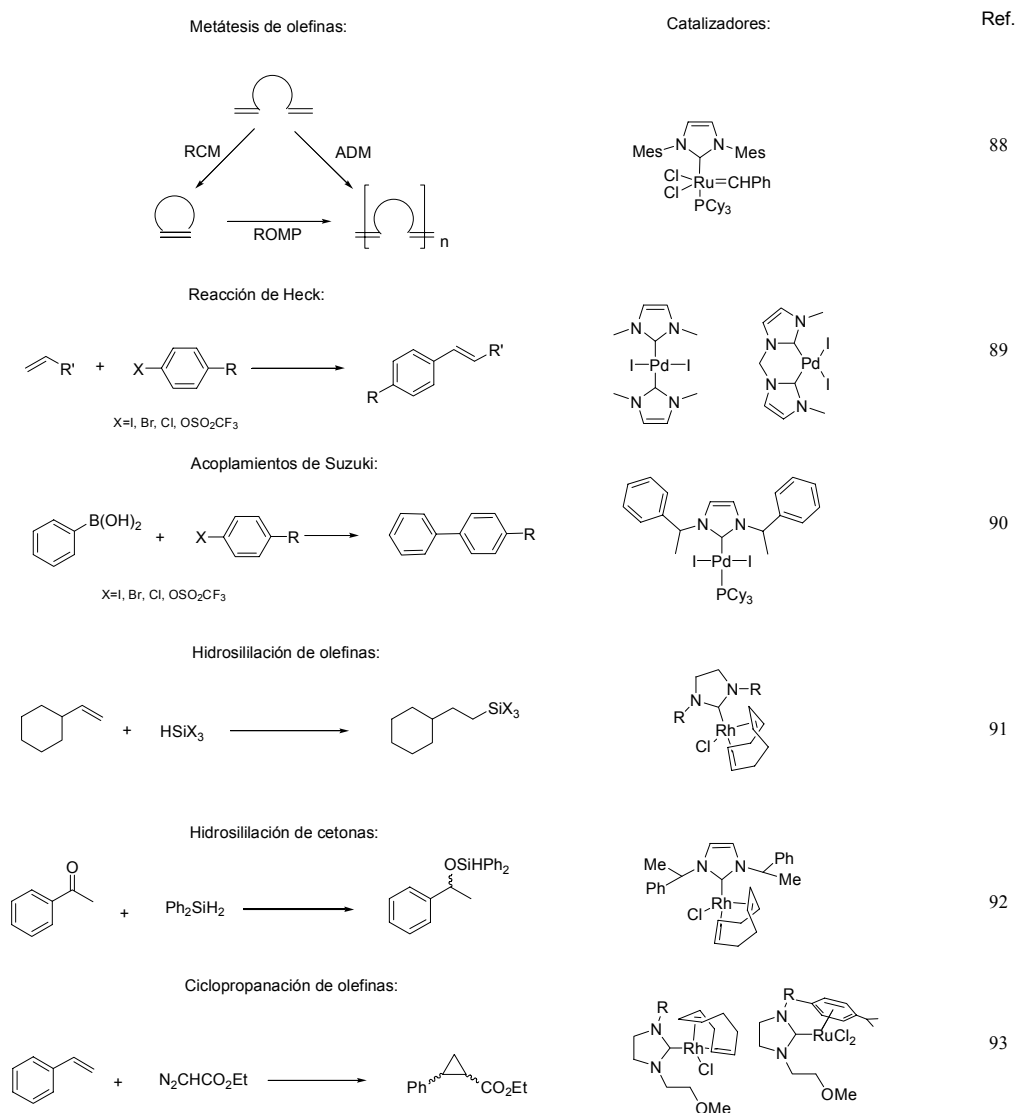


Figura 30. Ejemplos del uso de carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos en catálisis homogénea.

⁸⁸ a) T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2490, b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2546. c) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3236.

⁸⁹ a) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 1. b) A. Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2379.

⁹⁰ A. J. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

⁹¹ J. E. Hill, T. A. Nile, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 137, 297.

⁹² a) D. Enders, H. Gielen, K. Breuer, *Tetrahedron Asymmetry*. **1997**, 8, 3571. b) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, K. J. Ebel, *Prakt. Chem.* **1997**, 339, 397.

⁹³ B. Çetinkaya, I. Özdemir, P. H. Disneuf, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 534, 153.

Sin embargo, a pesar de la ubicuidad de estos ligandos, existen escasos ejemplos en los que sean usados con éxito (ee >90%) en catálisis enantioselectiva.⁹⁴ En la Figura 31 se recogen algunos ejemplos representativos, entre los que se encuentran metátesis de olefinas,^{95,96} hidrogenaciones,⁹⁷ adiciones de dialquilzinc a enonas,⁹⁸ e hidrosililaciones.⁹⁹

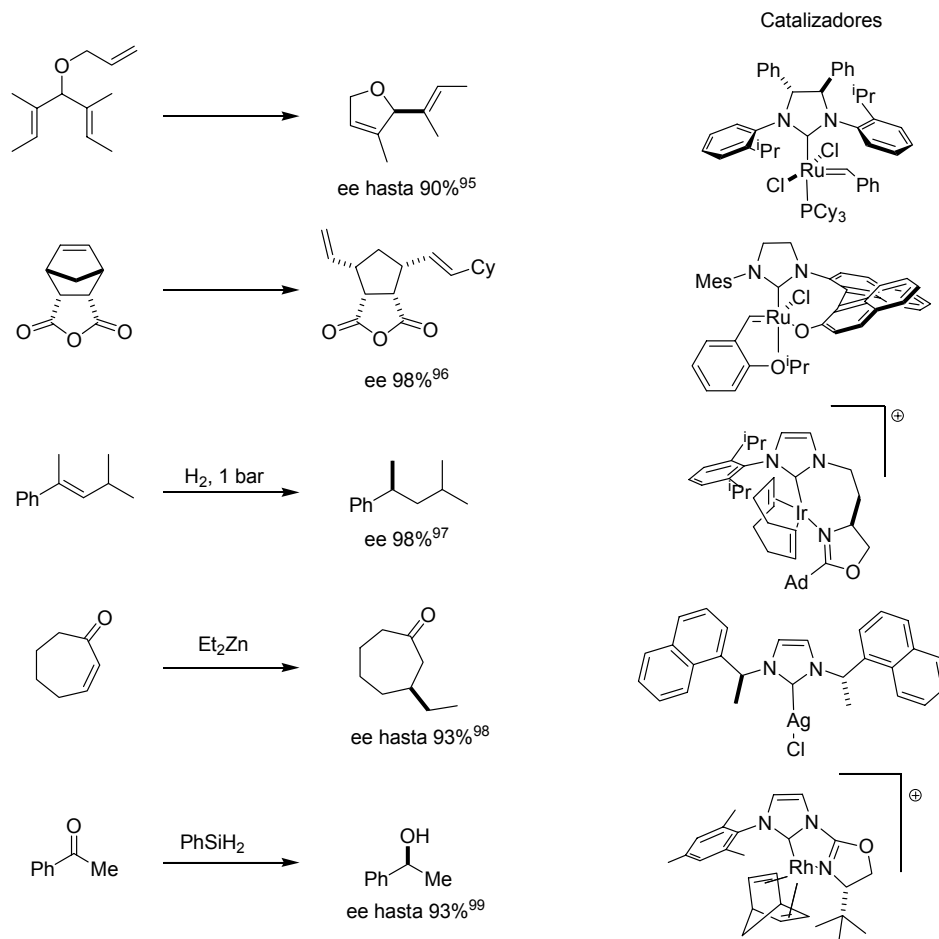


Figura 31: Ejemplos del uso de carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis enantioselectiva.

⁹⁴ Artículos de revisión: a) M. C. Perry, K. Burgess *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951. b) V. César, S. Bellemin-Lapponaz, L.H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619.

⁹⁵ T. J. Seiders, D. W. Ward, R. G. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.

⁹⁶ J. J. Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877.

⁹⁷ M. C. Perry, X. Cui, M. P. Powell, D. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.

⁹⁸ A. Alexakis, C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Rolan, P. Mangeney, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *3*, 345.

⁹⁹ L. H. Gade, V. César, S. Bellemin-Naponaz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014.

Otro aspecto de gran interés relacionado con la utilidad sintética de los carbenos *N*-heterocíclicos, lo constituye el hecho conocido de que sales de tiazolio, dihidroimidazolio y triazolío catalizan reacciones de condensación benzoínica y acilación nucleofílica (reacción de Stetter) en un proceso que recuerda a la acción de la tiamina (vitamina B1) bajo condiciones fisiológicas. El mecanismo aceptado para el mismo consiste en la ionización de la sal de azolio para dar el correspondiente carbeno nucleófilo que se adiciona al electrófilo. La posterior desprotonación del producto de adición conduce a la formación del enol que está estabilizado por conjugación. Este intermedio se adiciona al segundo electrófilo (aldehído, olefina conjugada o enoato) obteniéndose finalmente el producto y regenerándose el catalizador. Aunque la versión aquiral tiene lugar de manera eficiente con una gran variedad de sustratos y catalizadores,¹⁰⁰ los ejemplos de la versión asimétrica son limitados,¹⁰¹ destacando el desarrollo reciente de las primeras versiones catalíticas asimétricas de reacciones de condensación benzoínicas y de Michael-Stetter empleando sales derivadas de triazol y tiazol recogidas en la Figura 32.

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 creciente en la catálisis enantioselectiva. Las ventajas que presentan con respecto a la catálisis mediada por metales derivan del bajo coste del catalizador, su facilidad de reciclado, y el bajo impacto medioambiental que deriva de la ausencia de metales, normalmente preciosos, en el proceso.

¹⁰⁰ J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61 y referencias allí citadas. b) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021.

¹⁰¹ a) D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899. b) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217. Para ejemplos más recientes ver: c) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1743. d) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298. e) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432. f) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. in Chem. Res.* **2004**, *8*, 534. g) P. B. Bulman, B. R. Buckley, H. Heaney, A. J. Blacker, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 375.

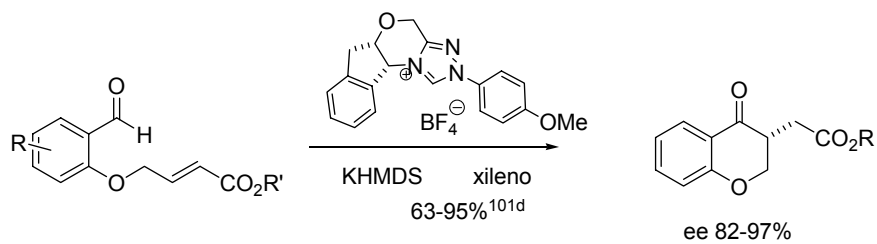
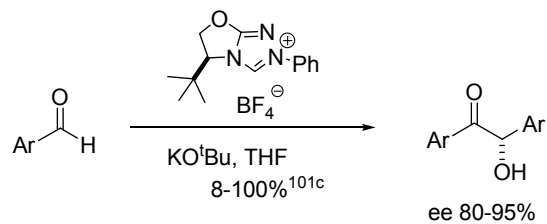
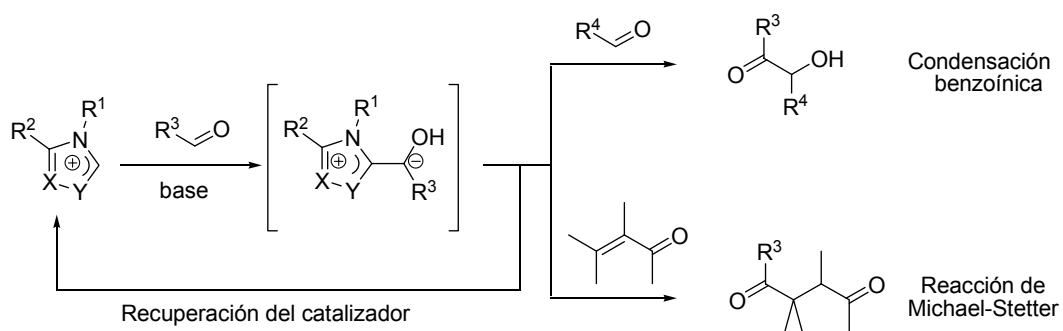


Figura 32

***III.3. Síntesis y propiedades de
N,N-Bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos***

III.3. Síntesis y propiedades de *N,N*-Bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.

La introducción de grupos *N*-dialquilamino en las estructuras de imidazolin-2-ilideno, que debe implicar una modificación considerable de las propiedades electrónicas de los carbenos, presenta el interés adicional del estudio de carbenos con propiedades de simetría relacionadas con las de las bis-hidrazonas estudiadas en el capítulo anterior. Es decir, si la estrategia que correlaciona una bis-imina o una bis-oxazolona sencilla con una bis-hidrazona quiral puede emplearse con éxito en catálisis, la misma estrategia en carbenos permitiría generar entornos quirales alrededor del carbono carbénico o de cualquier metal enlazado directamente a éste (Figura 33).

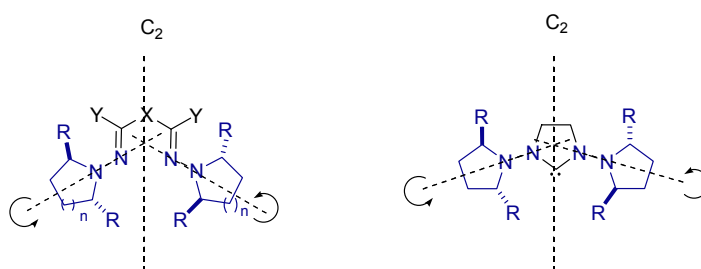
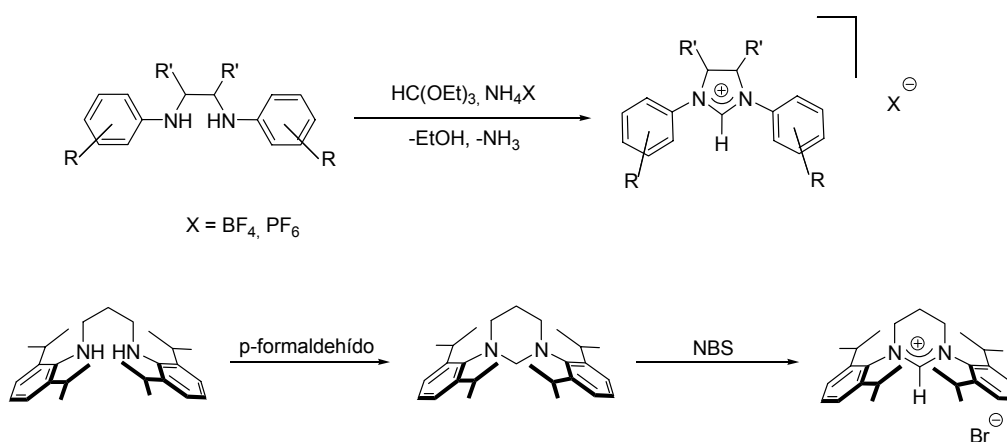


Figura 33

A pesar de la amplia variabilidad estructural descrita para carbenos *N*-heterocíclicos, nos resultó sorprendente el hecho de que, después de más de una década de investigación intensiva en la química de los diaminocarbenos, no se hubiesen descrito carbenos *N*-heterocíclicos sustituidos por heteroátomos sobre el sistema básico de diaminocarbeno. A pesar de ello, dado el interés creciente por la obtención de catalizadores no basados en fósforo y la existencia de escasos ejemplos satisfactorios del uso en catálisis enantioselectiva de catalizadores que contengan ligandos quirales monodentados de este tipo, juzgamos interesante el estudio de la síntesis y propiedades de 1,3-bis-(*N,N*-dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos quirales.

III.3.1. Síntesis de *N,N*-bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.

Los carbenos derivados de dihidroimidazol pueden obtenerse, en principio, por desprotonación básica de las correspondientes sales de dihidroimidazolio. Existen en la bibliografía varios métodos descritos para la síntesis de sales precursoras de carbenos *N*-heterocíclicos en los que el sistema de diaminocarbeno se encuentra dentro de un anillo saturado de cinco o seis miembros. De ellos, quizás los más versátiles y extendidos sean la reacción de 1,2-diaminas con ortoformiato de etilo en presencia de sales de amonio¹⁰² y la reacción de 1,3-diaminas con formaldehído y posterior oxidación con *N*-bromosuccinimida, que ha sido descrita muy recientemente (Esquema 29).¹⁰³



Esquema 29

En general, en lo que se refiere a los métodos para la obtención de imidazolidin-2-ilidenos a partir de estas sales, los hidruros y alcóxidos no son bases útiles debido al alto valor del pK_a de las mismas. Además, las sales de dihidroimidazolio son muy susceptibles a la adición de nucleófilos tales como alcóxidos o amiduros no impedidos.¹⁰⁴ Por ello, normalmente la base empleada para la desprotonación de estas sales es la hexametildisilazida potásica (KHMDS).

¹⁰² A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.

¹⁰³ M. Mayr, K. Wurst, K. H. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, 1256.

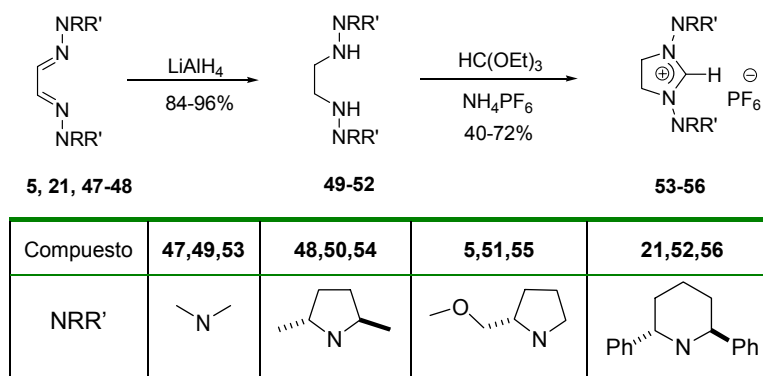
¹⁰⁴ R. W. Alder, en *Carbene Chemistry: From Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*; G. Bertrand, Ed.; Marcel Dekker: New York **2002**; Capítulo 5 pp 153.

III.3.1.1. Síntesis de sales de 4,5-dihidroimidazolio a partir de bis-hidrazonas.

Un análisis de la bibliografía revela que no se encuentra descrita la síntesis de sales de dihidroimidazolio en los que los sustituyentes sobre los nitrógenos del anillo sean grupos dialquilamino.

En la presente investigación se ha llevado a cabo la síntesis de sales de bis(1,3-dialquilamino)-4,5-dihidroimidazolio empleando una modificación del primero de los procedimientos descritos en el Esquema 29. La reacción se ha llevado a cabo partiendo de las 1,2-bis-hidracinas **49-52** obtenidas por reducción de las correspondientes bis-hidrazonas de glicoxal (**5**, **21**, **47**, **48**) con LiAlH_4 (Esquema 30). Aunque las 1,2-bis-hidracinas también se pueden preparar por reacción directa de hidracinas con dihaloetanos en medio básico, la reducción de las bis-hidrazonas proporciona un mejor rendimiento global.

Las 1,2-bis-hidracinas reaccionan con ortoformiato de etilo de manera similar a las 1,2-bis-aminas, obteniéndose una nueva familia de sales de dihidroimidazolio (**53-56**) de la que no existen precedentes (Esquema 30).



Esquema 30

Los intentos de preparar estas sales usando haluros de amonio en lugar de sales de amonio con aniones poco coordinantes, como hexafluorofosfatos o tetrafluoroboratos, fracasaron. Sin embargo, los hexafluorofosfatos o tetrafluoroboratos se pueden transformar en los correspondientes cloruros por tratamiento con resinas de intercambio

aniónico, por lo que la síntesis de carbenos coordinados a Ag(I) y todas las posibilidades sintéticas que éstos permiten *via* transmetalación quedan abiertas.¹⁰⁵

En el caso del compuesto **54** la estructura se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos X de monocristal, cuyo diagrama ORTEP se muestra en la Figura 34.

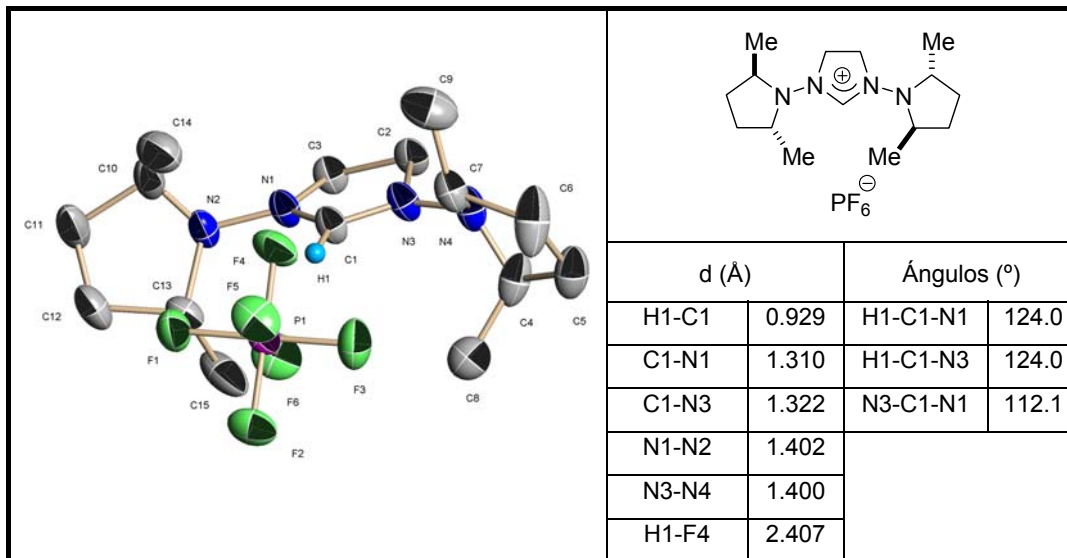


Figura 34: Diagrama ORTEP de **54**.

Destaca en esta estructura la ausencia de coplanaridad entre los anillos de pirrolidina y el sistema de dihidroimidazolio, según se deduce de los ángulos de torsión C1-N1-N2-C13 y C1-N3-N4-C4, que presentan unos valores de 84.6° y 87.5° respectivamente. Adicionalmente, el alto grado de piramidalización de los nitrógenos de ambos anillos de pirrolidina (71 y 77%) es indicativo de ausencia de deslocalización electrónica entre el sistema carbénico y los grupos amino en estado sólido.

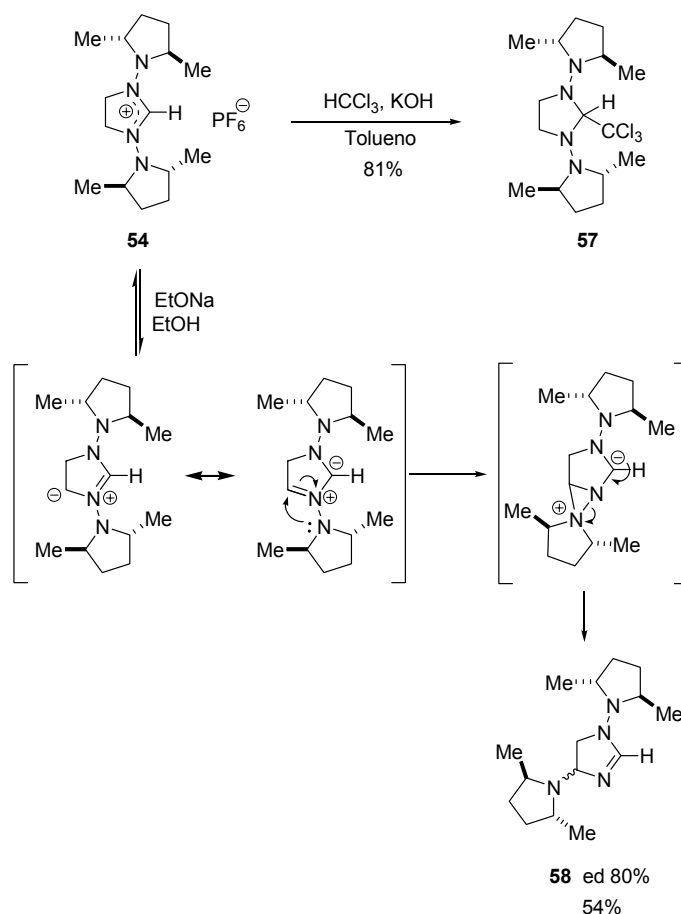
¹⁰⁵ Ver apartado III.2.2.4.1.

III.3.1.2. Reactividad de las sales de dihidroimidazolio. Síntesis de *N,N*-bis(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.

En una primera etapa y con objeto de evaluar el efecto de los sustituyentes de tipo dialquilamino sobre la sal de dihidroimidazolio, se llevó a cabo un estudio de la reactividad de estas sales usando el compuesto **54** como modelo.

Como se comentó anteriormente, las sales de dihidroimidazolio *N,N*-dialquil/aryl sustituidas reaccionan en presencia de bases con enlaces polarizados de tipo X-H para dar los productos de inserción en ese enlace.¹⁰⁶ Una reacción de este tipo tiene lugar cuando la sal **54** *N,N*-dialquilamino disustituida reacciona con cloroformo en presencia de KOH, originando el aducto **57** con buen rendimiento (Esquema 31). Sin embargo, la reacción de **54** con NaOEt en etanol no originó el producto de inserción, sino el producto **58** procedente de la migración 1,2 de uno de los grupos dialquilamino. Para explicar este comportamiento anómalo se propone tentativamente la formación inicial de un intermedio de tipo iluro de azometino, que se formaría por la desprotonación de uno de los H del puente etilénico. La migración del grupo dialquilamino en este compuesto debe transcurrir a través de una especie de tipo diaziridinio para dar lugar al producto final. Aunque no se han realizado experimentos adicionales para confirmar esta propuesta, la estabilización relativa de los intermedios polares propuestos debe favorecer el proceso en disolventes polares, de acuerdo con lo observado.

¹⁰⁶ Ver apartado III.2.2.3.

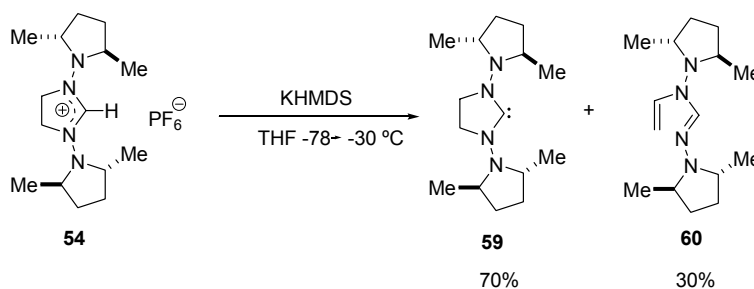


Esquema 31

La síntesis efectiva del carbeno libre **59** se consiguió por la reacción de la sal de dihidroimidazolio **54** con un equivalente de hexametildisilazida potásica (KHMDs) en THF (-78 °C → -30 °C). El producto así obtenido no tiene precedentes entre los carbenos *N*-heterocíclicos y fue caracterizado sin ambigüedad por la aparición de la señal del carbono carbénico en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 234.9 ppm.¹⁰⁷ No obstante, la reacción no es limpia y cantidades en torno al 30% de la enamina **60** contaminan el carbeno libre deseado. De hecho, cuando la reacción se lleva a cabo en THF a temperatura ambiente, el

¹⁰⁷ Es necesario resaltar que la identificación inequívoca y característica de un nuevo carbeno suele realizarse a partir de su espectro de ^{13}C -RMN, observándose una señal de tipo singlete sobre 190 ppm para los carbenos más estabilizados, y 330 ppm para aquellos con un sólo heteroátomo estabilizador. Los valores más típicos son 210-220 ppm para imidazol-2-ilidenos, 235-245 ppm para imidazolidin-2-ilidenos y 250-260 ppm en los carbenos acíclicos.

compuesto **60** se obtiene de forma casi exclusiva (Esquema 32). Curiosamente, si se concentra a vacío a baja temperatura la mezcla de reacción donde **59** y **60** coexisten y se extrae con benceno, eliminando de esta manera todo resto de la base utilizada en la desprotonación, el carbeno **59** permanece estable en la disolución a temperatura ambiente durante días.

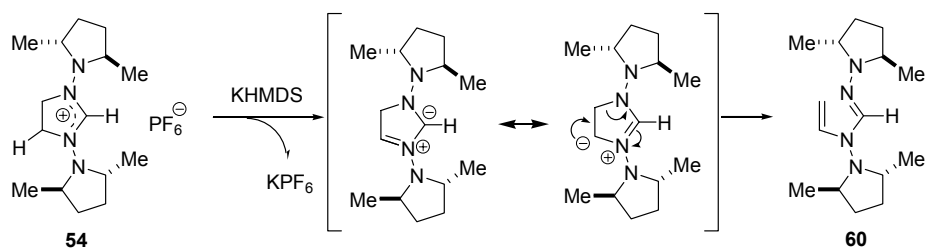


Esquema 32

La apertura del ciclo de cinco miembros como reacción colateral no deseada en la desprotonación de sales de dihidroimidazolium se encuentra descrita en la bibliografía.¹⁰⁸ Para explicar esta reacción se ha propuesto la desprotonación de uno de los hidrógenos de los metilenos del puente, dando lugar de nuevo a un intermedio de tipo iluro de azometino que sufre una posterior apertura (Esquema 33).

Dado que estos protones son en realidad menos ácidos que el que se encuentra sobre el carbono 1, cuya abstracción conduce al carbeno deseado, esta reacción secundaria se puede evitar en parte empleando bases menos fuertes, y/o añadiendo sustituyentes voluminosos en el puente para dificultar la abstracción de los protones presentes en el mismo.

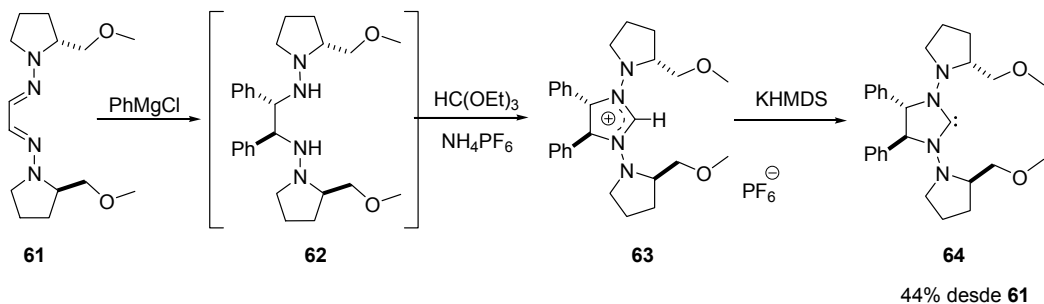
¹⁰⁸ R. W. Alder, en *Carbene Chemistry: From Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*; G. Bertrand, Ed.; Marcel Dekker: New York **2002**; Capítulo 5 pp 153.



Esquema 33

Utilizando esta segunda aproximación, decidimos investigar la introducción controlada de sustituyentes en el puente etilénico, proponiéndonos con ello la síntesis de sales de dihidroimidazolin-2-ilidenos con centros estereogénicos no sólo en los fragmentos dialquilamino, sino también en el anillo de dihidroimidazol.

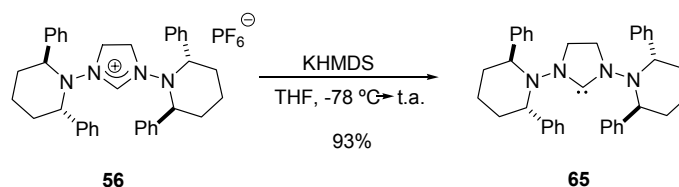
En una primera etapa se llevó a cabo la adición de PhMgCl¹⁰⁹ a la bis-hidrazona de glioxal de la (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina **61** (Esquema 34). Se obtuvo de esta manera la bis-hidracina **62** con dos sustituyentes Ph en el puente etilénico en forma enantiopura. La condensación de **62** con ortoformiato de etilo en las condiciones anteriormente descritas proporcionó la sal **63**, que pudo ser desprotonada con KHMDS, en este caso limpiamente, para obtener el carbeno *N*-heterocíclico **64** [¹³C-RMN δ(C_{carb}) 228.6 ppm]. La monitorización por RMN confirmó la estabilidad de este carbeno, no observándose cambios en las disoluciones de **64** en hexadeuterobenceno tras una semana a temperatura ambiente.



Esquema 34

¹⁰⁹ D. Enders, M. Meiers, *Synthesis* **2002**, 2542.

Adicionalmente, decidimos investigar si la introducción de grupos voluminosos en los restos dialquilamino tenía un efecto similar en la reactividad de la sal de dihidroimidazolio frente a las bases a la observada con la introducción de sustituyentes voluminosos en el puente. Se empleó para ello el derivado de piperidina difenilsustituido C_2 simétrico **56** (Esquema 35). En este caso, nuevamente la desprotonación con KHMDS originó el carbeno libre **65** de forma limpia y cuantitativa [^{13}C -RMN $\delta(C_{carb})$ 233.9 ppm].

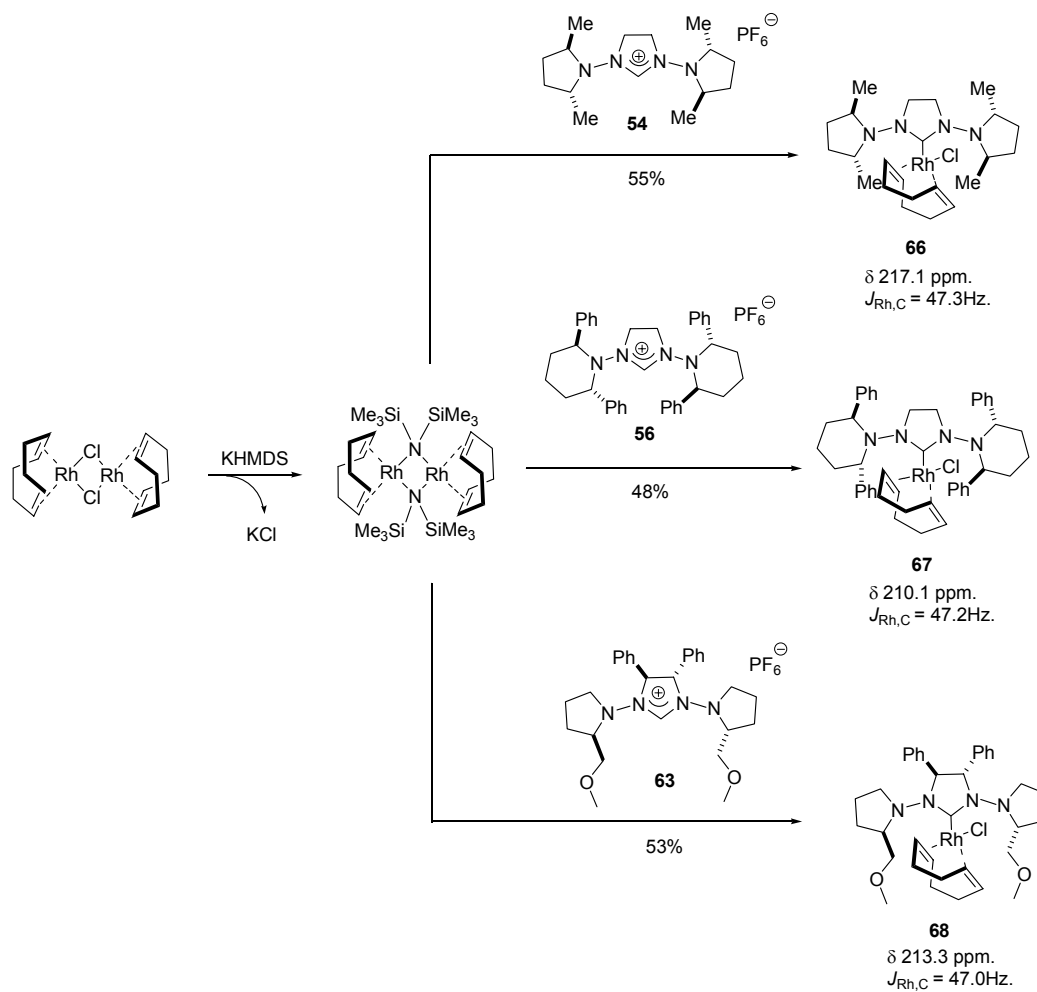


Esquema 35

III.3.2. Síntesis de complejos metálicos de Rh derivados de *N,N*-bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.

Con objeto de analizar las propiedades de los nuevos *N,N*-bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos como ligandos se llevó a cabo la síntesis de complejos $RhLCl(COD)$ (L = carbeno). Para ello, siguiendo una modificación del procedimiento de Herrmann,¹¹⁰ se hizo reaccionar $[RhCl(COD)]_2$ con KHMDS añadiéndose posteriormente las sales de dihidroimidazolio **54**, **56** o **63**. En este procedimiento, el complejo organometálico precursor se convierte *in situ* en el correspondiente amiduro, que posee la basicidad suficiente para desprotonar las sales de dihidroimidazolio y originar los complejos de Rh(I) **66**, **67** y **68** respectivamente (Esquema 36). En los tres casos se aprecia claramente en el espectro de ^{13}C -RMN la señal para el carbono carbénico a campo bajo (aunque algo más apantallada que en los carbenos libres de los que derivan) desdoblada por el acoplamiento con ^{103}Rh .

¹¹⁰ C. Köcher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 261.



Esquema 36

Los diagramas ORTEP de los complejos **66** y **68** se muestran en las Figuras 35 y 36.

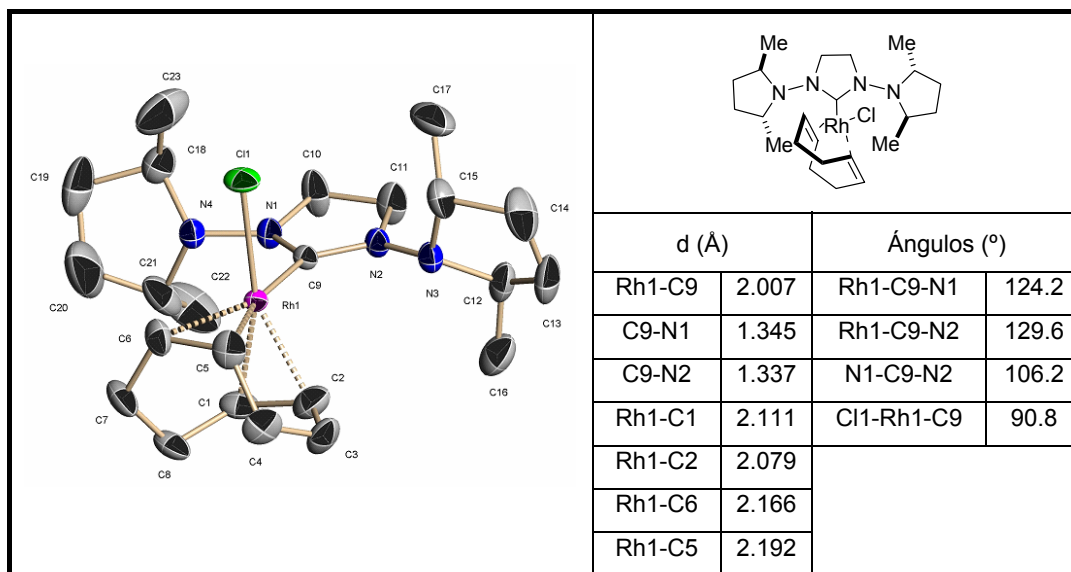


Figura 35. Diagrama ORTEP del complejo **66**.

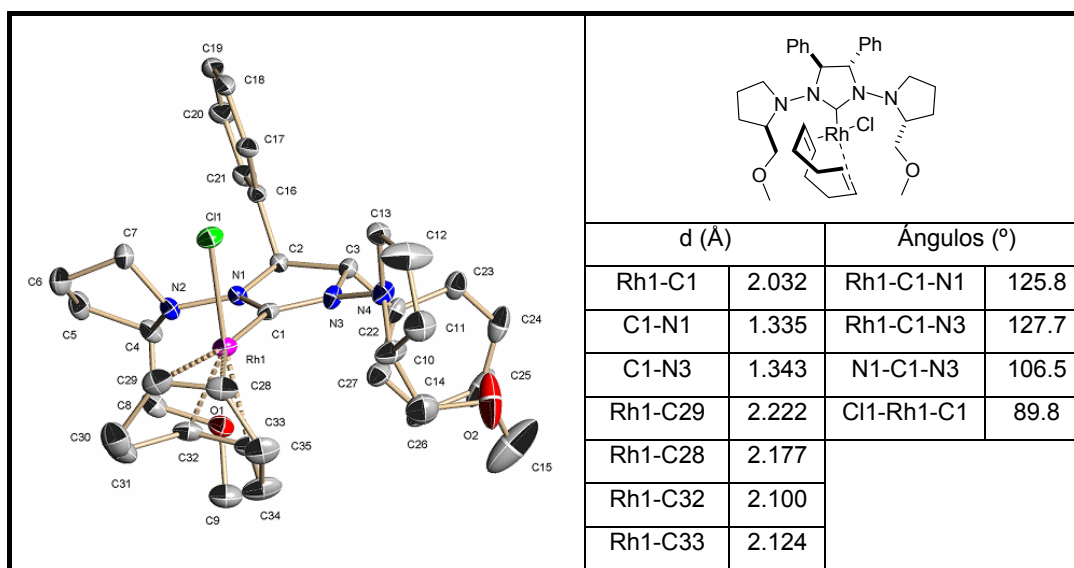
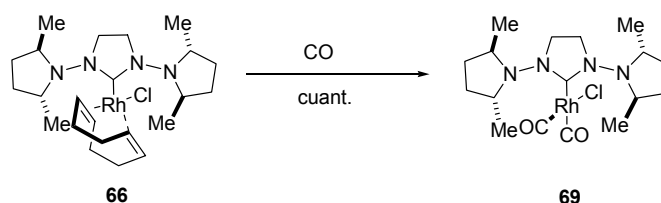


Figura 36. Diagrama ORTEP del complejo **68**.

Ambas estructuras son muy similares, mostrando la esperada disposición plano-cuadrada para el átomo de Rh(I) y una distancia $C_{\text{carb}}\text{-Rh}$ de 200.7 y 203.1 pm. respectivamente. Estos valores son similares a los de otros compuestos carbeno-Rh(I) descritos.¹¹¹ Por otra parte, en estos complejos se observa nuevamente ausencia de coplanaridad entre el sistema carbénico y los anillos de pirrolidina en estado sólido.

III.3.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los *N,N*-bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos

Como comentamos anteriormente, la capacidad donadora σ de estos ligandos se puede evaluar a partir del estudio de las frecuencias ν_{CO} del complejo $\text{RhL}(\text{CO})_2\text{Cl}$ (L=carbeno) escogido como modelo en nuestro caso. Para ello, el complejo **66** se disolvió en THF y se hizo burbujear una corriente de CO a través de la disolución, obteniéndose el complejo **69** $\text{RhCl}(\text{CO})_2\text{L}$ (L=**59**) de forma cuantitativa (Esquema 37).



Esquema 37

El espectro de IR en disolución de este compuesto presenta dos bandas correspondientes a las tensiones ν_{CO} a 2071 y 1990 cm^{-1} . Comparando el valor medio de ν_{CO} con los existentes en la bibliografía (Figura 37) se puede deducir que este nuevo tipo de carbenos *N*-heterocíclicos es menos donador que carbenos *N*-alquil/aril sustituidos con esqueletos acíclicos o cíclicos saturados de seis miembros. Sin embargo, es más donador que derivados de dihidroimidazol descritos con sustituyentes arílicos. Este resultado

¹¹¹ Las distancias $\text{Rh-C}_{\text{carb}}$ oscilan entre 200 y 209 pm. Véase por ejemplo: a) P. Bazinet, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314. b) V. Lavallo, J. Mafhouz, Y. Canac, B. Donnadieu, W. Schoeller, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670 y referencias citadas en ellos.

puede parecer sorprendente, pues en principio grupos dialquilamino no conjugados deberían poseer un efecto inductivo atractor de electrones que debería hacer al carbeno menos donador. Este hecho sugiere una posible y ligera interacción conjugativa $n \rightarrow \pi$ por parte de los grupos dialquilamino exocíclicos en disolución.

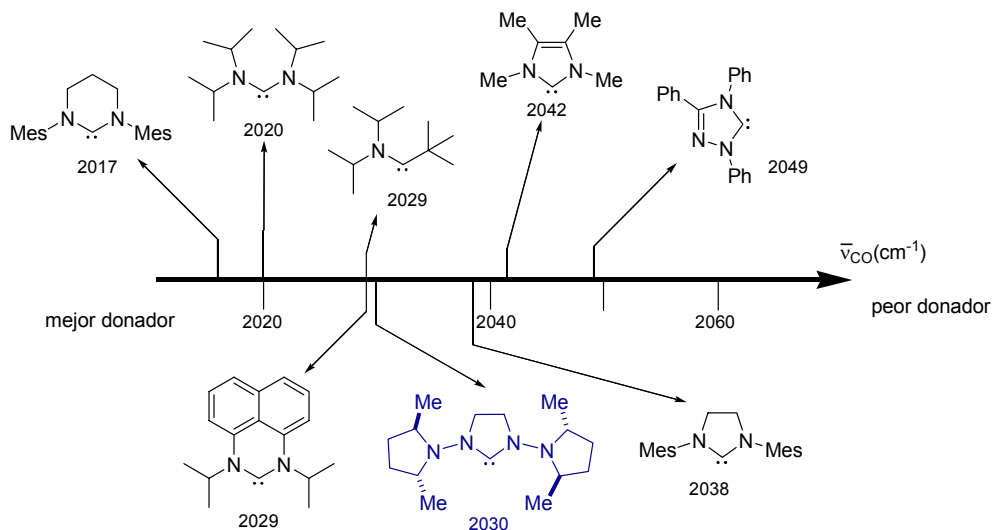


Figura 37. Evaluación de la capacidad donadora σ relativa de **69**.

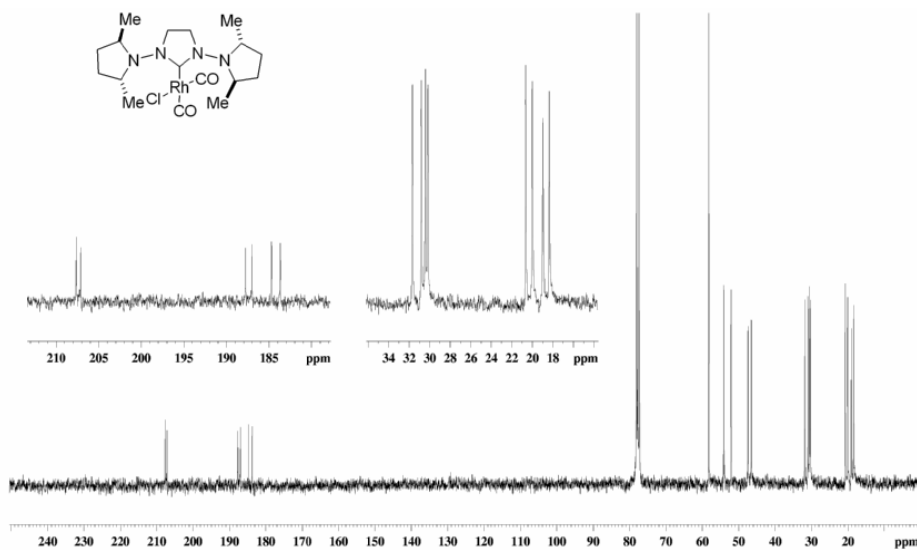


Figura 38. Espectro de ^{13}C -RNM de **69** a $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

III.3.4. Conclusiones

1.- Se ha desarrollado y optimizado una metodología que permite la síntesis de sales de 1,3-bis(dialquilamino)imidazolidinio quirales en sólo dos pasos de reacción a partir de las bis-hidrazonas sintetizadas previamente en este trabajo. Esta síntesis constituye la primera ruta conocida para la preparación de estos compuestos.

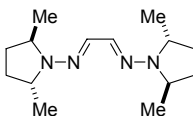
2.- Se ha estudiado la reactividad de estas sales y se han preparado los 1,3-bis(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos, carbenos libres que resultan de su desprotonación. Estos compuestos son los primeros carbenos *N*-heterocíclicos conocidos con sustituyentes nitrogenados.

3.- La introducción de grupos *N,N*-dialquilamino exocíclicos apenas cambia las propiedades en los imidazolidin-2-ilidenos; sólo se observa un leve incremento de la capacidad donadora σ .

4.- La gran variabilidad estructural posible en los grupos dialquilamino quirales, así como el incremento en el número de aplicaciones en los que complejos metal-carbeno son usados en catálisis, convierten a estos compuestos en prometedores ligandos en catálisis asimétrica. Aplicaciones de estos compuestos en este sentido están en curso en nuestro laboratorio.

III.3.5. Parte experimental

III.3.5.1. Síntesis de la bis-hidrazona de glioxal **48**



A una disolución de (2*S*,5*S*)-2,5-hexanodiol (2.1 g, 17.8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (35 mL) se le añade Et₃N (6.3 mL, 44.7 mmol). Se enfría a -20 °C y gota a gota se añade MsCl (3.08 mL, 39.8 mmol) bajo intensa agitación. Terminada la adición se deja una hora a esa temperatura y posteriormente se sube ésta hasta 0 °C. Se le añaden 50 mL de agua fría, se pasa a un embudo de decantación, se separa la fase orgánica y se lava la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con NaHCO₃ sat. (1x20 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

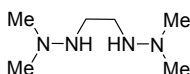
El dimesilado obtenido se disuelve en ¹PrOH (10 mL), se le añaden 20 eq. de NH₂NH₂·H₂O (17.3 mL, 0.35 mol) y se deja agitando durante 24 horas. Posteriormente se añaden 20 mL de Na₂SO₄ sat. y se extrae con Et₂O (6x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se eliminan a presión reducida hasta un volumen de 5-7 mL para evitar la evaporación de la hidracina. A esta disolución de hidracina en Et₂O se le añade lentamente glioxal anhidro¹⁰⁷ y la mezcla se agita durante unas tres horas hasta la total desaparición de la hidracina de partida (ccf).

Posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:3) obteniéndose la bis-hidrazona **48** (1.43 g, 64%). [α]_D²⁰ +257.5 (*c* 1.5, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.40-1.60 (m, 4H), 2.01-2.22 (m, 4H), 3.54-3.76 (m, 4H), 7.02 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 18.5, 29.5, 55.5, 134.2. Anal. Calcd para C₁₄H₂₆N₄: C, 67.16; H, 10.47; N, 22.38. Encontrado: C, 66.93; H, 10.40; N, 22.23. HRMS *m/z* calcd. para C₁₄H₂₆N₄ 250.2157, encontrado 250.2158.

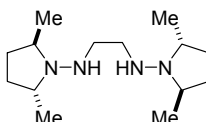
¹⁰⁷ Obtenido por eliminación a vacío del disolvente de una muestra de 1.3 mL (8.9 mmol) de glioxal al 40% en agua y coevaporación con 1 mL de piridina dos veces.

III.3.5.2. Procedimiento general para la reducción de las bis-hidrazonas 5, 47 y 48.

A una suspensión de LiAlH_4 (562 mg, 14.79 mmol) en THF (20 mL) se adiciona lentamente una disolución de la bis-hidrazona (6.0 mmol) en THF (20 mL). Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta la total desaparición de la bis-hidrazona de partida. Se destruye el exceso de LiAlH_4 añadiendo gota a gota una disolución saturada de Na_2SO_4 . Se filtran las sales y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose las correspondientes bis-hidracinas **49-51**.

III.3.5.2.1. *N,N*-Bis-(dimetilamino)etilendiamina (49)

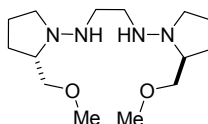
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.2. a partir de la bis-hidrazona **47** (850 mg, 6.0 mmol), se obtiene el compuesto **49** como un sirupo transparente (840 mg, 96%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.93 (sa, 2H), 2.47 (s, 12H), 2.95 (s, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 47.6, 52.0. Anal. Calcd para $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_4$: C, 49.28; H, 12.41; N, 38.31. Encontrado: C, 48.97; H, 12.09; N, 38.54.

III.3.5.2.2. (2*R*,5*R*)-*N,N*-Bis-(2,5-dimetilpirrolidin)etilendiamina (50)

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.2. a partir de la bis-hidrazona **48** (1.5 g, 6 mmol), se obtiene el compuesto **50** como un aceite transparente (1.3 g; 91%). $[\alpha]_D^{20}$ -157.1 (*c* 1.1, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 6H), 3.07-3.20 (m, 4H).

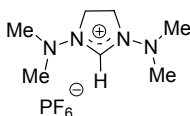
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 16.7, 29.5, 49.5, 56.4. Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_4$: C, 66.09; H, 11.89; N, 22.02. Encontrado: C, 66.21; H, 12.20; N, 22.28.

III.3.5.2.3. (2*R*)-*N,N*-Bis(2-metoximetilpirrolidin)etilendiamina (51)



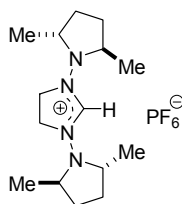
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.2. a partir de la bis-hidrazona **5** (1.7 g, 6 mmol), se obtiene el compuesto **51** como un aceite transparente (1.46 g; 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -167.3 (*c* 1.3, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.54-1.60 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.19 (c, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.27-3.38 (m, 8H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 9.1$, 4.25 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 21.2, 26.5, 49.2, 57.1, 59.4, 65.9, 75.6. Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 58.71; H, 10.56; N, 19.56. Encontrado: C, 58.55; H, 10.34; N, 19.09.

III.3.5.3. Hexafluorofosfato de 1,3-bis-(dimetilamino)imidazolinio (53).



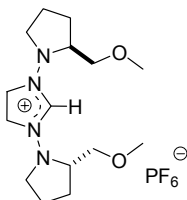
A una disolución de **49** (1.28 g, 9 mmol) en ortoformiato de etilo (10 mL) se añade NH_4PF_6 (1.5 g, 9.2 mmol) y se calienta a 85°C durante 45 minutos. El sólido cristalino obtenido se filtra y se lava con Et_2O (3x2 mL), obteniéndose el compuesto **53** como cristales amarillo pálido (1.7 g; 62%). ^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6): δ 2.68 (s, 12H), 4.24 (s, 4H), 8.70 (s, 1H). ^{13}C RMN (75MHz, acetona- d_6): δ 41.1, 44.5, 159.1. Anal. Calcd para $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_4\text{F}_6\text{P}$: C, 27.80; H, 5.63; N, 18.54. Encontrado: C, 27.71; H, 5.56; N, 18.35.

III.3.5.4. Hexafluorofosfato de (2*S*,5*S*)-1,3-bis(2,5-dimetilpirrolidin)imidazolinio (54)



A una disolución de **50** (1.20 g, 4.70 mmol) en THF (5 mL) se añade ortoformiato de etilo (1.55 mL, 9.4 mmol) y NH_4PF_6 (766 mg, 4.70 mmol) y se calienta a 85 °C durante dos horas. Se deja que alcance la temperatura ambiente y tras adición lenta de Et_2O se enfría en un congelador a -18 °C. A las pocas horas aparece en el fondo un sólido cristalino que se filtra y se lava con Et_2O (3x2 mL) obteniéndose el producto **54** como cristales transparentes (1.08 g; 56%). $[\alpha]_D^{20}$ -1.5 (*c* 1.0, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6): δ 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.90-2.20 (m, 5H), 3.60-3.70 (m, 3H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.40-4.58 (m, 2H), 8.95 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, acetona- d_6): δ 18.1, 30.5, 49.2, 57.2, 162.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{F}_6\text{P}$: C, 43.90; H, 4.63; N, 13.66. Encontrado: C, 43.82; H, 4.76; N, 13.60.

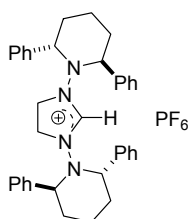
III.3.5.5. Hexafluorofosfato de 1,3-bis[(2*S*)-2-(metoximetilpirrolidin)imidazolinio] (55)



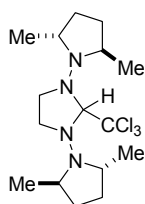
A una disolución de **51** (1.35 g, 4.70 mmol) en THF (5 mL) se añade ortoformiato de etilo (1.55 mL, 9.4 mmol) y NH_4PF_6 (766 mg, 4.70 mmol) y se calienta a 85 °C durante dos horas. Se deja enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -Hex 1:10), obteniéndose el

compuesto **55** como un sólido amorfo (623 mg; 30%). $[\alpha]_D^{20}$ -163.3 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.98 (c, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.20 (dc, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.42 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 2H), 3.95-4.13 (m, 4H), 7.88 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 25.0, 40.5, 52.0, 59.0, 59.1, 75.3, 160.2. Anal. Calcd. para C₁₅H₂₉N₄O₂F₆P: C, 40.50; H, 6.53; N, 12.60. Encontrado: C, 40.34; H, 6.29; N, 12.56.

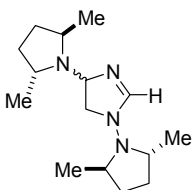
III.3.5.6. Hexafluorofosfato de 1,3-bis[(2*S*,6*S*)-(2,6-difenilpiperidin)]imidazolinio (**56**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.2. a partir de la bis-hidrazona **21** (1.05 g, 2 mmol) se obtiene la bis-hidracina **52** que no se aísla por su tendencia a la oxidación. El crudo de reacción se disuelve en THF (3 mL) se trata con ortoformiato de etilo (0.66 mL, 4 mmol) y NH₄PF₆ (326 mg, 2 mmol) y se calienta a 85 °C durante dos horas. Se deja enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-Hex 1:10), obteniéndose el compuesto **56** como un sólido microcristalino amarillo claro (978 mg; 23%). $[\alpha]_D^{20}$ -253.0 (*c* 0.5, CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆): δ 1.56-1.64 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 8H), 2.17-2.24 (m, 4H), 2.73-2.82 (m, 2H), 4.25 (sa, 4H), 7.15-7.50 (m, 20H), 8.90 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, acetona-d₆): δ 19.3, 33.1 (sa), 45.4, 63.9 (sa), 128.5, 128.8, 129.5, 140.9, 163.0. Anal. Calcd. para C₃₇H₄₁N₄F₆P: C, 64.71; H, 6.02; N, 8.16. Encontrado: C, 64.62; H, 5.97; N, 8.01.

III.3.5.7. Síntesis de **57**

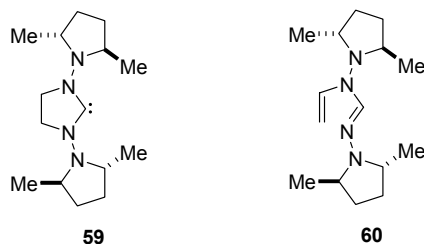
Dentro de una cámara seca se introduce KOH en polvo (560 mg, 10 mmol) en un tubo de Schlenk que contiene tolueno seco desgasificado (8 mL). La suspensión resultante se agita rápidamente y se añade cloroformo (77 μ L, 0.96 mmol). Después de 10 minutos a temperatura ambiente se añade la sal **54** (123 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 75 minutos. Se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-Hex 1:6), obteniéndose el compuesto **57** como un aceite transparente (93 mg; 81 %). $[\alpha]_D^{20}$ -113.5 (*c* 0.8, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.22-1.32 (m, 4H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.20-3.42 (m, 5H), 3.87 (sex, 2H), 4.53 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 18.9, 20.3, 29.7, 30.9, 45.4, 46.5, 53.0, 55.8, 77.6, 90.3.

III.3.5.8. Síntesis de **58**

A una disolución de **54** (150 mg, 0.36 mmol) en etanol seco (5 mL) se añade NaOEt (38 mg, 0.55 mmol) y la reacción se agita a 60 °C durante 6 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-Hex 1:6), obteniéndose el compuesto **58** como un sirupo transparente (49 mg; 52%, mezcla 9:1 de diastereoisómeros). Isómero mayoritario: ¹H-

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 12H), 1.30-1.50 (m, 4H), 1.85-2.15 (m, 4H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 15.0, 4.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 18.2, 19.0, 29.3, 31.0, 53.9 (sa), 55.2, 59.0 (sa), 128.0, 162.3. HRMS *m/z* calcd. para C₁₅H₂₈N₄ 264.2314, encontrado 264.2311.

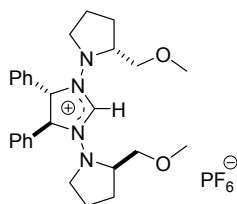
III.3.5.9. 1,3-Bis[(2*S*,5*S*)-(2,5-dimetilpirrolidin)]imidazolin-2-ilideno (**59**)



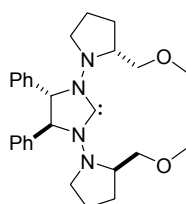
Dentro de una cámara seca se adiciona la sal **54** (205 mg, 0.5 mmol) y KHMDS (100 mg, 0.5 mmol) a un tubo de Schlenk. Tras sacar el tubo de la cámara seca, se enfría a -78 °C y se añade THF preenfriado (5 mL). Tras agitar a -78 °C durante 10 minutos la mezcla de reacción se deja evolucionar a -30 °C y se elimina el disolvente a presión reducida a esta temperatura. El sólido resultante se extrae con C₆H₆ seco y desgasificado, obteniéndose una mezcla que contiene al compuesto **59** (70%) invariablemente contaminado con **60** (30%). Cuando el procedimiento anterior se lleva a cabo enteramente a temperatura ambiente se aísla el compuesto **60** con rendimiento cuantitativo como un sólido blanco inestable al aire.

Datos de **59**: ¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆): δ 18.1, 30.3, 52.2, 56.2, 234.9.

Datos de **60**: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.70-2.10 (m, 18H), 1.80-2.00 (m, 4H), 3.46 (sex, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (sex, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 18.0, 2.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 18.0, 10.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 18.1, 19.7, 21.5, 29.6, 30.0, 32.1, 32.4, 45.0, 45.3, 52.1, 53.2, 55.1, 74.3, 83.0, 140.7, 161.9. HRMS *m/z* calcd. para C₁₅H₂₉N₄ 265.2392, encontrado 265.2393.

III.3.5.10. Hexafluorofosfato de (4*R*,5*R*)-1,3-bis[(2*R*)-(2-metoximetilpirrolidin)]-4,5-difenilimidazolinio (63)


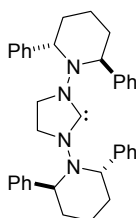
A una disolución de la bis-hidracina **62**¹⁰⁸ bajo Ar (232 mg, 0.53 mmol) en THF (2.5 mL), se añade sucesivamente ortoformiato de trietilo (0.176 mL, 1.07 mmol) y NH₄PF₆ (113 mg, 0.695 mmol). La suspensión se calienta a 80 °C durante 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 9:1) obteniéndose el compuesto **63** como un sólido amarillo claro (139 mg; 44% desde bis-hidrazona). $[\alpha]_D^{20} +55.1$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 1.36-1.45 (m, 4H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.37 (c, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 8H), 3.65 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 5.6 (s, 2H), 7.46-7.51 (m, 6H), 7.63-7.67 (m, 4H), 9.06 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, acetona-d₆): δ 21.0, 25.1, 54.6, 58.1, 58.6, 69.7, 77.2, 128.8, 129.8, 130.4, 136.8, 163.3. HR-FABMS *m/z* calcd. para (M⁺-PF₆-1) 448.2838; encontrado 448.2840. Anal. Calcd para C₂₇H₃₇N₄O₂PF₆ · ½ H₂O: C, 53.73; H, 6.35; N, 9.28. Encontrado: C, 53.50; H, 6.24; N, 9.08.

III.3.5.11. (4*R*,5*R*)-1,3-Bis[(2*R*)-(2-metoximetilpirrolidin)]-4,5-difenilimidazolin-2-ilideno (64)


¹⁰⁸ D. Enders, M. Meiers, *Synthesis* **2002**, 2542.

Dentro de una cámara seca se adiciona la sal **63** (40 mg, 0.067 mmol) y KHMDS (13.5 mg, 0.067 mmol) en un tubo de Schlenk. Tras sacar el tubo de la cámara seca, se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade THF (2 mL). Después de agitar a esa temperatura durante 10 minutos la mezcla de reacción se deja evolucionar hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se elimina el disolvente a presión reducida a esta temperatura. El sólido resultante se extrae con C_6D_6 seco y desgasificado obteniéndose una disolución marrón clara que contiene **64** exclusivamente con rendimiento cuantitativo. ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6): δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.80 (c, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 3.03 (d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 2H), 3.13 (s, 6H), 3.19 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.66 (sa, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.20-7.05 (m, 10H). ^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6): δ 21.1, 26.0, 55.8, 58.5, 61.4, 73.5, 74.4, 127.3, 128.4, 128.7, 141.7, 228.6.

III.3.5.12. 1,3-Bis[(2*S*,6*S*)-(2,6-difenilpiperidin)]imidazolin-2-ilideno (**65**)

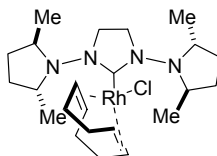


Siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.3.5.14. a partir **56** (69 mg, 0.1 mmol), se obtiene el compuesto **65** como un sirupo transparente (50 mg, 93%). ^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6): δ 1.60-1.90 (m, 4H), 2.21 (sa, 12H), 4.25 (sa, 4H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.18 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 8H), 7.36 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 8H). ^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6): δ 20.7, 28.1, 49.4, 67.5, 126.5, 127.8, 129.0, 143.1, 223.9.

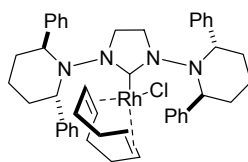
III.3.5.13. Procedimiento general para la síntesis de complejos de tipo $\text{RhCl}(\text{COD})\text{L}$, $\text{L} = \text{carbeno}$.

Dentro de una cámara seca se introducen en un tubo de Schlenk $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (88.7 mg, 0.18 mmol), KHMDS (86.4 mg, 0.43 mmol) y THF seco (5 mL). La suspensión resultante, que a los pocos segundos se vuelve roja oscura, se agita durante un par de minutos. Transcurrido este tiempo se añade la sal de azolio deseada (0.36 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente. Transcurridas 16 horas se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se extrae con CH_2Cl_2 . Tras concentrar, el aceite amarillo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:1) obteniéndose el complejo deseado con pureza analítica.

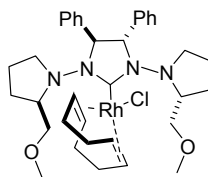
III.3.5.13.1. Complejo 66



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.13. a partir de **54** (143 mg, 0.36 mmol), se obtiene **66** como un sólido amarillo (101 mg, 55%). Se cristaliza a partir de una disolución sobresaturada en AcOEt para obtener cristales útiles para difracción de rayos X. $[\alpha]_D^{20} -23.9$ (c 0.2, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6): δ 0.60-1.60 (sa, 10H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12-1.20 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.73-2.01 (m, 6H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.15-2.55 (m, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.04 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.14 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.30 (sa, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.88 (sa, 1H), 3.95-4.10 (m, 1H), 5.05 (sex, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.34 (sa, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6): δ 17.5, 19.7, 28.9, 29.5, 30.4, 31.2, 32.7, 33.5, 45.7, 46.0, 51.5, 58.5, 65.8 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 14.9$ Hz), 67.8 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 15$ Hz), 94.3 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 7.5$ Hz), 95.1 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 7.5$ Hz), 217.1 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 47.3$ Hz). Anal. Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{RhCl}$: C, 54.07; H, 7.89; N, 10.97. Encontrado: C, 54.21; H, 8.01; N, 10.89. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{RhCl}$ 510.1996, encontrado 510.1986.

III.3.5.13.2. Complejo 67

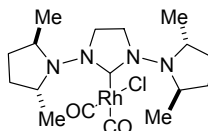
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.13. a partir de **56** (284 mg, 0.36 mmol), se obtiene **67** como un sólido amarillo (133 mg; 47%). $[\alpha]_D^{20}$ -120.0 (*c* 0.4, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 50 °C): δ 1.50-1.70 (m, 1H), 1.70-2.70 (m, 24H), 3.45 (sa, 1H), 4.20 (sa, 1H), 4.90 (sa, 1H), 5.00 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90-7.60 (m, 6H), 5.14 (sa, 1H), 5.37 (sa, 1H), 5.98 (sa, 1H), 7.35-7.05 (m, 14H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 28.8, 29.7, 31.2, 31.6, 32.9, 34.2, 38.0, 46.3, 48.9, 60.6, 63.2 (sa), 64.7 (d, *J*_{Rh,C} = 14.3 Hz), 65.4, 71.0 (d, *J*_{Rh,C} = 15.0 Hz), 77.4, 96.0 (d, *J*_{Rh,C} = 7.3 Hz), 96.0 (d, *J*_{Rh,C} = 7.3 Hz), 96.7 (d, *J*_{Rh,C} = 7.1 Hz), 127.1, 127.3, 127.9, 128.4, 128.6, 129.4, 131.0, 141.8, 142.3, 143.1, 210.1 (d, *J*_{Rh,C} = 47.2 Hz). Anal. Calcd para C₄₅H₅₂ClN₄Rh: C, 68.30; H, 7.13; N, 7.08. Encontrado: C, 68.22; H, 6.99; N, 6.88.

III.3.5.13.3. Complejo 68

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.3.5.13. a partir de **63** (250 mg, 0.36 mmol) se obtiene **68** como un sólido amarillo (132 mg, 53%). $[\alpha]_D^{20}$ +18.1 (*c* 0.9, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz CDCl₃): δ 1.40-1.50 (m, 1H), 1.55-2.15 (m, 11H), 2.20-2.50 (m, 5H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.42-3.65 (m, 4H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 4.84 (d, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz CDCl₃): δ 21.4, 22.1, 27.3, 28.0, 28.4, 29.6, 32.3, 33.4, 54.3, 56.9, 57.3, 58.9, 59.7, 68.2 (d, *J*_{Rh,C} = 14.4 Hz), 69.3 (d, *J*_{Rh,C} = 14.4 Hz), 69.8,

72.9, 75.5, 76.7, 96.3 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 7.0$ Hz), 96.4 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 7.0$ Hz), 126.9, 127.5, 128.5, 128.8, 129.15, 141.0, 141.3, 213.3 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 47.0$ Hz). Anal. Calcd para $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Rh}$: C, 60.47; H, 6.96; N, 8.06. Encontrado: C, 60.35; H, 6.79; N, 7.79. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Rh}$ 694.2521, encontrado 694.2508.

III.3.5.14. Rodio cloro biscarbonil 1,3-bis[(2*S*,5*S*)-(2,5-dimetilpirrolidin)imidazolin-2-ilideno] (**69**)



En un tubo de Schlenk que contiene **66** (102 mg, 0.2 mmol) se añade THF (5 mL) y se burbujea CO durante 5 minutos. Durante este tiempo se observa un cambio de color desde amarillo a amarillo pálido muy claro, momento en que la reacción se puede dar por acabada. Se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lava con hexano, obteniéndose **69** con rendimiento cuantitativo (90 mg). ^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6 , 75 °C): δ 1.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H), 1.10-1.25 (m, 4H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.72-2.95 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 2H), 3.53 (sa, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , -50 °C): δ 18.4, 19.0, 20.0, 20.7, 30.2, 30.5, 30.8, 31.7, 46.4, 47.3, 52.1, 54.1, 58.2, 184.2 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 76.3$ Hz), 187.4 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 53.8$ Hz), 207.3 (d, $J_{\text{Rh,C}} = 39.8$ Hz); FTIR (CH_2Cl_2), ν_{CO} (cm^{-1}) = 2071, 1990. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{RhClO}_2$ 458.0956, encontrado 458.0955.

***III.5. Síntesis y propiedades de
1-alkil-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos***

***III.4. Síntesis y propiedades de
N-alquil-N'-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos***

III.4. Síntesis y propiedades de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos.

Tras los resultados obtenidos con los *N,N*-bis(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos, nos pareció adecuado estudiar el efecto de la introducción de sustituyentes de tipo dialquilamino en carbenos derivados de otros heterociclos comunes. Ello nos permitirá generalizar la estrategia de introducción de quiralidad y disponer de mayor diversidad estructural de cara a la posterior aplicación en catálisis.

Por ello, en esta fase de la investigación fijamos nuestra atención en sistemas derivados del imidazol, y más concretamente en *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos (Figura 39).

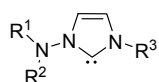
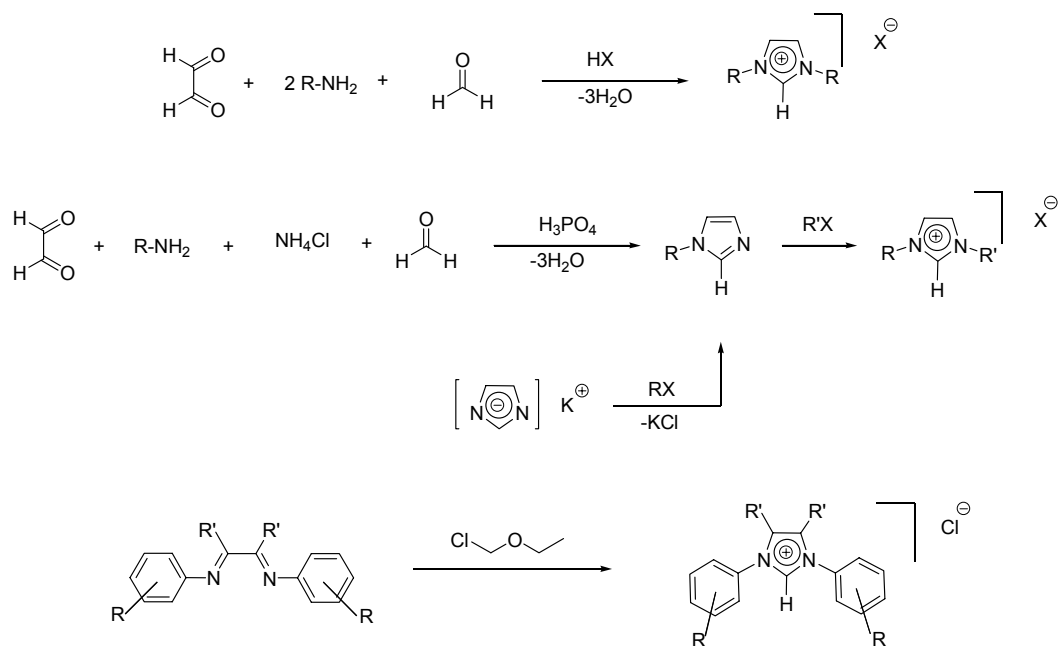


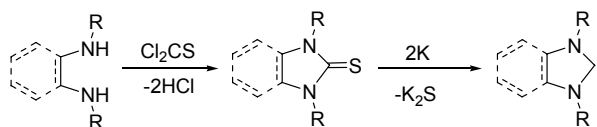
Figura 39

La mayoría de los carbenos descritos en la bibliografía derivan del imidazol, probablemente debido no sólo a la mayor estabilidad de este heterociclo, sino también por la existencia de numerosas rutas eficientes para la síntesis de las sales de imidazolio precursoras (Esquema 38) y por la posibilidad de introducir un sustituyente en cada uno de los nitrógenos del anillo que estabilicen adicionalmente el carbeno resultante.¹⁰⁹ Los correspondientes carbenos pueden obtenerse limpia y fácilmente a partir de estas sales mediante desprotonación, empleando bases fuertes de tipo hidruro, amiduro o alcóxido.

¹⁰⁹ A. A. Gridnev, I. M. Mihaltseva, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1547.



Un procedimiento alternativo para la síntesis de carbenos derivados de imidazol consiste en la desulfuración de tioureas cíclicas, obtenidas a partir de las correspondientes diaminas por tratamiento con potasio (Esquema 39).¹¹⁰



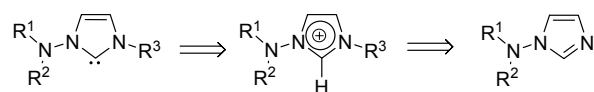
Esquema 39

III.4.1. Síntesis de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazoles.

En un principio abordamos la síntesis de los *N*-alquil-*N'*-(dialquilamino)imidazol-2-ilidenos y de sus complejos metálicos a partir de las

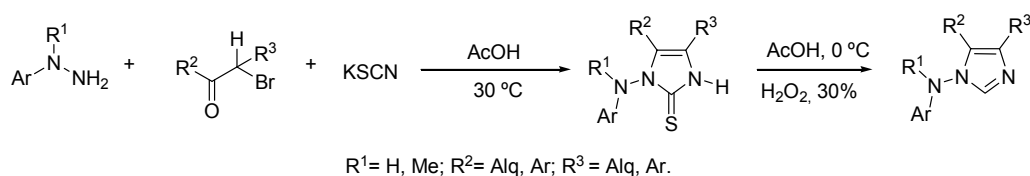
¹¹⁰ N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561.

correspondientes sales de imidazolio, que proyectábamos obtener por alquilación de 1-(dialquilamino)imidazoles (Esquema 40).



Esquema 40

Este planteamiento sintético precisa la disponibilidad de 1-(dialquilamino)imidazoles. Aunque no se conocen precedentes para su síntesis, se encuentra descrito en la bibliografía un procedimiento para la obtención de *N*-arilaminoimidazoles relacionados, que se obtienen *vía* tioureas cíclicas a partir de las correspondientes *N*-arilhidracinas (Esquema 41).¹¹¹



Esquema 41

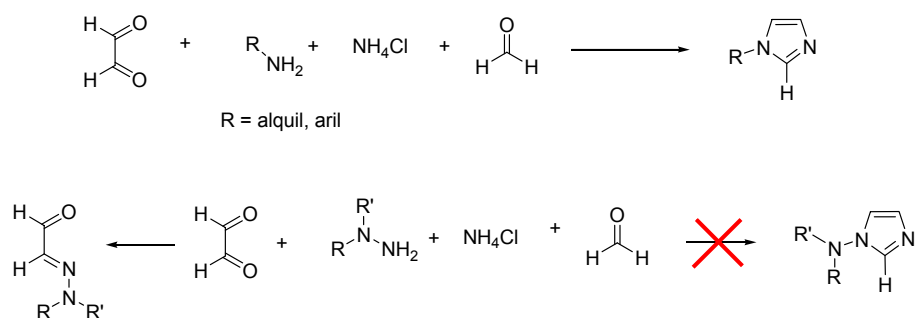
Sin embargo, cuando se intentó aplicar este procedimiento empleando las hidracinas quirales *N,N*-dialquilsustituidas **18** y **19** no se obtuvieron resultados satisfactorios. Por una parte, podría ser necesaria la presencia de un grupo R¹ aromático como sustituyente en la hidracina, característica común a todos los ejemplos descritos, o bien, factores estéricos podrían impedir la reactividad de las hidracinas **18** y **19** en las condiciones ensayadas.

Por todo ello, se hizo necesario el desarrollo de un nuevo procedimiento de síntesis efectivo para este tipo de compuestos. La siguiente aproximación consistió en

¹¹¹ I. M. Lagoja, C. Pannecouque, A. Aerschot, M. Witvrouw, Z. Debyser, J. Balzarini, P. Herdewijn, E. D. Clercq, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1546.

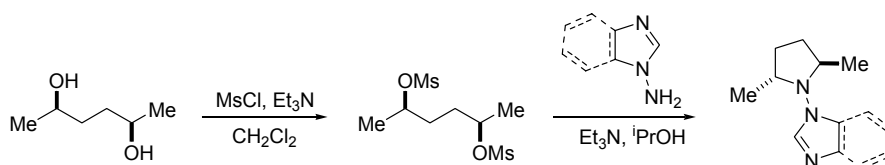
considerar las reacciones típicas de formación de imidazoles a partir de aminas, que pretendíamos aplicar a partir de hidracinas.

Quizás la síntesis más empleada para obtener *N*-alquil/arilimidazoles sustituidos con restos alifáticos/aromáticos sea la que se recoge en el Esquema 42.¹¹² Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción empleando una *N,N*-dialquilhidracina en lugar de una amina el resultado fue desalentador, ya que en lugar de obtener el *N*-dialquilaminoimidazol se obtuvo sistemáticamente la mono-hidrazona de glicoxal derivada de la hidracina utilizada.



Esquema 42

La siguiente alternativa que se planteó consistió en una modificación del procedimiento desarrollado en esta Tesis para la síntesis de *N,N*-dialquilhidracinas *C*₂-simétricas **18** y **19** (Apartado II.2.3.1.) (Esquema 43).



Esquema 43

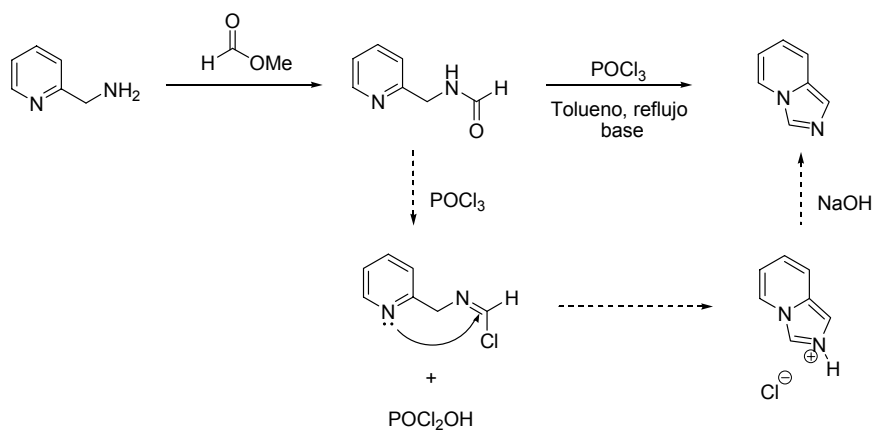
¹¹² J. Liu, J. Chen, J. Zhao, Y. Zhao, L. Li, H. Zhang, *Synthesis* **2003**, 17, 2661.

Esta modificación, que consiste simplemente en el empleo de *N*-aminoimidazol o *N*-aminobenzimidazol en lugar de una hidracina para la construcción posterior del anillo de pirrolidina, no es sin embargo trivial. En la síntesis de las *N,N*-dialquilhidracinas quirales **18** y **19** se emplearon 20 equivalentes de hidracina monohidrato para la ciclación, aunque sólo son necesarios tres equivalentes, uno que formará parte de la dialquilhidracina final y dos que actúan como base; este enorme exceso, que puede ser aceptable en el caso de la hidracina al ser un reactivo muy asequible, no lo es en el caso del *N*-aminoimidazol. Este reactivo se puede sintetizar por aminación electrófila del imidazol con ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico, pero el rendimiento es muy bajo.¹¹³ Sin embargo, el *N*-aminobenzimidazol se puede preparar siguiendo el mismo procedimiento con mucho mejor resultado. Por ello se llevaron a cabo ensayos de ciclación a pequeña escala empleando este reactivo, pero no se obtuvieron resultados satisfactorios incluso cuando se empleó un exceso de *N*-aminobenzimidazol de 10 equivalentes y se añadió una base adicional (Et₃N). En todos los ensayos se recuperaron los productos de partida o se observó descomposición del alcohol dimesilado utilizado.

La inspiración para la siguiente estrategia la encontramos en la química heterocíclica durante la búsqueda de una ruta versátil para la síntesis de imidazol[1,5-*a*]piridinas, compuestos que han sido estudiados en otro aspecto de esta investigación con los resultados se recogen en el apartado III.6.1.1.. El procedimiento encontrado,¹¹⁴ que en principio era extrapolable a nuestro problema, se basa en la ciclación por el ataque nucleófilo intramolecular del nitrógeno de la piridina sobre la cloroimina formada *in situ* a partir de la *N*-(piridin-2-ilmetil)formamida (Esquema 44).

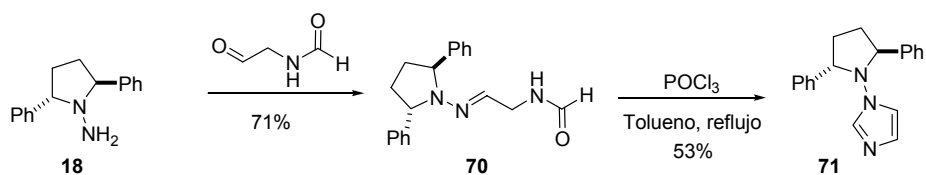
¹¹³ W. Kloetzer, H. Baldinger, E. M. Karpitschka, J. Knoflach, *Synthesis* **1982**, 7, 592.

¹¹⁴ a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4ª Edición, **2000**, Blackwell Publishing, Oxford, pág 494. b) J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.



Esquema 44

A la vista de este antecedente nos planteamos la posibilidad de que el N imínico de las hidrazonas, también de hibridación sp^2 , presentase un comportamiento similar, por lo que ensayamos la condensación entre la hidracina **18** y formilaminoacetaldehído (Esquema 45).¹¹⁵ De esta manera, se obtuvo la hidrazona **70** que cicló en presencia de POCl₃ para dar el *N*-dialquilaminoimidazol **71**.

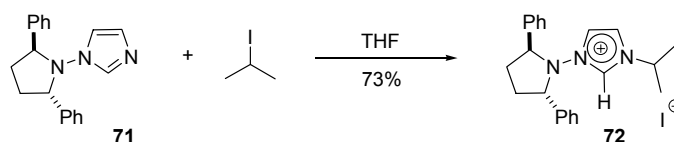


Esquema 45

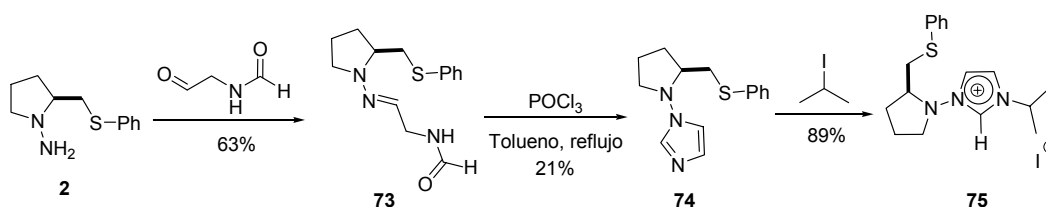
III.4.2. Síntesis de las sales de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazolio.

Una vez obtenido el *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol **71**, la alquilación con yoduro de isopropilo nos proporcionó de forma limpia y eficiente la sal de imidazolio **72**, precursora del carbeno que pretendíamos estudiar (Esquema 46).

¹¹⁵ Preparado según: R. R. Hung, J. A. Straub, G. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849.

**Esquema 46**

La metodología de síntesis de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazoles anteriormente comentada resultó ser válida para la reacción con otras hidracinas. Es de particular interés el caso de síntesis a partir de hidracinas funcionalizadas con algún heteroátomo, porque abre una nueva vía para la síntesis de precursores de ligandos bidentados de interés, como **75** que conduciría a un ligando carbénico de tipo C,S (Esquema 47).

**Esquema 47**

Por último, hay que destacar que durante el proceso de alquilación de los *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazoles **71** y **74** nunca se observó ningún subproducto proveniente de la alquilación del N amínico, a pesar de que se emplearon 6 eq. de yoduro de isopropilo.

III.4.3. Síntesis de complejos metálicos de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos.

III.4.3.1. Efectos de la rotación restringida del enlace metal-carbono carbénico.

Un aspecto de enorme interés que ya ha sido comentado previamente (Apartado III.2.2.4.3) y que es fundamental para el análisis de los resultados obtenidos en este apartado de la investigación, es el fenómeno de la atropoisomería que proviene de la rotación impedida del enlace Rh-C_{carb} en los compuestos de tipo RhCl(COD)L (L= carbeno). En la Figura 40 se encuentran representados a escala, a partir de datos cristalográficos recogidos en la bibliografía, distintas vistas del fragmento RhCl(COD) y del más sencillo de los imidazol-2-ilidenos estables, el 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno.¹¹⁶

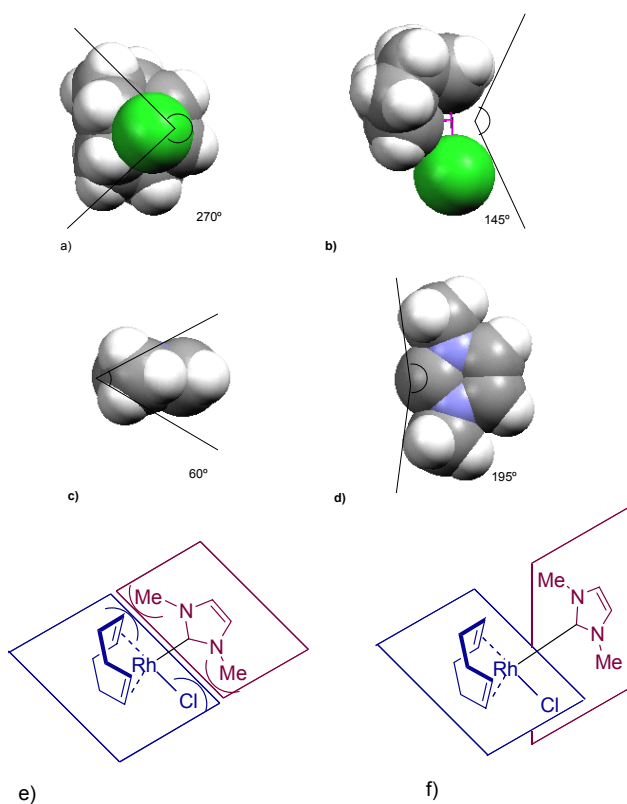


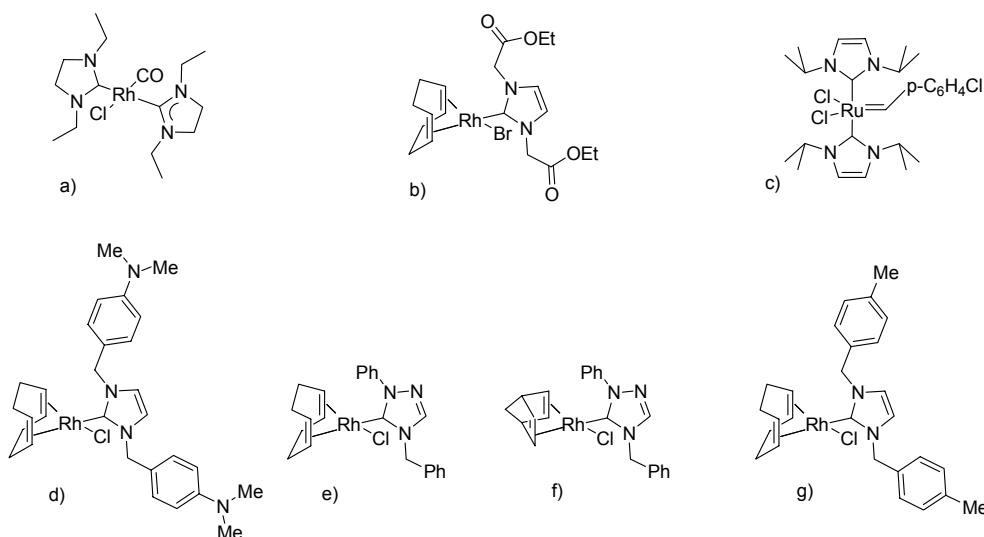
Figura 40

¹¹⁶ W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2(7), 772.

Los modelos a) y b) muestran respectivamente las proyecciones paralela y perpendicular al plano de coordinación del Rh del fragmento Cl(COD) junto con el ángulo sólido límite en torno al metal ocupado por los ligandos Cl y COD en esas dos direcciones (el origen del ángulo sólido ocupado por los distintos ligandos se ha situado en el punto medio del enlace Rh-C_{carb}). Como se puede apreciar, el ángulo sólido disponible para el carbeno en el plano de coordinación del Rh es de sólo 145°, mientras que en la dirección perpendicular a éste esta limitación se relaja al estar disponible un ángulo de 270°. Los modelos c) y d) de forma similar destacan, respectivamente, los ángulos sólidos requeridos por el 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno en las direcciones paralela y perpendicular al plano de imidazol.

La simple superposición de las figuras b) y d) muestra que la conformación en la que existe coplanaridad entre los planos de coordinación del Rh y el plano N-C-N del imidazol-2-ilideno está estéricamente impedida (figura e), existiendo contacto de Van der Waals entre los sustituyentes Me del carbeno y el resto de los ligandos. De esta forma, los factores estéricos obligan a que el plano N-C-N del imidazol-2-ilideno adopte una disposición perpendicular al plano de coordinación del Rh (figura f). Adicionalmente, estos mismos factores restringen el giro libre del enlace Rh-C_{carb}, ya que para que este giro se produzca hay que pasar necesariamente por la conformación plana, impedida incluso para este caso en el que se han considerado sustituyentes de pequeño volumen en el imidazol-2-ilideno.

En la Figura 41 se recogen varios ejemplos para los que se ha demostrado que esta rotación se encuentra restringida mediante estudios de RMN a distinta temperatura. Como se observa en esta figura, la restricción de la rotación se ha descrito para complejos metálicos derivados de carbenos *N*-heterocíclicos de distinta estructura que incluyen imidazol-2-ilidenos, imidazolin-2-ilidenos y triazol-2-ilidenos. En los casos d) y g) recogidos en la figura cabe destacar que, si bien los sustituyentes parecen muy voluminosos, la rotación de los metilenos bencílicos permite que los grupos aromáticos se sitúen alejados del metal. Aún así, la rotación Rh-C_{carb} sigue encontrándose impedida.

Figura 41¹¹⁷

Es conveniente recordar que la disposición perpendicular del ligando carbénico y la ausencia de giro libre en torno al enlace Rh-C_{carb} no ha tenido ningún efecto desde el punto de vista estereoquímico en el caso de los complejos de los carbenos *N*-heterocíclicos descritos en el Apartado III.3.2., debido a que los dos sustituyentes que se han introducido sobre los átomos de N de los carbenos *N*-heterocíclicos eran idénticos. No obstante, si estos sustituyentes son distintos como en los complejos que ahora nos ocupan, se creará un eje quiral que originará productos racémicos si el ligando no tiene centros estereogénicos, o mezclas diastereoméricas si el ligando carbénico es quiral (Figura 42).

¹¹⁷ a) R. Z. Ku, J. C. Huang, J. Y. Cho, F. M. Kiang, K. R. Reddy, Y. C. Chen, K. J. Lee, G. H. Lee, S. M. Peng, S. T. Liu, *Organometallics* **1999**, *18*, 2145. b) W. A. Herrmann, L. J. Goossen, M. J. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357. c) T. Westkamp, W. C. Schattenmann, M. J. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490. d) D. Enders, H. J. Gielen, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 70. e y f) I. Özdemir, B. Yigit, B. Çetinkaya, D. Ülkü, M. N. Tahir, C. Arici, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 27. g) A. R. Chianese, X. Li, M. C. Janzen, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2003**, *22*, 1663.

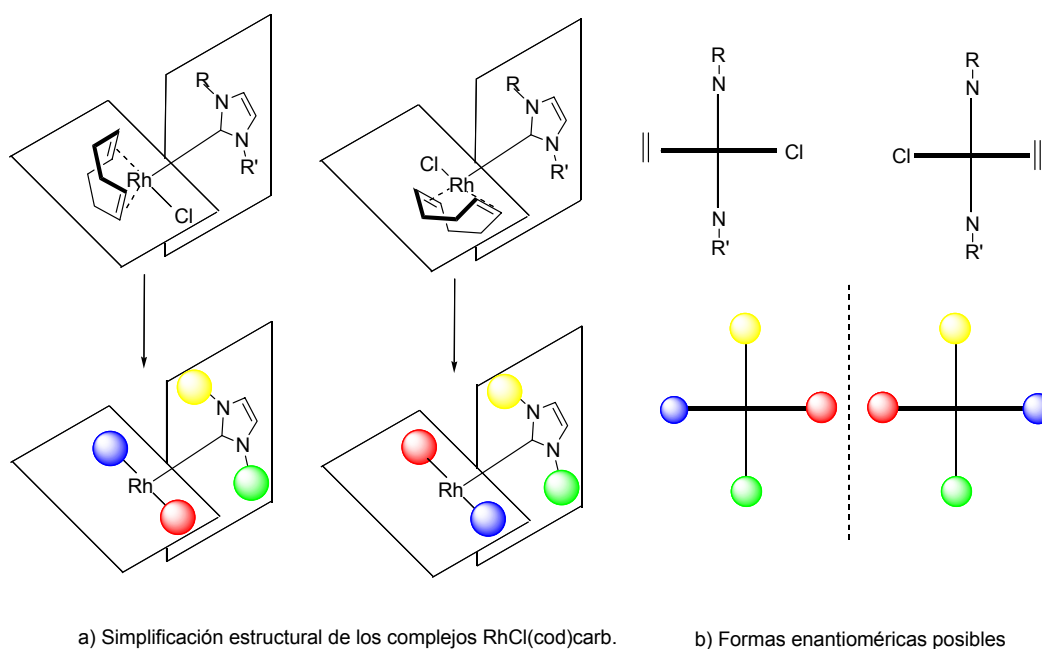
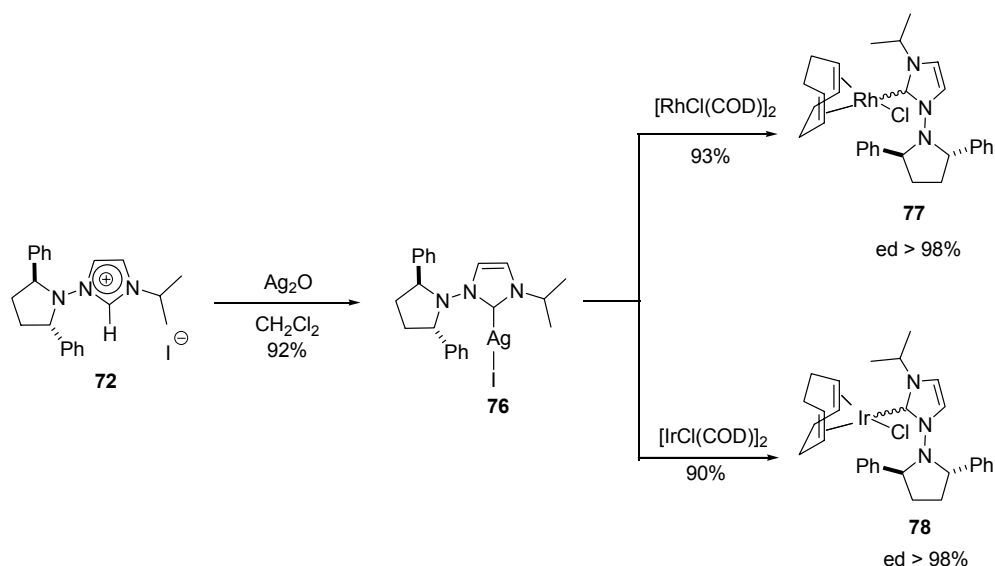


Figura 42: Atropisomería en los complejos RhCl(COD)carb.

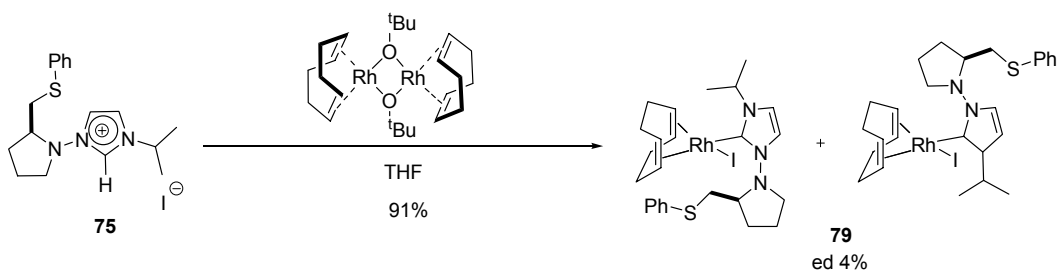
III.4.3.2. Síntesis de complejos de metálicos de *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos.

La sal de imidazolio **72** se hizo reaccionar con Ag_2O para obtener el correspondiente carbeno coordinado a plata **76** que, por transmetalación con $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ o $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$, proporcionó los carbenos **77** y **78** coordinados a estos metales (Esquema 48). Hay que destacar que, en ambos casos, solo se detectó un diastereoisómero por RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 48

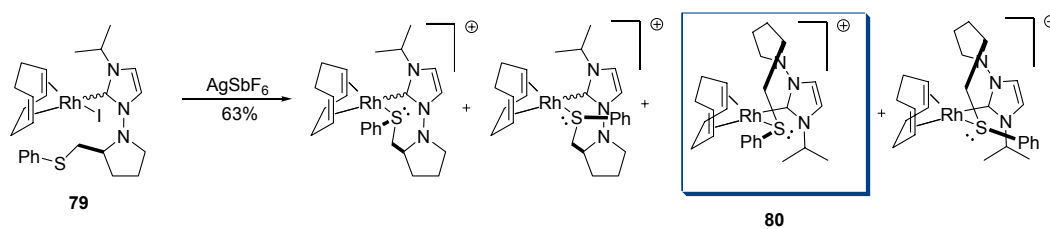
Por otro lado cuando la sal de azolio **75** se trató con $[\text{Rh}(\text{O}^t\text{Bu})(\text{COD})]_2$ se obtuvo el complejo deseado de Rh-Carbena **79**, esta vez como una mezcla de diastereoisómeros con un ed de sólo el 4%.



Esquema 49

Curiosamente, el análisis mediante RMN demostró que el tratamiento de la mezcla de diastereoisómeros de **79** con AgSbF_6 en CH_2Cl_2 (Esquema 50) proporcionaba sólo uno de los cuatro diastereoisómeros posibles del complejo **80** (dos por la presencia del eje quiral y otros dos porque, tras la coordinación del S al Rh, el primero de ellos se transforma también en un centro estereogénico). La estereoquímica absoluta de este único

diastereoisómero de **80** fue elucidada por difracción de rayos X de monocristal (Figura 43).



Esquema 50

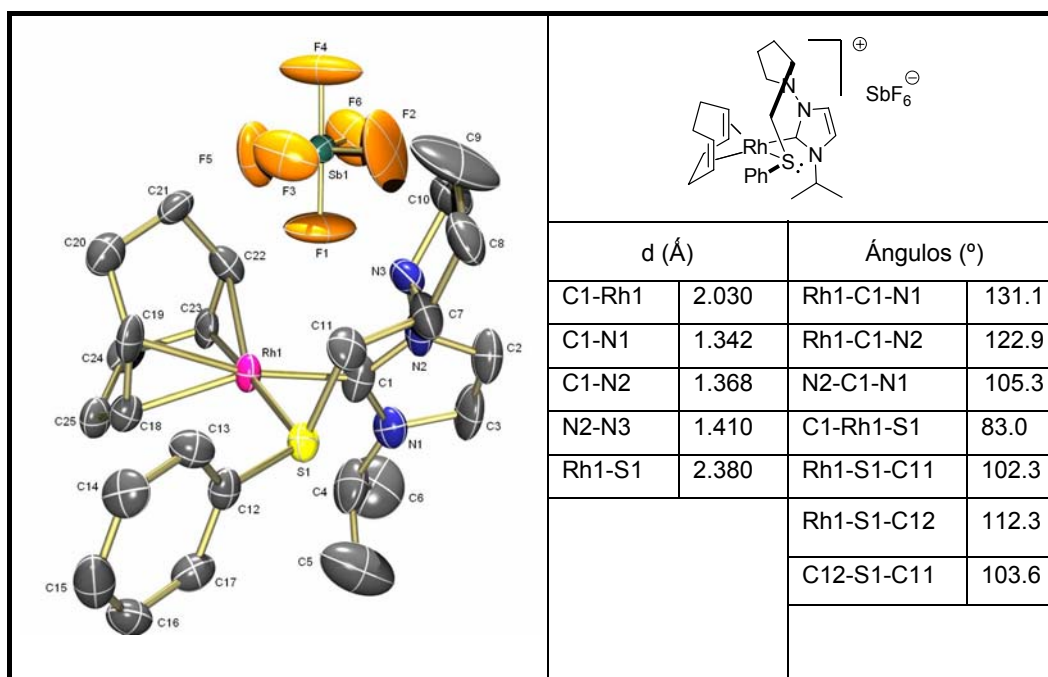
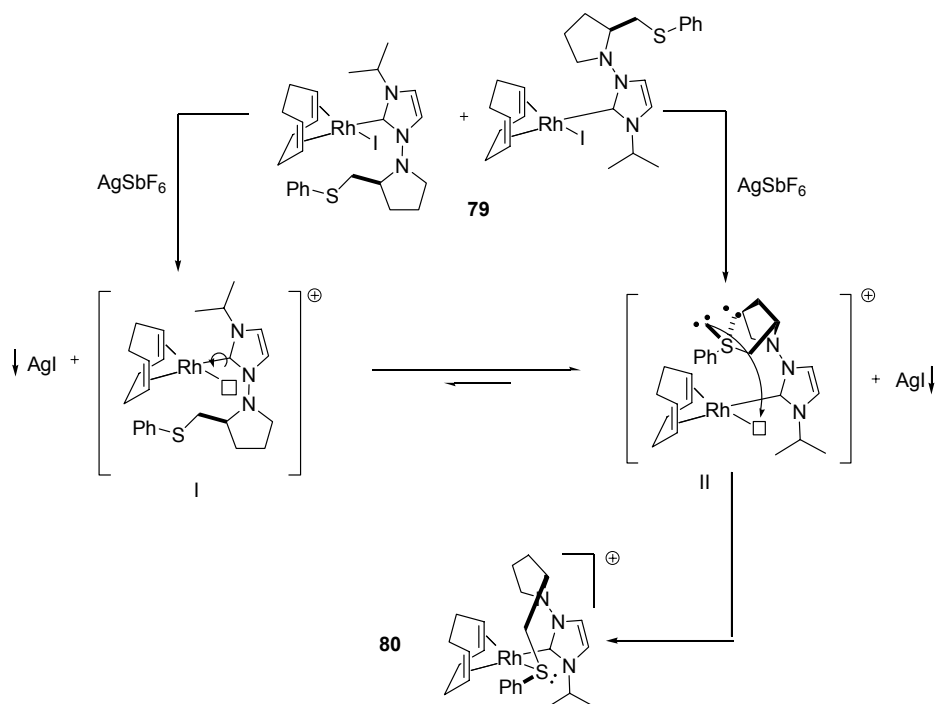


Figura 43. Diagrama ORTEP de **80**.

La obtención de **80** diastereoméricamente puro obliga a postular que la abstracción del haluro por la Ag(I) en los dos diastereoisómeros de **79** conduce a los intermedios I y II, en los que existe una vacante de coordinación del Rh(I) y ya no hay rotación restringida en torno al enlace C-Rh (Esquema 51). Los resultados obtenidos se

explican considerando que el azufre ocupa en la conformación II la vacante creada en el Rh en una disposición en la que es posible mantener la perpendicularidad del plano de coordinación del Rh, el anillo de imidazol y la pirrolidina. Una sustitución similar sobre el conformero I supondría la coplanaridad de los anillos de imidazol y pirrolidina, lo cual es estéricamente menos favorable. Por ello, deducimos que la rotación en torno al enlace C-Rh permite el desplazamiento del equilibrio desde la conformación I hasta la II, que, como hemos visto, debe ser la más reactiva.

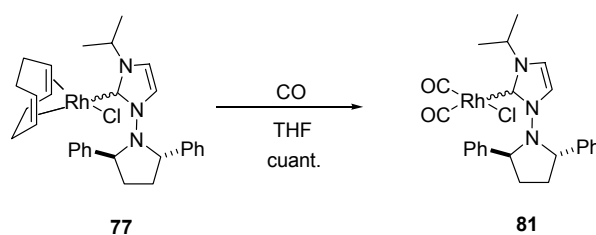


Esquema 51

En estos momentos se encuentra en desarrollo en nuestro grupo el estudio de procesos catalíticos estereoselectivos usando como catalizadores complejos metálicos de estos *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos.

III.4.3.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los *N*-alquil-*N'*-dialquilaminoimidazol-2-ilidenos.

A partir del complejo **77** se ha llevado a cabo una evaluación de la capacidad donadora σ de esta nueva familia de ligandos. Para ello, se hizo burbujear nuevamente una corriente de CO sobre este complejo disuelto en THF y se registró el espectro de IR del complejo resultante **81** (Esquema 52).



Esquema 52

Los valores de ν_{CO} medidas fueron de 1998 y 2077 cm^{-1} ($\nu_{\text{media}} = 2038 \text{ cm}^{-1}$). En la Figura 44 se compara este resultado con el de otros carbenos *N*-heterocíclicos. De nuevo, la introducción de un grupo dialquilamino hace al carbeno resultante más donador que los recogidos en la bibliografía con la misma estructura heterocíclica básica.

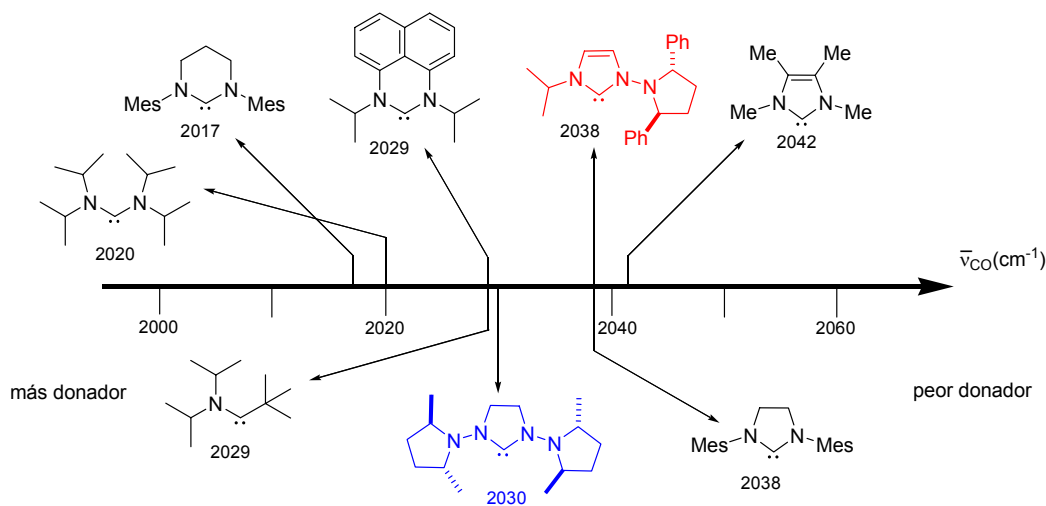


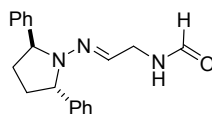
Figura 44

III.4.4. Conclusiones.

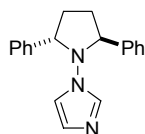
1.- Se ha desarrollado y optimizado una metodología que permite la síntesis de 1-(dialquilamino)imidazoles en sólo dos pasos de reacción a partir de las hidracinas sintetizadas en el capítulo anterior. La alquilación de estos imidazoles con haluros de alquilo proporciona limpiamente las sales de imidazolio correspondientes sin que se observe alquilación del N amínico. Esta síntesis constituye la segunda ruta conocida para la preparación de 1-aminoimidazoles sustituidos en el nitrógeno amínico y la primera descrita a partir de hidracinas quirales.

2.- Se ha estudiado la reactividad de estas sales y se han preparado los complejos metal-carbeno derivados de ellas. La introducción del grupo 1-dialquilamino apenas cambia las propiedades en los imidazol-2-ilidenos; sólo se observa un leve incremento de la capacidad donadora σ .

3.- La gran variabilidad estructural posible en los grupos dialquilamino quirales así como el incremento en el número de aplicaciones en las que complejos metal-carbeno son usados en catálisis, convierten a estos compuestos en prometedores ligandos en catálisis asimétrica.

III.4.5. Parte experimental.**III.4.5.1. (2*S*,5*S*)-*N*-[2-(2,5-Difenilpirrolidin-1-ilimino)etil]formamida (70)**

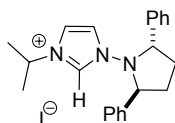
A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina **18** (1 g, 4.2 mmol) en metanol (5 mL) se añade formilaminoacetaldehído (525 mg, 5 mmol) y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH 2%→4% en MeOH) obteniéndose el compuesto **70** como un sirupo transparente (915 mg 71%). $[\alpha]_D^{20}$ -194.2 (*c* 0.9, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 10H), 6.14 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 161.1, 143.4, 128.9, 127.3, 127.0, 126.4, 65.6, 40.0, 31.9. HRMS calcd. para C₁₉H₂₁N₃O 307.1685, encontrado 307.1681.

III.4.5.2. (2*S*,5*S*)-1-(2,5-Difenilpirrolidin)imidazol (71)

A una disolución de **70** (700 mg, 2.28 mmol) en tolueno (3 mL) se añade POCl₃ (0.65 mL) y se calienta en atmósfera inerte a 80 °C durante 4 horas. Se añade agua (8 mL) y NaOH hasta pH 12. La fase acuosa se extrae con CHCl₃ (2x20 mL). Las fases orgánicas unidas se secan (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre de gel de sílice (AcOEt-Hex 1:1→5:1) obteniéndose el compuesto **71** en forma de cristales color blanco rosáceo (349

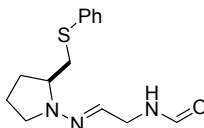
mg, 53%). $[\alpha]_D^{20}$ -224.9 (*c* 1.1, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.12 (m, 10H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 139.9, 136.7, 128.9, 128.4, 128.1, 126.6, 117.7, 67.5, 30.3. Anal. Calcd para C₁₉H₁₉N₃: C, 78.86; H, 6.62; N, 14.52. Encontrado: C, 78.85; H, 6.64; N, 14.59. HRMS *m/z* calcd. para C₁₉H₁₉N₃ 289.1579, encontrado 289.1575.

III.4.5.3. (2*S*,5*S*)-Yoduro de 3-isopropil-1-(2,5-difenilpirrolidin)imidazolio (72)



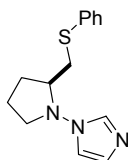
A una disolución de **71** (700 mg, 2.42 mmol) en THF (1 mL) se añade yoduro de isopropilo (727 μL, 7.26 mmol) y se calienta a 60 °C durante dos días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% MeOH en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto **72** como un aceite transparente (800 mg, 72%). $[\alpha]_D^{20}$ -61.8 (*c* 0.9, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.31-7.20 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.67 (hep, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 138.0, 136.4, 129.4, 129.0, 128.6, 122.0, 117.4, 68.1, 54.8, 31.4, 23.9, 22.8. Anal. Calcd para C₂₂H₂₆IN₃: C, 57.52; H, 5.70; N, 9.15. Encontrado: C, 57.64; H, 5.84; N, 9.29.

III.4.5.4. Síntesis de 73



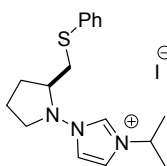
Esta síntesis se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado III.4.5.1. a partir de la (2*S*)-1-amino-2-feniltiometilpirrolidina **2** (416 mg, 2 mmol), obteniéndose el compuesto **73** (349 mg; 63%). $[\alpha]_D^{20}$ -73.8 (*c* 1.2, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.40 (sa, 1H), 4.01 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 2.77 (c, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 161.3, 137.2, 129.5, 129.2, 129.1, 126.1, 63.5, 49.4, 40.3, 38.2, 28.9, 22.0. Anal. Calcd para C₁₄H₁₉N₃SO: C, 60.62; H, 6.90; N, 15.15. Encontrado: C, 60.74; H, 6.99; N, 15.09.

III.4.5.5. (2*S*)-1-(2-Feniltiometil pirrolidin)imidazol (**74**)



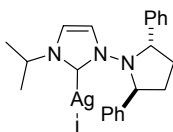
Esta síntesis se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado III.4.5.2. a partir de **73** (300 mg, 1.08 mmol) obteniéndose el compuesto **74** (59 mg, 21%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.30 (dc, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 3.12 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.2, 136.1, 129.3, 129.2, 128.9, 126.4, 114.9, 65.7, 57.3, 37.0, 28.6, 21.2. Anal. Calcd para C₁₄H₁₇N₃: C, 64.83; H, 6.61; N, 16.20. Encontrado: C, 64.70; H, 6.85; N, 16.01.

III.4.5.6. Yoduro de (2*S*)-1-(2-feniltiometilpirrolidin)-3-isopropilimidazolio (75)

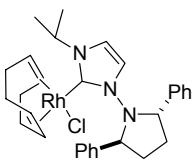


Esta síntesis se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado III.4.5.3. a partir de **74** (100 mg, 0.39 mmol), obteniéndose el compuesto **75** como un aceite amarillo claro (122 mg, 73%). $[\alpha]_D^{20}$ -25.0 (*c* 0.3, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 4H), 7.18-7.05 (m, 1H), 4.92 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.70-3.45 (m, 3H), 3.03 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 136.2, 136.0, 129.9, 129.5, 126.9, 122.4, 119.1, 66.3, 58.8, 54.4, 38.3, 29.0, 23.4, 21.8. Anal. Calcd para C₁₇H₂₄N₃IS: C, 47.55; H, 5.63; N, 9.79. Encontrado: C, 47.30; H, 5.42; N, 9.71.

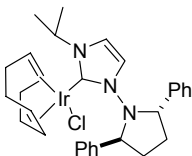
III.4.5.7. Síntesis del complejo 76



A una disolución de **72** (230 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se adiciona Ag₂O (135 mg, 0.55 mmol) y se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el compuesto **76** (260 mg, 92%). $[\alpha]_D^{20}$ -118.2 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.10 (m, 10H), 6.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.34 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 180.9, 139.3, 129.1, 128.4, 120.0, 114.7, 67.1, 54.3, 30.3, 23.7, 23.4. Anal. Calcd para C₂₂H₂₅AgIN₃: C, 46.67; H, 4.45; N, 7.42. Encontrado: C, 46.87; H, 4.76; N, 7.80.

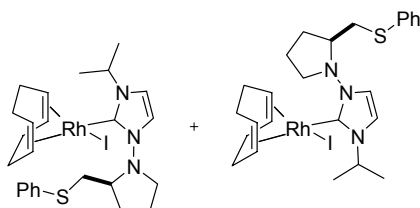
III.4.5.8. Síntesis del complejo 77

A una disolución de **76** (269 mg, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añade $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (0.25 mmol, 123 mg) y se agita en la oscuridad durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:1), obteniéndose el compuesto **77** como un polvo amarillo (269 mg, 93%). $[\alpha]_D^{20}$ -241.7 (*c* 0.1, CHCl_3). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (sa, 4H), 7.27-7.12 (m, 6H), 6.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.76 (sep, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.86 (c, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.47-2.23 (m, 4H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 180.5 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 50.9$ Hz), 140.0, 138.8, 129.4, 128.9, 128.5, 128.3, 127.9, 117.2, 113.3, 97.0 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.1$ Hz), 95.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.4$ Hz), 69.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.6$ Hz), 68.9, 68.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.1$ Hz), 62.8, 53.4, 34.4, 32.8, 31.9, 30.5, 28.4, 26.6, 24.1, 23.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{RhCl}$: C, 62.34; H, 6.45; N, 7.27. Encontrado: C, 62.30; H, 6.51; N, 7.40. HRMS calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{RhCl}$ 577.1731, encontrado 577.1737.

III.4.5.9. Síntesis del complejo 78

A una disolución de **76** (246 mg, 0.46 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade [Ir(COD)Cl]₂ (154.5 mg, 0.23 mmol) y la disolución se agita a temperatura ambiente durante dos horas en ausencia de luz. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:1) obteniéndose el compuesto **78** (276 mg, 90%). $[\alpha]_D^{20}$ -232.8 (*c* 0.3, CHCl₃). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.33 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 6H), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.51 (sep, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 178.2, 140.0, 139.0, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 116.8, 113.1, 82.9, 82.1, 68.6, 63.0, 53.2, 53.1, 51.8, 35.0, 32.8, 32.7, 31.1, 29.1, 26.5, 24.1, 23.1. Anal. Calcd para C₃₀H₃₇N₃IrCl: C, 54.00; H, 5.59; N, 6.30. Encontrado: C, 54.09; H, 5.66; N, 6.41. HRMS *m/z* calcd. para C₃₀H₃₇N₃IrCl 667.2305, encontrado 667.2310.

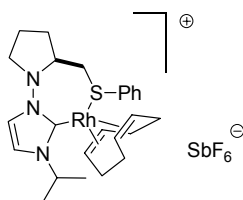
III.4.5.10. Rodio yodo (2*S*)-3-isopropil-1-(2-feniltiometilpirrolidin)imidazol-2-ilideno (COD) (**79**)



A una disolución de **75** (214 mg, 0.5 mmol) en THF (2 mL) se añade [Rh(^tBuO)(COD)]₂ (142 mg, 0.25 mmol). Tras agitar durante una noche se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:1) obteniéndose el compuesto **79** (mezcla inseparable de diastereoisómeros, ed: 4%) como una espuma amarilla (291 mg, 91%). Caracterización de la mezcla: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),

6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.83 (hep, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.72 (sep, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 4H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.30 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 13.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 9H), 1.60-1.40 (m, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 182.2 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 49.5$ Hz), 180.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 48.8$ Hz), 137.0, 136.6, 129.5, 129.3, 129.1, 129.0, 126.5, 125.6, 118.0, 117.6, 116.6, 115.9, 99.9, 99.8, 99.7, 77.5, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.3, 71.1, 66.1, 62.8, 58.0, 57.6, 53.8, 39.1, 37.5, 38.0, 33.7, 31.5, 31.4, 30.9, 30.7, 29.4, 29.2, 29.0, 24.1, 24.0, 23.2, 23.1, 22.3, 21.1. Anal. Calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{RhSiN}_3$: C, 46.96; H, 5.52; N, 6.57. Encontrado: C, 46.76; H, 5.34; N, 6.41.

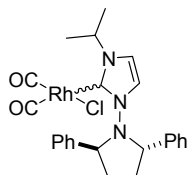
III.4.5.11. Síntesis del complejo **80**



La mezcla de diastereoisómeros **79** (340 mg, 0.5 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (3mL), se añade AgSbF_6 (171 mg, 0.5 mmol) y se deja agitar una hora. La mezcla de reacción se filtra a través de celita. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1), obteniéndose el complejo **80** (236 mg; 63%). Por difusión lenta de Et_2O sobre una disolución del complejo en CH_2Cl_2 se obtuvieron cristales útiles para difracción de rayos X. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.0$ (c 0.1, MeOH). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.35 (m, 6H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.05 (hep, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 3H), 2.76 (dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 7H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.47

(d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 49.2$), 131.4, 131.0, 130.4, 130.1, 119.7, 117.6, 95.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.6$ Hz), 94.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.4$ Hz), 84.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 12.4$ Hz), 78.2 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 12.4$ Hz), 64.2, 53.0, 52.9, 44.3, 34.3, 31.6, 30.5, 27.8, 24.7, 23.6, 21.8. Anal. Calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_3\text{RhSSb}$: C, 40.13; H, 4.71; N, 5.62. Encontrado: C, 40.03; H, 4.62; N, 5.64.

III.4.5.12. Síntesis del complejo 81



A través de una disolución de **76** (58 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL) se burbujea CO durante cinco minutos. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se lava el residuo con pentano (2x5 ml) obteniéndose **81** con rendimiento cuantitativo (51 mg.) ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 7.50-7.40 (m, 4H.), 7.20-7.10 (m, 4 H), 7.08-6.95 (m, 2H), 5.72 (s, 1H) 5.62 (s, 1H), 5.02 (hep, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.40 (sa, 2H), 2.22 (sa, 2H.), 1.84 (sa, 2H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H.), 0.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (125MHz, C_6D_6) δ 187.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 53.9$), 183.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 72.9$), 173.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 43.8$), 139.2, 128.4, 128.3, 127.5, 117.9, 114.1, 66.0 (sa), 53.1, 31.6, 22.3 21.8. Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{RhClO}_2$ C, 54.82; H: 4.79; N: 7.99, encontrado C: 54.65; H: 4.59; N: 7.80.

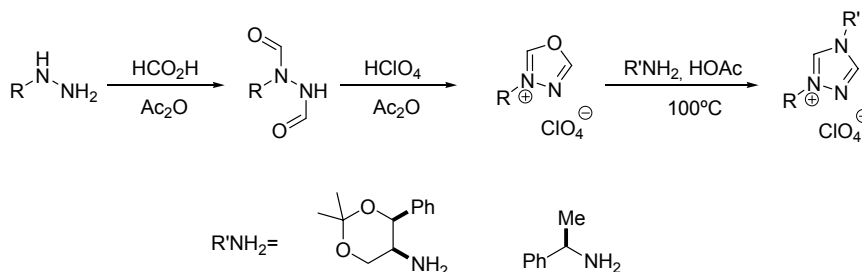
III.5. Síntesis y propiedades de 1-alquil-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

Tras el trabajo pionero de Enders y col. sobre la síntesis y utilidad de los 1,2,4-triazol-5-ilidenos¹¹⁸ se han descrito pocos complejos metálicos con ligandos de este tipo. Quizás, la razón para ello es el conocido carácter de estos compuestos como pobres donadores σ entre los ligandos carbénicos. Sin embargo, la conveniencia de modelar las propiedades electrónicas de los carbenos *N*-heterocíclicos conocidos, la suave formación de sus complejos metálicos (desprotonación con Et_3N) y el interés de las sales quirales de 1,2,4-triazolio en el campo de la organocatálisis, nos impulsaron a llevar a cabo la síntesis y el estudio de las propiedades de los nuevos 1-alquil-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

III.5.1. Síntesis de 1-alquil-4-dialquilamino-1,2,4-triazoles.

En una primera aproximación, proyectamos llevar a cabo la síntesis de 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos y sus complejos metálicos a partir de las correspondientes sales de triazolio.

La primera síntesis directa de sales de triazolio fue desarrollada por Enders y col. y consiste en la reacción de aminas con la sal de oxadiazolio obtenida por condensación de *N,N'*-diformilhidracinas (Esquema 53).¹¹⁸

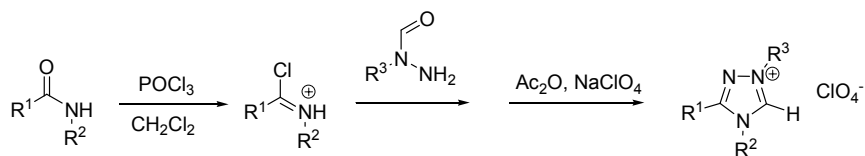


Esquema 53

¹¹⁸ a) D. Enders, H. Gielen, J. Runsink, K. Breuer, S. Brode, K. Boehn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913. b) D. Enders, H. Gielen, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 70.

Mediante este procedimiento se han obtenido con rendimientos diversos sales de triazolío quirales 1,4-disustituidas que se han empleado con distintos objetivos.¹¹⁹ Sin embargo, 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.

Una alternativa igualmente desarrollada por Enders y col. para la síntesis de sales de 1-alquil-4*H*-1,2,4-triazolío 3,4-disustituidas consiste en la reacción de *N*-formilhidracinas con cloruros de imidoilo (Esquema 54).¹²⁰ Cabe resaltar que este procedimiento alternativo presenta la limitación de que R³ ha de ser un sustituyente alifático para que pueda tener lugar la formilación de la hidracina en el átomo de N más sustituido.



Esquema 54

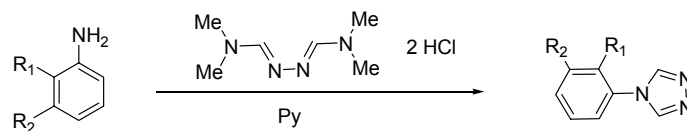
No obstante, nuestros esfuerzos por extrapolar esta metodología empleando *N,N*-dialquilhidracidas en lugar de amidas como producto de partida fracasaron, obteniéndose nuevamente en todos los ensayos descomposición de las hidracidas de partida.

Como alternativa se abordó la preparación de las sales de 1,2,4-triazolío por alquilación de 4-(dialquilamino)-1,2,4-triazoles con haluros o triflatos de alquilo. Aunque no existen metodologías descritas en la bibliografía para la preparación de estos triazoles, sí es conocida la formación de 4-aril-1,2,4-triazoles por reacción de anilinas u otros aminoheterociclos con la azina de la dimetilformamida (Esquema 55).¹²¹

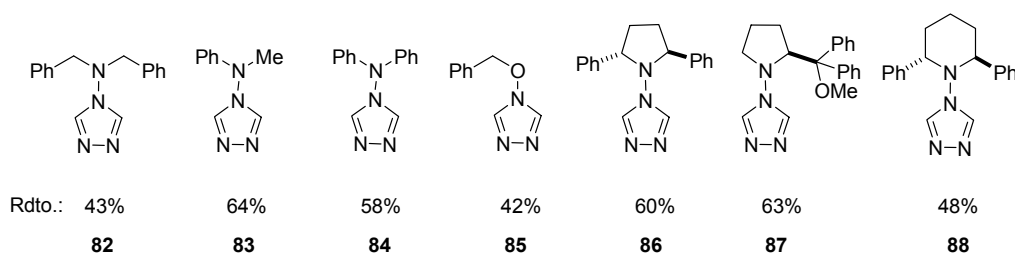
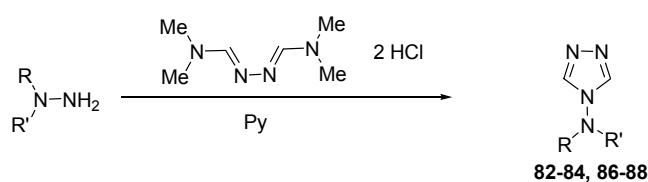
¹¹⁹ Artículo de revisión: D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534.

¹²⁰ D. Enders, H. Gielen, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 70.

¹²¹ R. K. Bartlett, I. R. Humphrey, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1664.

**Esquema 55**

La extensión de esta metodología a hidracinas en lugar de anilinas nos permitió preparar no sólo 4-dialquilamino-1,2,4-triazoles (**82-84**, **86-88**) con un enorme patrón de sustitución sobre el nitrógeno exocíclico, sino también 4-alcoxi-1,2,4-triazoles (**85**) con buenos rendimientos (Esquema 56).

**Esquema 56**

En el caso del triazol **86** se obtuvieron cristales útiles para difracción de rayos X (Figura 45). Este compuesto constituye el primer ejemplo de un 4-(dialquilamino)-1,2,4-triazol caracterizado estructuralmente.

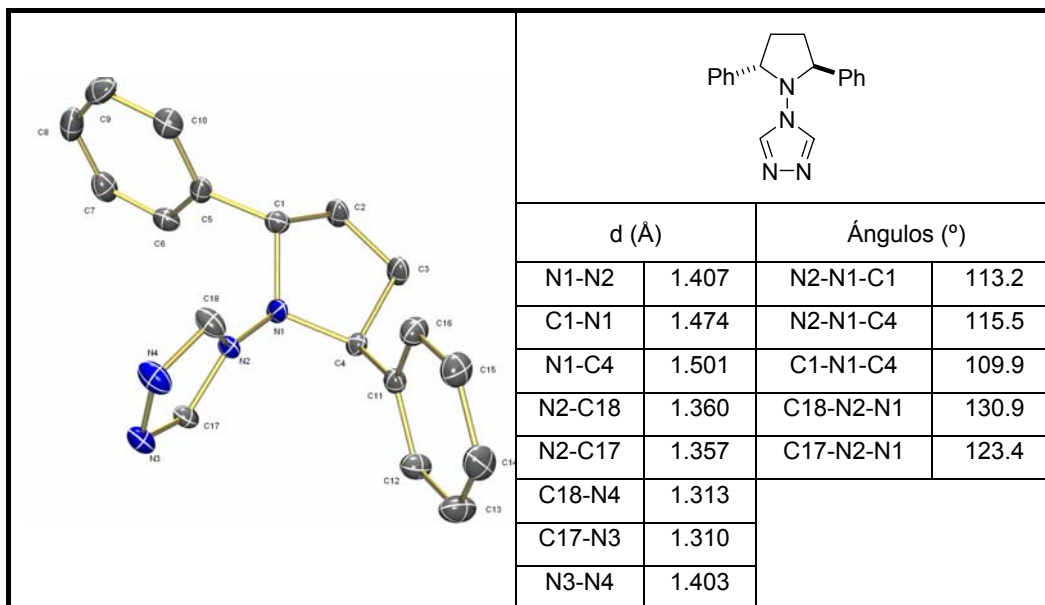


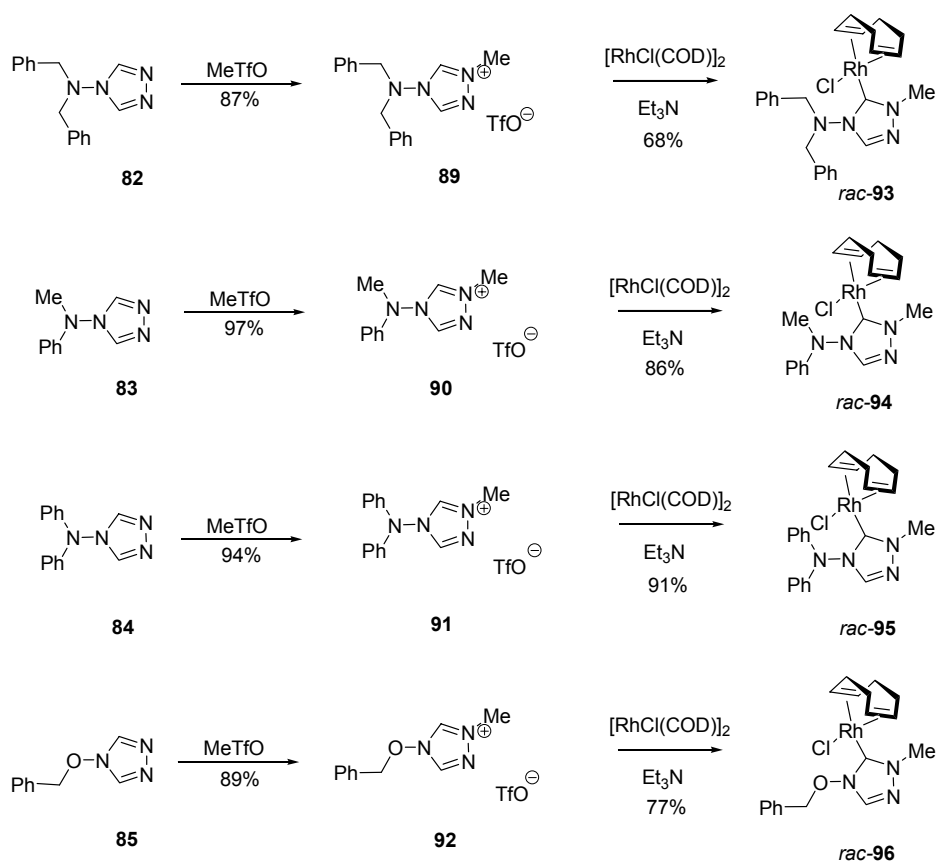
Figura 45. Diagrama ORTEP de **86**.

III.5.2. Síntesis de sales de 1-(metil)-4-(dialquilamino/alcoxi)-1,2,4-triazolio aquirales y los complejos metálicos de Rh racémicos.

La alquilación de los triazoles **82-85** con triflato de metilo en diclorometano nos proporcionó las correspondientes sales **89-92** con excelentes rendimientos (Esquema 57). Esta alquilación también se puede llevar a cabo con MeI con idéntico resultado. Por tratamiento de éstas sales con Et₃N en presencia de [RhCl(COD)]₂ se obtuvieron los complejos RhCl(carb)(COD) **93-96** de manera eficaz.

Cabe destacar de que el complejo **96** es el segundo compuesto descrito en el que un ligando de tipo carbeno N-heterocíclico está sustituido con un resto de tipo alcoxi,¹²² y el primero que se sintetiza mediante desprotonación de la correspondiente sal de azolio N-alcoxi sustituida.

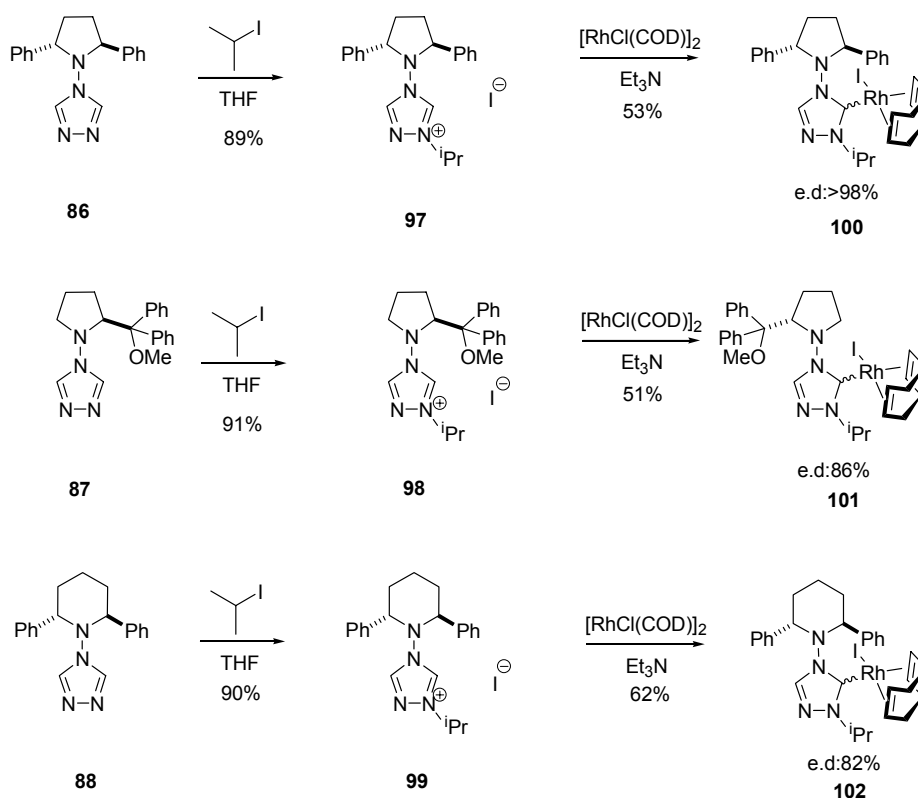
¹²² F. E. Hahn, C. G. Plumed, M. Münder, T. Lügger, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6285.



Esquema 57

III.5.3. Síntesis de las sales de 1-(isopropil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazolio con restos dialquilamino quirales. Inducción asimétrica en la formación de los enlaces Rh-C en los correspondientes complejos metálicos.

Los 4-(dialquilamino)-1,2,4-triazoles con grupos dialquilamino quirales **86**, **87** y **88** descritos en el Apartado III.5.1 se alquilaron por reacción con yoduro de isopropilo, obteniéndose de esta manera las sales **97**, **98** y **99** (Esquema 58). Tras reacción de estas sales con $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ en presencia de Et_3N se obtuvieron los correspondientes complejos de tipo $\text{RhI}(\text{carbeno})(\text{COD})$ **100-102**.

**Esquema 58**

Los excesos diastereoméricos fueron buenos en general, y especialmente en el caso de **100** en el que se observó total diastereoselección tras analizar el crudo de la reacción por espectroscopía de ^1H -RMN. Desgraciadamente, no se han podido obtener hasta el momento cristales de ninguno de los complejos sintetizados por lo que la estereoquímica absoluta no es conocida.

III.5.4. Evaluación de la capacidad donadora σ de los 1-alquil-4-dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

Para evaluar la influencia de los restos dialquilamino/alcoxi sobre la capacidad donadora de los carbenos resultantes se hizo pasar una corriente de CO sobre disoluciones que contenían los complejos **93**, **94** y **96** en THF. Se obtuvieron de esta manera los

correspondientes complejos dicarbonílicos **103**, **104** y **105** y se determinaron los valores de ν_{CO} en disolución (CH_2Cl_2) (Figura 46). Ante la ausencia de datos en la bibliografía para llevar a cabo una comparación de los resultados, se prepararon adicionalmente por el mismo procedimiento el nuevo complejo **106**, con un sustituyente arílico en la posición 4, y **107** derivado de la correspondiente sal de oxatriazol previamente descrita.¹²³

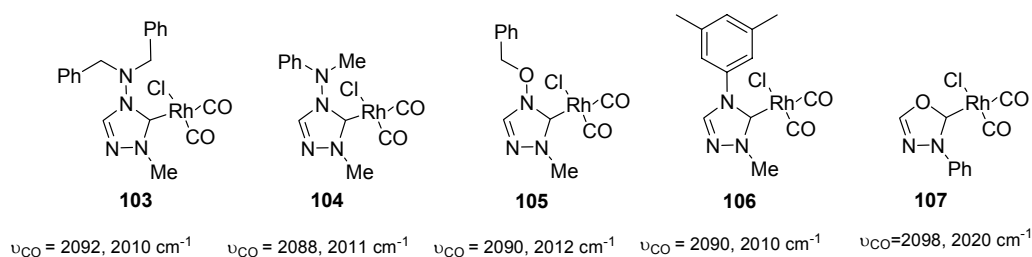


Figura 46

Como se observa en la Figura 47, en la que se refleja nuevamente la capacidad donadora σ relativa de carbenos N-heterocíclicos de distinta estructura, los sustituyentes nitrogenados u oxigenados introducidos en la posición 4 del anillo de 1,2,4-triazol tienen poca influencia sobre las propiedades electrónicas del carbeno resultante, obteniéndose valores similares a los que presentan 4-aril-1,2,4-triazol-5-ilidenos.

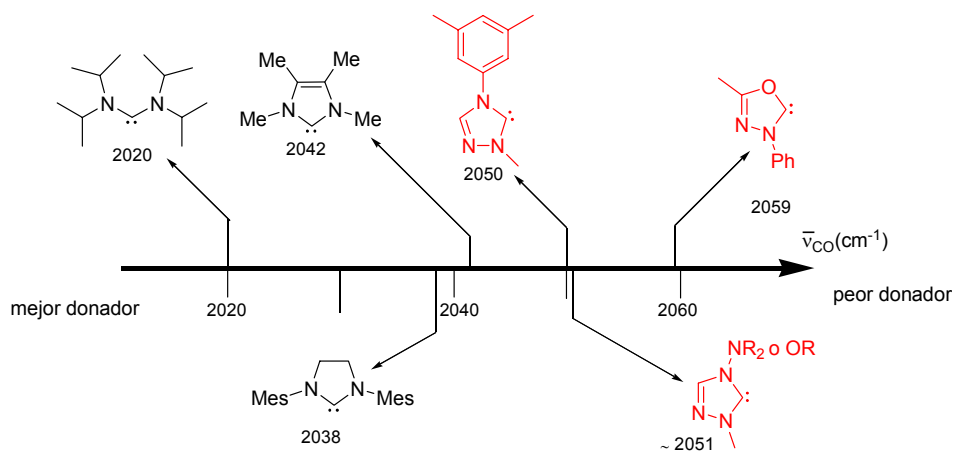
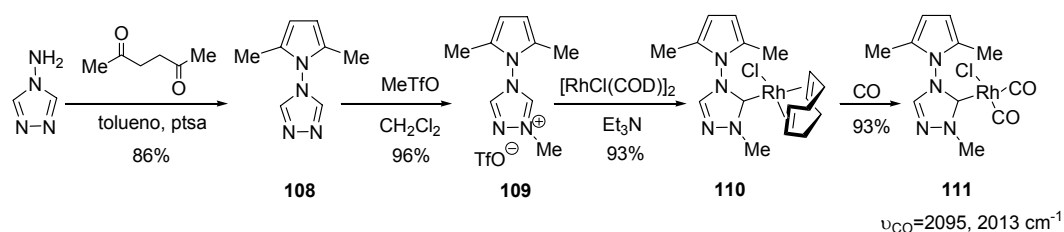


Figura 47

¹²³ J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 61.

La comparación de los resultados obtenidos con los descritos en la bibliografía sugiere que, de alguna forma, los efectos inductivos σ atractores de electrones y mesoméricos π donadores de los grupos oxigenados y nitrogenados de estos sustituyentes deben compensarse en este caso.

Para apoyar esta hipótesis, se sintetizó la sal de triazolio **109** que presenta un sustituyente 1-pirrolilo en posición 4 del anillo de 1,2,4-triazol. En este caso particular, el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno del anillo de pirrol se encuentra involucrado en la aromaticidad del mismo, por lo que es de esperar que sólo se ponga de manifiesto el efecto inductivo atractor de electrones del pirrol como sustituyente. La síntesis de este ligando y del correspondiente complejo **111** que nos permitió evaluar su capacidad donadora, se llevó a cabo como se muestra en el Esquema 59.



Esquema 59

En la Figura 48 se incluyen con objeto comparativo los resultados los obtenidos con el ligando 1-(2,5-dimetilpirrolil)-4-metiltriazol-5-ilideno. Como vemos, este análisis comparativo apoya la hipótesis anteriormente expuesta, ya que por el efecto inductivo $-I$ del sustituyente 1-pirrolilo el carbeno resultante es menos donador que los 1,2,4-triazol-5-ilidenos 4-aril-, 4-dialquilamino- ó 4-alcoxi- sustituidos.

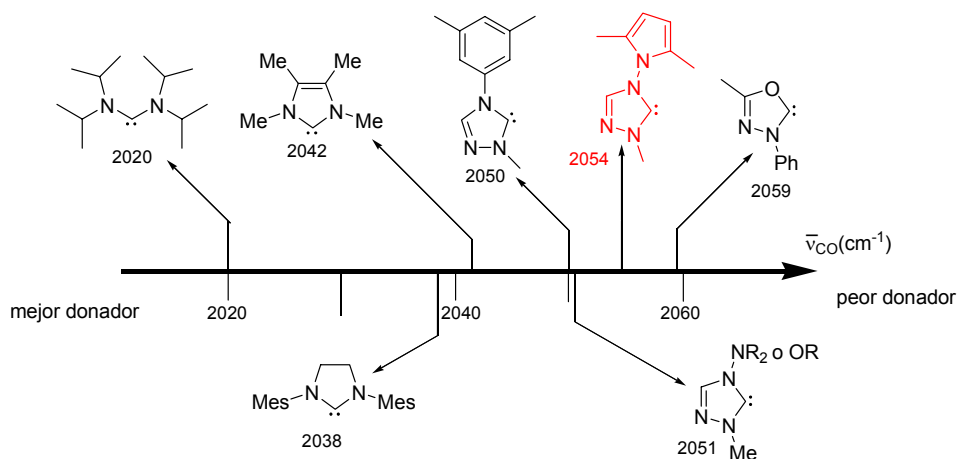


Figura 48

III.5.5. Síntesis de los complejos tipo $[\text{Rh}(\text{carbeno})_2(\text{COD})]\text{X}$.

Utilizando las sales de triazolío sintetizadas nos propusimos la síntesis y el estudio de complejos dicarbénicos de fórmula general $[\text{Rh}(\text{carbeno})_2(\text{COD})]\text{X}$. Compuestos de este tipo fueron sintetizados por vez primera por Herrmann y col. usando como ligando carbénico el 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno.¹²⁴ Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el caso de Herrmann, los ligandos 1,2,4-triazol-5-ilideno que se han preparado en este trabajo no son simétricos. Por tanto, existen dos orientaciones relativas posibles entre los ligandos carbénicos, la paralela y la antiparalela, lo que conlleva la existencia de una posible forma *meso* y un racémico (Figura 49).

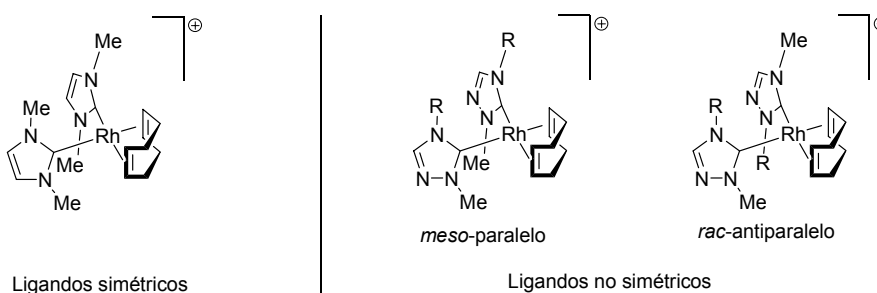
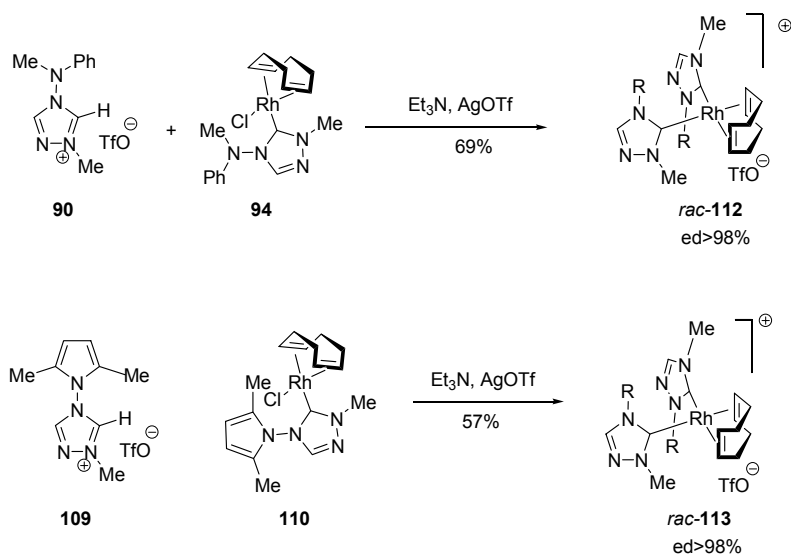


Figura 49

¹²⁴ W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772.

Para obtener estos complejos se hicieron reaccionar las sales de 1,2,4-triazolio **90** y **109** con los complejos **94** y **110** en presencia de Et₃N y AgOTf. Las reacciones transcurrieron en ambos casos rápidamente apareciendo un producto que en ¹H-RMN presentaba un único conjunto de señales correspondiente a uno sólo de los diastereoisómeros posibles (ed >98%) (Esquema 60).



Esquema 60

El estudio por difracción de rayos X del compuesto *rac*-**112** estableció que, en este caso, la orientación de los ligandos carbénicos es antiparalela, confiriendo al catión simetría C₂ (Figura 50).

De la misma forma, el estudio por rayos X de *rac*-**113** mostró para este compuesto el mismo tipo de estructura C₂ simétrica (Figura 50).

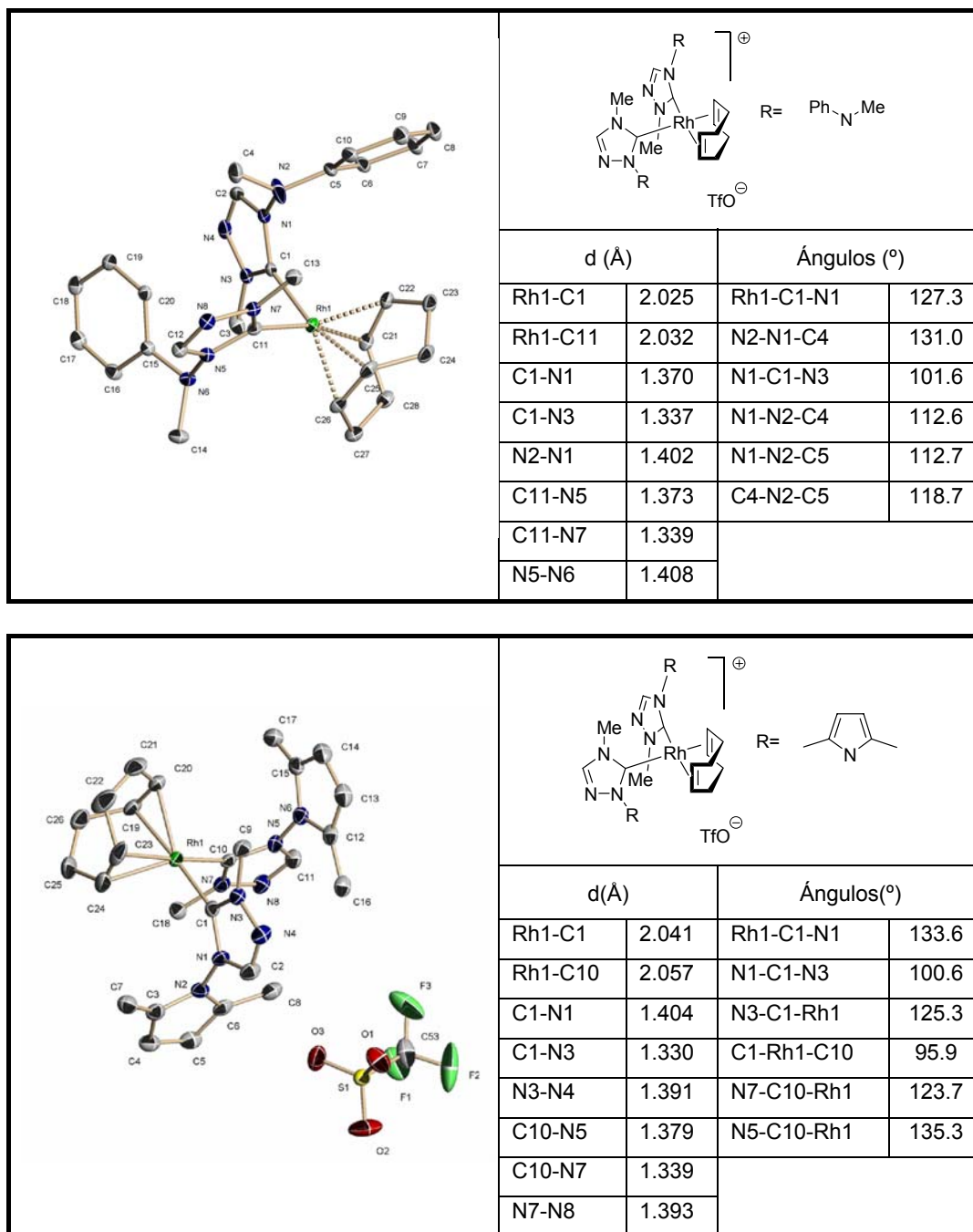


Figura 50: Diagrama ORTEP de *rac*-112 y *rac*-113.

Los intentos de síntesis de los complejos bis-carbénicos derivados de **97** en reacciones en las que es posible la inducción asimétrica en la formación de los enlaces Rh-C, han sido infructuosos hasta el momento. Una posible explicación puede ser el alto impedimento estérico de **97**, que impide que los dos carbenos lleguen a coordinarse al mismo átomo metálico.

III.5.6. Conclusiones.

1.- Se ha desarrollado un procedimiento sintético para la preparación de 4-(dialquil/arilamino)-1,2,4-triazoles y las sales de triazolío derivadas. En este caso, los grupos dialquil/diarilamino no parecen influir en la capacidad donadora de los carbenos resultantes.

2.- La gran variabilidad estructural posible en los grupos dialquilamino quirales, así como el incremento en el número de aplicaciones en los que complejos metal-carbeno son usados en catálisis, convierten a estos compuestos en prometedores ligandos en catálisis asimétrica. Además, los 4-(dialquilamino)-1,2,4-triazol-5-ilidenos quirales resultan especialmente prometedores en el campo de la organocatálisis. Aplicaciones de estos compuestos en este sentido están en curso en nuestro laboratorio.

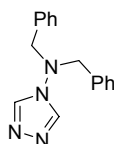
+

III.5.7. Parte experimental.

III.5.7.1. Procedimiento general para la síntesis de 1-alkuil-4-(dialquilamino/alcoxi)-1,2,4-triazoles 82-88.

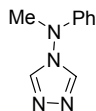
A un matraz de fondo redondo se añade la hidracina/hidroxilamina deseada, o su correspondiente clorhidrato (1 mmol), piridina (2 mL) y el dihidrocloruro de la azina de la dimetilformamida (325 mg, 1.5 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 100 °C con buena agitación durante 4 horas y transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se disuelve en una mezcla 1:1 de agua: NaHCO₃ sat y se extrae con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO₄ anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt 100%), obteniéndose los productos **82-88** como sólidos cristalinos o sirupos transparentes.

III.5.7.1.1. Síntesis de 82



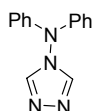
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de *N,N*-dibencilhidracina se obtiene **82** (114 mg, 43%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 2H), 7.28-7.04 (m, 10H), 3.81 (s, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 136.4, 128.6, 128.1, 127.4, 57.8. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₆N₄: C, 72.70; H, 6.10; N, 21.20. Encontrado: C, 72.53; H, 5.97; N, 21.01.

III.5.7.1.2. Síntesis de 83



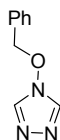
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de *N*-fenil-*N*-metilhidracina se obtiene **83** (111 mg, 64%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 148.7, 142.7, 129.9, 122.8, 114.3, 43.6. Anal. Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4$: C, 62.05; H, 5.79; N, 32.16. Encontrado: C, 62.11; H, 5.69; N, 32.04.

III.5.7.1.3. Síntesis de 84

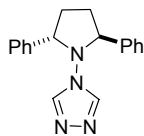


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de *N,N*-difenihiidracina se obtiene **84** (137 mg, 58%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 4H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 145.1, 143.2, 129.9, 125.2, 120.0. Anal. Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$: C, 71.17; H, 5.12; N, 23.21. Encontrado: C, 71.24; H, 5.13; N, 23.20.

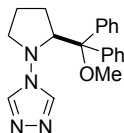
III.5.7.1.4. Síntesis de 85



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de *N*-bencilhidroxilamina se obtiene **85** (74 mg, 42%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (s, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 138.9, 132.5, 130.3, 129.9, 129.2, 83.5. Anal. Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Encontrado: C, 61.52; H, 5.01; N, 23.78.

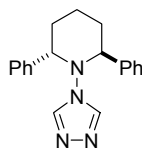
III.5.7.1.5. Síntesis de **86**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de **18** (248 mg, 1 mmol) se obtiene **86** (174 mg, 60%). $[\alpha]_D^{20}$ -194.1 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (s, 2H), 7.39-7.12 (m, 10H), 4.59 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 141.9, 138.6, 129.0, 128.8, 127.9, 67.7, 29.9. HRMS *m/z* calcd. para C₁₈H₁₈N₄ 290.1531, encontrado 290.1541. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₈N₄: C, 74.46; H, 6.25; N, 19.30. Encontrado: C, 74.69; H, 5.92; N, 19.11.

III.5.7.1.6. Síntesis de **87**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de la (*S*)-1-Amino-2-(1,1-difenil-1-metoximetil)pirrolidina **1** se obtiene **87** (210 mg, 63%). $[\alpha]_D^{20}$ -194.1 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 2H), 7.46-7.31 (m, 5H), 7.22 (s, 5H), 4.36 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 142.2, 139.5, 138.7, 130.0, 129.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 86.4, 71.7, 59.8, 51.5, 28.1, 23.5, 14.5. HRMS *m/z* calcd. para C₂₀H₂₂N₄O 334.1794, encontrado 334.1789.

III.5.7.1.7. Síntesis de **88**

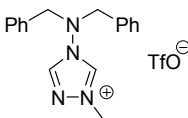


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.1. a partir de **19** (262 mg, 1 mmol) se obtiene **88** (146 mg, 48%). $[\alpha]_D^{20}$ -162.3 (*c* 0.40, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (s, 2H), 7.28-7.20 (m, 10H), 4.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 4H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 142.3, 139.7, 128.9, 128.5, 128.2, 65.5, 32.6, 19.5. HRMS *m/z* calcd. para C₁₉H₂₀N₄ 304.1688, encontrado 304.1691. Anal. Calcd. para C₁₉H₂₀N₄: C, 74.97; H, 6.62; N, 18.41. Encontrado: C, 75.03; H, 6.40; N, 18.57.

III.5.7.2. Procedimiento general para la síntesis de las sales de 4-(dialquilamino/alcoxi)-1-metil-1,2,4-triazolio **89-92**

En un tubo de Schlenck se mezclan, el triazol correspondiente (1 mmol), diclorometano (1 mL) y triflato de metilo (164 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se deja decantar el sólido resultante. Se elimina el sobrenadante y se lava con Et₂O (2x10 mL),¹²⁵ obteniéndose los productos **89-92**.

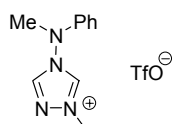
III.5.7.2.1. Síntesis de **89**



¹²⁵ Si no aparece sólido se concentra a vacío y se rompe el aceite con Et₂O.

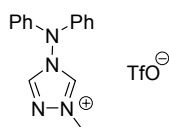
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.2. a partir de **82** (264 mg, 1 mmol) se obtiene **89** como un sirupo transparente (372 mg, 87%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 10.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H), 4.44 (s, 4H), 4.01 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 143.9, 143.5, 133.8, 129.8, 129.5, 128.5, 62.7, 40.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 50.46; H, 4.47; N, 13.08. Encontrado: C, 50.81; H, 4.87; N, 12.86.

III.5.7.2.2. Síntesis de 90



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.2. a partir de **83** (174 mg, 1mmol) se obtiene **90** como un sólido blanco (328 mg, 97%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, acetona- d_6): δ 10.48 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 147.9, 145.0, 144.5, 129.9, 124.2, 116.2, 43.2, 39.9. Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 39.05; H, 3.87; N, 16.56. Encontrado: C, 39.14; H, 3.93; N, 16.60.

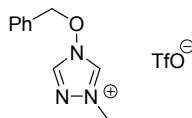
III.5.7.2.3. Síntesis de 91



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.2. a partir de **84** (236 mg, 1 mmol) se obtiene **91** como un sólido ligeramente amarillo (376 mg, 94%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, acetona- d_6): δ 10.70 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 4.32 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz,

acetona-d₆): δ 146.3, 145.9, 145.3, 130.9, 127.2, 122.2, 40.8. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₅N₄F₃O₃S: C, 48.00; H, 3.78; N, 13.99. Encontrado: C, 47.87; H, 3.68; N, 13.78.

III.5.7.2.4. Síntesis de **92**

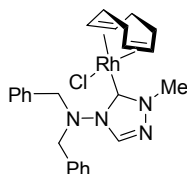


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.2. a partir de **85** (175 mg, 1 mmol) se obtiene **92** como un sirupo transparente (302 mg, 89%). ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆): δ 10.45 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.47 (m, 3H), 5.68 (s, 2H), 4.23 (s, 3H). ¹³C-RMN (125 MHz, acetona-d₆): δ 142.0, 141.9, 132.7, 131.4, 131.2, 129.9, 86.1, 40.6. Anal. Calcd. para C₁₁H₁₂N₃OF₃S: C, 38.94; H, 3.56; N, 12.38. Encontrado: C, 38.64; H, 3.22; N, 12.47.

III.5.7.3. Procedimiento general para la síntesis de los complejos RhCl(COD)[4-(dialquilamino/alcoxi)-1-metil-1,2,4-triazol-5-ilideno] **93-96**.

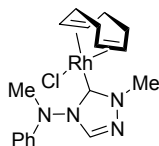
En un matraz de fondo redondo se disuelve la sal de 4-(dialquilamino/alcoxi)-1-metil-1,2,4-triazolio (0.5 mmol), [RhCl(COD)]₂ (123 mg, 0.25 mmol) en THF (5 mL). Se agita la suspensión durante unos minutos y se añade Et₃N (76 μ L, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una hora, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:4). Los productos **93-96** se obtuvieron como sirupos o sólidos amarillos.

III.5.7.3.1. Síntesis de **93**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.3. a partir de **89** (214 mg, 0.5 mmol) se obtiene **93** como un sólido amarillo (179 mg, 64%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.21 (m, 11H), 5.32-5.16 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 184.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 50.3$ Hz), 142.4, 135.9, 129.8, 128.9, 128.5, 98.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.2$ Hz), 98.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.0$ Hz), 71.2 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.5$ Hz), 68.2 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.1$ Hz), 60.7, 41.6, 34.3, 31.9, 30.5, 28.2. HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{ClRh}$ 524.1214, encontrado 524.1206. Anal. Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{ClRh}$: C, 57.21; H, 5.76; N, 10.67. Encontrado: C, 57.09; H, 5.84; N, 10.88.

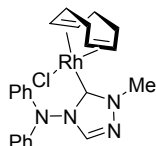
III.5.7.3.2. Síntesis de **94**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.3. a partir de **90** (165 mg, 0.5 mmol) se obtiene **94** como un sólido amarillo (188 mg, 86%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.01 (sa, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (sa, 1H), 2.76 (sa, 1H), 2.41 (sa, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.93 (sa, 2H), 1.62 (sa, 2H), 1.51 (sa, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 187.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 50.9$ Hz), 149.1, 143.9, 129.8, 126.5, 122.0, 114.1,

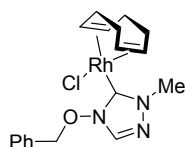
99.2 (d, $J_{C-Rh} = 7.1$ Hz), 70.2 (sa), 68.2 (sa), 44.0, 41.5, 34.2 (sa), 31.9 (sa), 30.0 (sa), 28.2 (sa). HRMS m/z calcd. para $C_{18}H_{28}N_4ClRh$ 434.0745, encontrado 434.0736. Anal. Calcd. para $C_{18}H_{24}N_4ClRh$: C, 49.73; H, 5.56; N, 12.89. Encontrado: C, 49.81; H, 5.50; N, 13.00.

III.5.7.3.3. Síntesis de 95



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.3. a partir de **91** (200 mg, 0.5 mmol) se obtiene **95** como un sólido amarillo (226 mg, 91%). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.20-7.05 (m, 6H), 4.97 (sa, 2H), 4.35 (sa, 3H), 3.43 (sa, 1H), 2.85 (sa, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (sa, 1H) 1.94 (sa, 2H), 1.71 (sa, 2H), 1.48 (sa, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 188.3 (d, $J_{C-Rh} = 50.1$ Hz), 145.3, 143.4, 129.6, 124.7, 120.6, 99.0 (d, $J_{C-Rh} = 12.1$ Hz), 69.9 (d, $J_{C-Rh} = 13.7$ Hz), 67.4 (d, $J_{C-Rh} = 13.1$ Hz), 41.1, 34.4, 31.4, 29.7, 27.7. HRMS calcd. para $C_{23}H_{26}N_4ClRh$ 496.0901, encontrado 496.0904. Anal. Calcd. para $C_{23}H_{26}N_4ClRh$: C, 55.60; H, 5.27; N, 11.28. Encontrado: C, 55.82; H, 5.43; N, 11.09.

III.5.7.3.4. Síntesis de 96



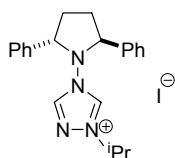
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.3. a partir de **92** (145 mg, 0.5 mmol) se obtiene **96** como un sirupo amarillo (167 mg, 77%). 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 4H), 5.85 (sa, 1H), 5.77 (sa, 1H), 5.15 (sa, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.87 (sa, 1H), 3.43 (sa, 1H), 2.41 (sa, 4H), 2.00 (sa, 4H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 181.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 50.3$ Hz), 139.2, 133.4, 130.8, 130.0, 129.2, 99.7 (sa), 99.4 (sa), 83.0, 69.9 (sa), 41.5, 33.2 (sa), 29.4 (sa). Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{ClORh}$: C, 49.61; H, 5.32; N, 9.64. Encontrado: C, 49.82; H, 5.21; N, 9.87.

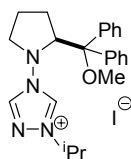
III.5.7.4. Procedimiento general para la síntesis de las sales quirales de tipo 4-(dialquilamino)-2-isopropil-1,2,4-triazolio 97-99

A una disolución del 4-(dialquilamino)-1,2,4-triazol de partida **86-88** (1 mmol) en THF (2 mL) se le añade yoduro de isopropilo (670 mg, 4 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante dos días. Transcurrido el tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1).

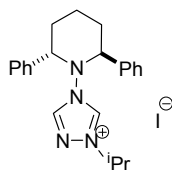
III.5.7.4.1. Síntesis de 97



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.4. a partir de **86** (290 mg, 1 mmol) se obtiene **97** como un sirupo transparente (371 mg, 89%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -62.8$ (c 0.9, CHCl_3). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 11.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.40-7.26 (m, 6H), 5.24 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.77 (hep, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 143.2, 142.7, 137.2, 129.7, 129.4, 128.7, 69.2, 57.4, 31.6, 22.5, 21.5. Anal. Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{I}$: C, 54.79; H, 5.47; N, 12.17. Encontrado: C, 55.02; H, 5.89; N, 11.96.

III.5.7.4.2. Síntesis de **98**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.4. a partir de **87** (334 mg, 1 mmol) se obtiene **98** como un sirupo ligeramente marrón (420 mg, 91%). $[\alpha]_D^{20}$ -94.7 (*c* 1.1, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43-7.25 (m, 10H), 5.10-4.95 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 0.80-0.72 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 144.6, 144.0, 139.4, 138.6, 130.1, 129.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 87.4, 72.5, 60.4, 58.0, 51.7, 27.6, 23.2, 22.2 (sa). Anal. Calcd. para C₂₃H₂₉N₄IO: C, 54.77; H, 5.79; N, 11.11. Encontrado: C, 54.39; H, 5.56; N, 11.27.

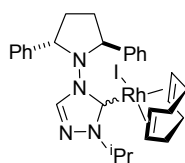
III.5.7.4.3. Síntesis de **99**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.4. a partir de **88** (304 mg, 1 mmol) se obtiene **99** como un sirupo ligeramente marrón (388 mg, 90%). $[\alpha]_D^{20}$ -79.4 (*c* 1.32, MeOH). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.88 (sep, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 142.9, 142.4, 138.4, 129.5, 129.0, 128.5, 65.4, 56.7, 32.2, 21.9, 21.1, 18.8. Anal. Calcd. para C₂₂H₂₇N₄I: C, 55.70; H, 5.74; N, 11.81. Encontrado: C, 55.46; H, 5.81; N, 11.76.

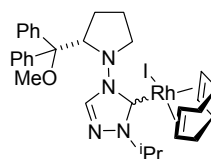
III.5.7.5. Procedimiento general para la síntesis de los complejos RhI(COD)[4-(dialquilamino)-1-isopropil-1,2,4-triazol-5-ilideno] **100-102**

En un matraz de fondo redondo se mezclan la sal de 4-(dialquilamino)-1-metil-1,2,4-triazolio **97-99** (0.5 mmol), [RhCl(COD)]₂ (123 mg, 0.25 mmol) y THF (5 mL). Se agita la suspensión durante unos minutos y se añade Et₃N (40 μL, 0.55 mmol). Se deja agitando durante una hora y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:6) obteniéndose los productos **100-102**.

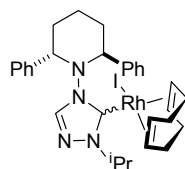
III.5.7.5.1. Síntesis de **100**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.5 a partir de **97** (230 mg, 0.5 mmol) se obtiene **100** como un sirupo amarillo (177 mg, 53%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.15 (m, 10H), 6.88 (s, 1H), 5.71 (sa, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.41 (sa, 1H), 3.13 (sa, 1H), 3.01 (sa, 1H), 2.78 (sa, 2H), 2.30-2.55 (m, 3H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 183.8 (d, *J*_{C-Rh} = 49.1 Hz), 139.4, 129.1 (sa), 128.8, 128.7, 95.8 (t, *J*_{C-Rh} = 7.1 Hz), 73.2 (d, *J*_{C-Rh} = 14.0 Hz), 72.2 (d, *J*_{C-Rh} = 13.4 Hz), 67.0 (sa), 64.3 (sa), 55.3, 33.5, 31.9 (sa), 31.3, 30.1, 29.3, 26.3 (sa), 22.1, 21.9. Anal. Calcd. para C₂₉H₃₆N₄IRh: C, 51.95; H, 5.41; N, 8.36. Encontrado: C, 52.06; H, 5.32; N, 8.61.

III.5.7.5.2. Síntesis de **101**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.5. a partir de **98** (252 mg, 0.5 mmol) se obtiene **101** como un sirupo amarillo (172 mg, 51%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (sa, 1H), 7.45-7.16 (m, 10H), 5.70 (hep, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.58 (s, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.23 (c, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.94 (sa, 1H), 3.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.13 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.80-2.30 (m, 5H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 7H), 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.46-0.40 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 183.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 49.2$ Hz), 147.3, 142.4, 140.1, 130.7, 130.0, 128.1, 128.0, 127.4, 127.2, 96.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 6.9$ Hz), 96.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 6.9$ Hz), 87.3, 76.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 13.9$ Hz), 71.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 13.3$ Hz), 57.1, 56.4, 51.3, 34.7, 32.6, 29.7, 28.6, 27.2, 23.9, 22.0, 21.7. Anal. Calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{IORh}$: C, 52.11; H, 5.64; N, 7.84. Encontrado: C, 52.34; H, 5.87; N, 8.02.

III.5.7.5.3. Síntesis de **102**

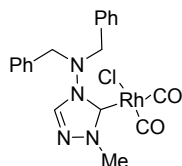
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.5. a partir de **99** (237 mg, 0.5 mmol) se obtiene **102** como un sirupo amarillo (213 mg, 62%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (sa, 2H), 7.40-7.00 (m, 8H), 6.72 (s, 1H), 5.85-5.60 (m, 2H), 5.33-5.24 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.46 (sa, 1H), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.80-1.80 (m, 14H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 180.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 49.4$ Hz), 140.5, 131.0, 128.4, 128.3, 127.7, 95.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.7$

Hz), 94.7 (d, $J_{C-Rh} = 6.8$ Hz), 64.7 (sa), 61.8 (sa), 55.6, 33.7, 31.4, 30.8, 28.9, 22.6, 20.9, 20.8. Anal. Calcd. para $C_{30}H_{38}N_4IRh$: C, 52.64; H, 5.60; N, 8.19. Encontrado: C, 52.86; H, 5.88; N, 8.34.

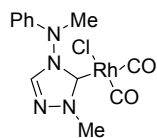
III.5.7.6. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $RhCl(CO)_2[4-(dialquilamino/alcoxi)-1-metil-1,2,4-triazol-5-ilideno]$ **103-107**.

El precursor **93**, **94**, **96** (0.1 mmol) se disuelve en THF (3 mL) y se hace pasar durante diez minutos una corriente de CO. Transcurrido el tiempo se aprecia un aclaramiento del color de la disolución. Se elimina el disolvente a presión reducida y el aceite o sólido resultante se lava varias veces con pentano y se seca a vacío.

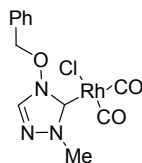
III.5.7.6.1. Síntesis de **103**



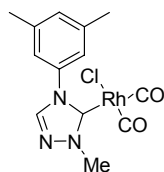
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.6. a partir de **93** (52 mg, 0.1 mmol) se obtiene **103** como un sirupo amarillo (42 mg, 89%). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 10H), 4.59 (s, 4H), 4.08 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 185.0 (d, $J_{C-Rh} = 55.1$ Hz), 182.4 (d, $J_{C-Rh} = 74.8$ Hz), 176.8 (d, $J_{C-Rh} = 43.5$ Hz), 144.3, 135.6, 129.9, 129.0, 128.9, 61.9, 42.6. FTIR: $\nu_{CO} = 2092, 2010$ cm^{-1} . Anal. Calcd. para $C_{19}H_{18}N_4ClO_2Rh$: C, 48.27; H, 3.84; N, 11.85. Encontrado: C, 48.60; H, 3.51; N, 11.89.

III.5.7.6.2. Síntesis de **104**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.6. a partir de **94** (45 mg, 0.1 mmol) se obtiene **104** como un polvo amarillo (37 mg, 96%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.55 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 184.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 55.4$ Hz), 181.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 71.3$ Hz), 148.0, 143.7, 129.4, 123.2, 115.4, 43.8, 42.1. FTIR: $\nu_{\text{CO}} = 2088, 2010 \text{ cm}^{-1}$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{ClO}_2\text{Rh}$: C, 37.57; H, 3.42; N, 14.60. Encontrado: C, 37.45; H, 3.22; N, 14.94.

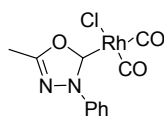
III.5.7.6.3. Síntesis de **105**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.6. a partir de **96** (44 mg, 0.1 mmol) se obtiene **105** como un sirupo amarillo (35 mg, 91%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.30 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 4.09 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 184.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 55.7$ Hz), 181.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 72.2$ Hz), 173.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 43.5$ Hz), 139.3, 132.3, 130.5, 130.2, 129.2, 83.3, 42.7. FTIR: $\nu_{\text{CO}} = 2090, 2012 \text{ cm}^{-1}$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{ClO}_3\text{Rh}$: C, 37.47; H, 3.14; N, 10.93. Encontrado: C, 37.23; H, 3.02; N, 11.21.

III.5.7.6.4. Síntesis de **106**

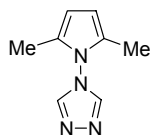
A una disolución de triflato de 1-metil-4-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-triazolio (101 mg, 0.3 mmol) en THF (10 ml) se añade $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (74 mg, 0.15 mmol) y Et_3N (38 μL , 0.3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante media hora. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:3) obteniéndose el complejo $\text{RhCl}(\text{COD})(1\text{-metil-4-(3',5'-dimetilfenil)-1,2,4-triazol-5-ilideno})$ (114 mg, 87%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.68-2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.64-1.50 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 185.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 51.1$ Hz), 141.3, 139.5, 136.5, 130.7, 122.4, 99.2 (t, $J_{\text{C-Rh}} = 6.0$ Hz), 69.0 (t, $J_{\text{C-Rh}} = 15.8$ Hz), 40.6, 33.7, 32.0, 29.5, 28.7, 21.6. Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{ClRh}$: C, 52.49; H, 6.03; N, 9.66. Encontrado: C, 52.31; H, 5.89; N, 9.73.

El complejo obtenido (44 mg, 0.1 mmol) se disuelve en THF (3 mL) y se burbujea una corriente de CO a través de esa disolución durante 5 minutos. Posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se lava con pentano para obtener **106** como un polvo amarillo (36 mg, 96%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.40 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 184.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 55.2$ Hz), 181.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 68.4$ Hz), 177.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 44.1$ Hz), 142.0, 139.8, 135.4, 131.6, 123.0, 40.9, 21.3. FTIR: $\nu_{\text{CO}} = 2090, 2010 \text{ cm}^{-1}$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ClO}_2\text{Rh}$: C, 40.91; H, 3.43; N, 11.01. Encontrado: C, 41.12; H, 3.23; N, 11.15.

III.5.7.6.5. Síntesis de **107**

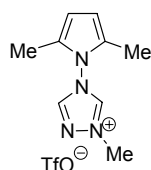
A una disolución de perclorato de 2-metil-4-fenil-1-oxa-3,4-diazolio (78 mg, 0.3 mmol) en THF (10 ml) se añade $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (74 mg, 0.15 mmol) y Et_3N (38 μL , 0.3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante media hora. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:3) obteniéndose el complejo $\text{RhCl}(\text{COD})(2\text{-metil-4-(fenil)-1-oxa-3,4-diazol-5-ilideno})$ (51 mg, 42%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.40 (m, 5H), 5.27 (sa, 2H), 3.30 (sa, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 204.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 56.5$ Hz), 166.6, 136.6, 129.4, 129.0, 123.3, 102.4 (t, $J_{\text{C-Rh}} = 6.6$ Hz), 70.3 (t, $J_{\text{C-Rh}} = 13.9$ Hz), 32.6, 28.7, 11.1. Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{ClRhO}$: C, 50.20; H, 4.96; N, 6.89. Encontrado: C, 50.02; H, 5.14; N, 6.72.

El complejo obtenido (41 mg, 0.1 mmol) se disuelve en THF (3 mL) y se burbujea una corriente de CO a través de esta disolución durante 5 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se lava con pentano (2x1 mL) proporcionando **107** como un sirupo amarillo (28 mg, 78%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 3H), 2.59 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 196.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 65.2$ Hz), 184.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 74.2$ Hz), 181.5 (sa), 168.0, 135.8, 130.9, 129.7, 124.7, 11.4. FTIR: $\nu_{\text{CO}} = 2098, 2020 \text{ cm}^{-1}$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{ClO}_3\text{Rh}$: C, 37.26; H, 2.27; N, 7.90. Encontrado: C, 37.31; H, 2.44; N, 7.98.

III.5.7.7. Síntesis de **108**

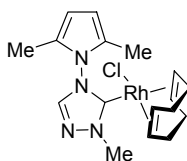
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se mezcla acetoniacetona (3.42 g, 30 mmol), 4-amino-1,2,4-triazol (2.52 g, 30 mmol), una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y tolueno (50 mL). Se hace refluir la mezcla en un Dean-Stark durante 3 horas observándose la formación de agua. Acabada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lava con hexano obteniéndose el compuesto **108** como un sólido amarillento (4.1 g, 86%). En caso de ser necesario se puede recrystalizar de tolueno obteniéndose cristales transparentes. Los datos espectroscópicos y físicos coinciden con los descritos en la bibliografía.¹²⁶

III.5.7.8. Síntesis de 109



Siguiendo el mismo procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.2. a partir de **108** (1.62 g, 10 mmol) se obtiene **109** como un sólido blanco (3.1 g, 96%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 10.68 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 2.10 (s, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, acetona-d₆): δ 145.7, 145.6, 129.6, 107.3, 41.1, 10.6. Anal. Calcd. para C₁₀H₁₃N₄F₃O₃S: C, 36.81; H, 4.02; N, 17.17. Encontrado: C, 36.70; H, 3.90; N, 16.89.

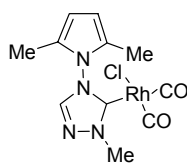
III.5.7.9. Síntesis de 110



¹²⁶ A. R. Katritzky, J. W. Suwinski, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1549.

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.3. a partir de **109** (163 mg, 0.5 mmol) se obtiene **110** como un sólido amarillo (197 mg, 93%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 5.91 (sa, 2H), 4.98 (sa, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.47 (sa, 1H), 3.00 (sa, 1H), 2.40 (sa, 4H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.67 (sa, 8H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 187.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 51.8$ Hz), 142.7, 130.9, 127.2, 106.3, 105.7, 99.9 (sa), 69.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.4$ Hz), 68.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 13.5$ Hz), 47.0, 34.4, 32.1, 29.5, 28.4, 12.9, 11.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{ClRh}$: C, 48.30; H, 5.72; N, 13.25. Encontrado: C, 48.06; H, 5.65; N, 13.08.

III.5.7.10. Síntesis de **111**



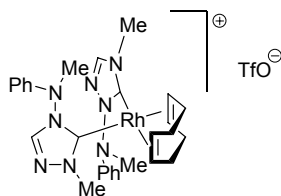
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.6. a partir de **110** (42 mg, 0.1 mmol) se obtiene **111** como un sólido amarillo (33 mg, 93%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.06 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 184.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 55.7$ Hz), 181.2 (sa), 181.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 47.6$ Hz), 142.8, 128.5, 106.2, 41.8, 11.6. FTIR: $\nu_{\text{CO}} = 2095, 2013 \text{ cm}^{-1}$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{ClO}_2\text{Rh}$: C, 35.65; H, 3.26; N, 15.12. Encontrado: C, 35.39; H, 3.03; N, 15.01.

III.5.7.11. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $[\text{Rh}(1,2,4\text{-triazol-5-ilideno})_2(\text{COD})]\text{TfO}$ **112** y **113**.

A una disolución de los complejos $\text{RhCl}(1,2,4\text{-triazol-5-ilideno})(\text{COD})$ **94** o **110** (0.2 mmol) en THF (4 mL) se le añadió el triflato de triazolío correspondiente **90** o **109** (0.2 mmol), AgTfO (51 mg, 0.2 mmol) y Et_3N (22 μL , 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante dos horas en ausencia de luz y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice

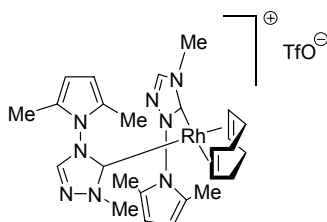
(AcOEt:CH₂Cl₂ 1:1) obteniéndose los complejos **112** y **113**. Adicionalmente ambos productos se pueden recrystalizar por difusión lenta de éter sobre disoluciones del producto en CH₂Cl₂.

III.5.7.11.1. Síntesis de 112



La reacción de **90** y **94** siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.11. origina **112** como un sólido amarillo (102 mg, 69%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 4.56 (sa, 2H), 4.18 (sa, 2H), 3.74 (sa, 6H), 3.52 (s, 6H), 2.45-2.20 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 185.1 (d, *J*_{C-Rh} = 52.2 Hz), 148.1, 142.9, 129.9, 122.8, 113.5, 92.7 (d, *J*_{C-Rh} = 7.4 Hz), 90.0 (d, *J*_{C-Rh} = 6.5 Hz), 43.7, 40.3, 31.9, 29.0. Anal. Calcd. para C₂₉H₃₆N₈F₃O₃SRh: C, 47.16; H, 5.06; N, 15.17. Encontrado: C, 47.21; H, 5.21; N, 15.01.

III.5.7.11.2. Síntesis de 113



La reacción de **109** y **110** siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.5.7.11. origina **113** como un sólido amarillo (82 mg, 57%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 2H), 6.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 4.81 (sa, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H),

3.98 (s, 6H), 2.40-2.10 (m, 8H), 2.02 (s, 6H), 1.37 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 185.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 52.9$ Hz), 145.2, 128.9, 127.9, 108.0, 107.8, 94.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 8.0$ Hz), 90.0 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.2$ Hz), 41.8, 31.6, 29.7, 11.9, 11.1. Anal. Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{F}_3\text{O}_3\text{SRh}$: C, 45.38; H, 5.30; N, 15.68. Encontrado: C, 45.28; H, 5.42; N, 15.47.

III.6. Síntesis y propiedades de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos

III.6. Síntesis y propiedades de los imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos

En los capítulos anteriores de esta Tesis se han reflejado los resultados relativos al estudio del efecto de la introducción de grupos dialquilamino sobre estructuras carbénicas bien conocidas como son los imidazolin-2-ilidenos, imidazol-2-ilidenos y triazol-5-ilidenos. No obstante, también es conocido que la estructura del heterociclo que da origen al carbeno influye notablemente en las propiedades donadoras de éste, siendo la modificación de esta estructura otra forma de modular las propiedades electrónicas de los carbenos. Quizás el ejemplo más claro y sencillo 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 (Figura 51). Sin embargo, se observa un efecto inverso cuando se compara el imidazol-2-ilideno con su derivado benzanulado, el bencimidazol-2-ilideno, que presenta un mayor carácter donador.

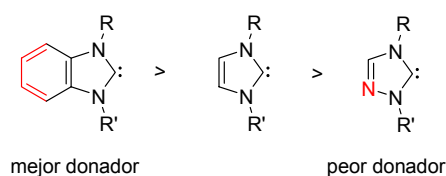
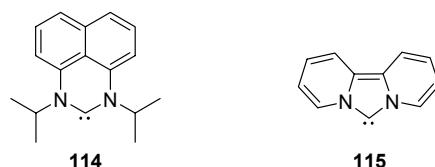


Figura 51

En la Figura 52 se muestran los carbenos **114**¹²⁷ y **115**¹²⁸ cuyo diseño estructural se realizó siguiendo este principio. Sin embargo, una revisión de la bibliografía pone de manifiesto que, tras su síntesis estos compuestos no han sido empleados en ningún contexto. Probablemente, la compleja síntesis de los precursores de estos carbenos, en particular de **115**, haya desanimado a otros investigadores a utilizarlos como ligandos en catálisis.

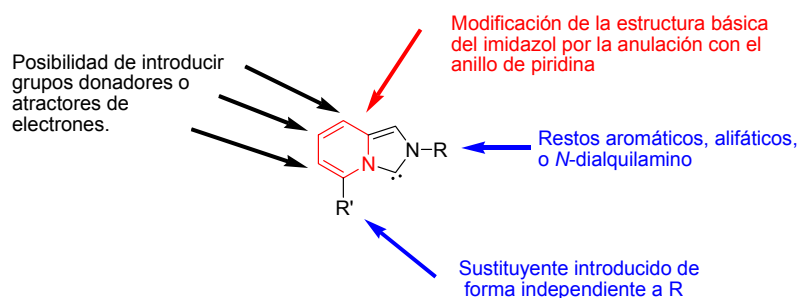
¹²⁷ P. Bazinet, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314.

¹²⁸ R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 344.

**Figura 52**

A la vista de estos antecedentes y de nuestra propia experiencia nos pareció conveniente 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 modelar las propiedades estéricas a voluntad.

En este contexto nos fijamos como objetivo el estudio de los carbenos derivados del anillo de imidazo[1,5-a]piridina, que podrían ser especialmente atractivos por la enorme variabilidad estructural que permiten. Adicionalmente, el anillo de piridina condensado con el de imidazol debe modificar las propiedades electrónicas de los carbenos resultantes con respecto a los imidazol-2-ilidenos. Este cambio electrónico debería ser modulable mediante la introducción de sustituyentes atractores o donadores de electrones en el anillo de piridina (Figura 53).

**Figura 53**

Concretamente, en esta Tesis Doctoral, y como parte de un proyecto de investigación en desarrollo en nuestro grupo en colaboración con el Prof. John M. Brown

(Universidad de Oxford) nos hemos propuesto el estudio de este tipo de estructuras, centrándonos en los siguientes objetivos concretos:

- Desarrollo de una metodología sintética para la preparación de sales de *N*-(alquil/aryl)imidazo[1,5-a]piridinio.

- Síntesis de los carbenos libres derivados de estas sales, evaluación de la capacidad donadora de estos compuestos y comparación de ésta con la que muestran otros carbenos *N*-heterocíclicos.

- Introducción de sustituyentes de tipo dialquilamino sobre el nitrógeno imidazólico del sistema objeto de estudio y evaluación de la influencia de este sustituyente sobre la capacidad donadora de los carbenos resultantes.

- Síntesis de complejos metálicos en los que esta familia de carbenos actúe como ligando.

III.6.1. Síntesis y propiedades de *N*-alquilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos

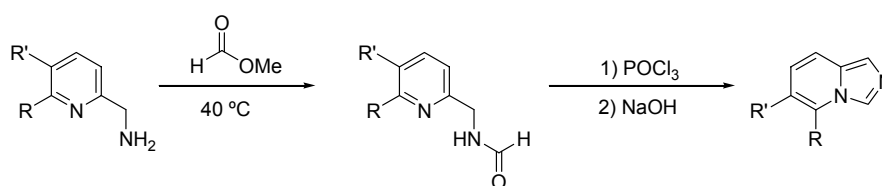
III.6.1.1. Síntesis de sales de *N*-alquilimidazo[1,5-a]piridinio

Si bien la metodología para la síntesis del anillo de imidazo[1,5-a]piridina es conocida¹²⁹ y la alquilación con haluros de alquilo debe proporcionar de forma sencilla las correspondientes sales de imidazo[1,5-a]piridinio, no existe ninguna metodología descrita para la síntesis de estas sales con sustituyentes aromáticos o alquilos terciarios sobre el nitrógeno del fragmento de imidazol. La búsqueda de una ruta de síntesis sencilla y a gran escala para estas sales ha constituido pues el primer objetivo de este apartado de la investigación.

Como ya se ha indicado, existen varias rutas conocidas para la síntesis del anillo de imidazo[1,5-a]piridina, de las cuales la que mejores resultados proporciona en términos de economía molecular y rendimiento es la desarrollada por J. D. Bower y G. R. Ramaje que se recoge en el Esquema 61. Esta síntesis fue comentada en el Apartado

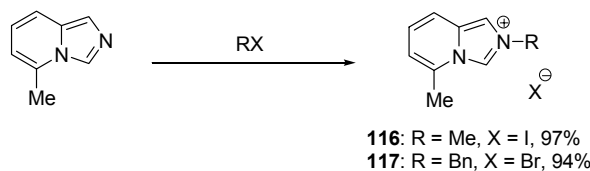
¹²⁹ J. D. Bower, G. R. Ramaje, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

III.4.1. como fuente de inspiración para la síntesis de 3-alkil-1-dialquilaminoimidazo-2-ilidenos.¹³⁰



Esquema 61

Siguiendo esta ruta sintética, y por alquilación directa del sistema bicíclico con MeI o BnBr se prepararon las sales de azolio **116** y **117** (Esquema 62).

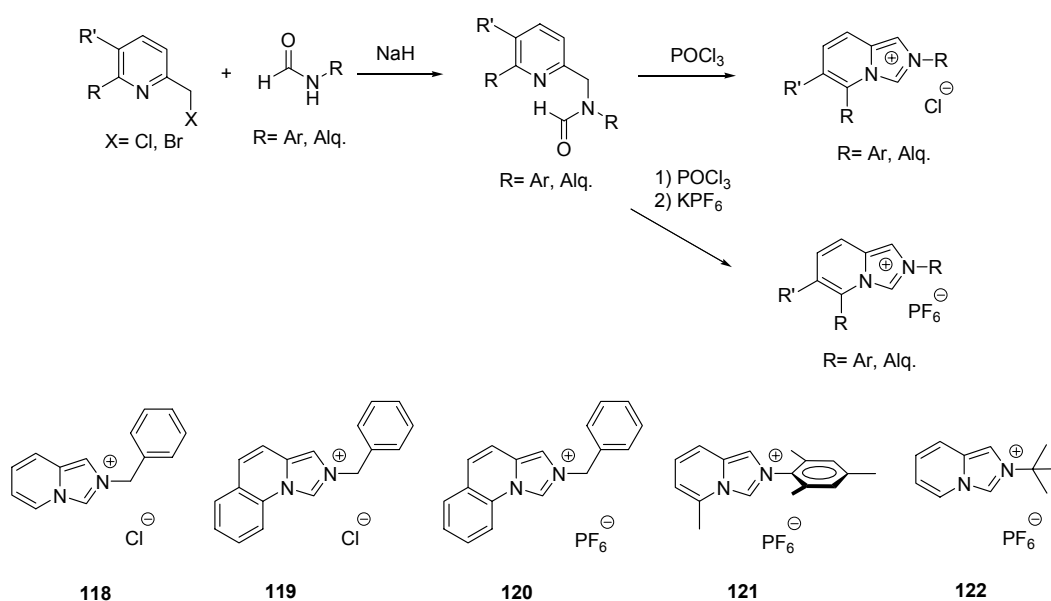


Esquema 62

Sin embargo, esta ruta sintética, aun siendo ciertamente versátil en lo que se refiere a la introducción de sustituyentes en las posiciones 5-8, adolece de una limitación fundamental. Los sustituyentes sobre el N(2) han de ser exclusivamente alquílicos y primarios. La alquilación con haluros de alquilo secundarios se produce, pero los rendimientos son muy bajos aún en condiciones extremas. Esta limitación es crítica ya que, como ya se ha indicado en apartados anteriores, la protección estérica del carbono carbénico en los carbenos *N*-heterocíclicos es uno de los factores que más contribuye a modelar su reactividad y favorecer su estabilidad. Resulta así necesaria una mejora en la síntesis de estas sales que, respetando las virtudes de la metodología comentada, permita elegir a voluntad el sustituyente sobre el N(2).

¹³⁰ Para una revisión moderna y exhaustiva de los procedimientos de síntesis de este sistema bicíclico consultar: *Heterocyclic Chemistry*, J. A. Joule, K. Mills, Blackwell Publishing 4ª Edición, **2000**. Páginas 492-494.

Como alternativa al procedimiento anterior nos planteamos llevar a cabo la modificación descrita en el Esquema 63. En esta aproximación se llevó a cabo una alquilación de *N*-alquil- o *N*-arilformamidas, ambas fácilmente disponibles, con 2-(bromometil)piridina o derivados. De esta forma se obtuvieron formamidas *N,N*-disustituidas que fueron sometidas al proceso de ciclación con POCl₃. Esta reacción también proporcionó buenos resultados en este caso, originando directamente los cloruros de imidazo[1,5-a]piridinio deseados. Los hexafluorofosfatos de estas sales se obtuvieron limpiamente por intercambio iónico con KPF₆.



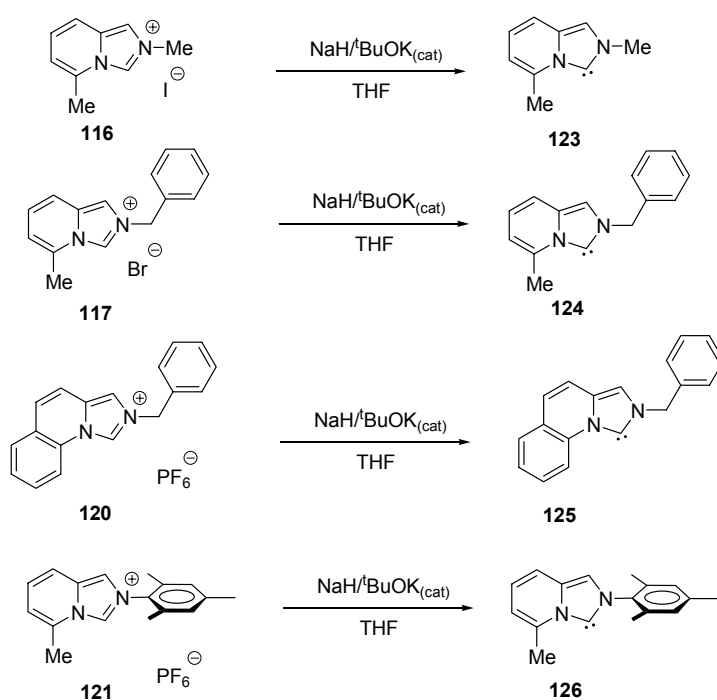
Esquema 63

III.6.1.2. Síntesis de los *N*-(alquil/aril)imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos

Una vez encontrada una metodología general para la síntesis de estas sales, nos centramos en el estudio de los carbenos derivados de las mismas.

Siguiendo el mismo protocolo descrito para la preparación de los imidazol-2-ilidenos, las sales de 2-(alquil/aril)imidazo[1,5-a]piridinio obtenidas **119-122** fueron

tratadas con $\text{NaH}/\text{BuOK}_{(\text{cat})}$ en THF, obteniéndose de esta forma los carbenos libres **123-126** de forma limpia y con buen rendimiento en todos los casos en los que la sal de partida tenía sustituyentes en la posición 5 (Esquema 64). Para las sales no sustituidas en esa posición (**118**, **122**) las mezclas de reacción fueron complejas y no se pudo identificar por espectroscopía de RMN ninguna señal asignable de manera inequívoca a los carbenos libres. Sin embargo, por espectrometría de masas de alta resolución se pudo identificar, entre otras muchas señales, la del tetraaminoalqueno proveniente de la dimerización del carbeno libre.

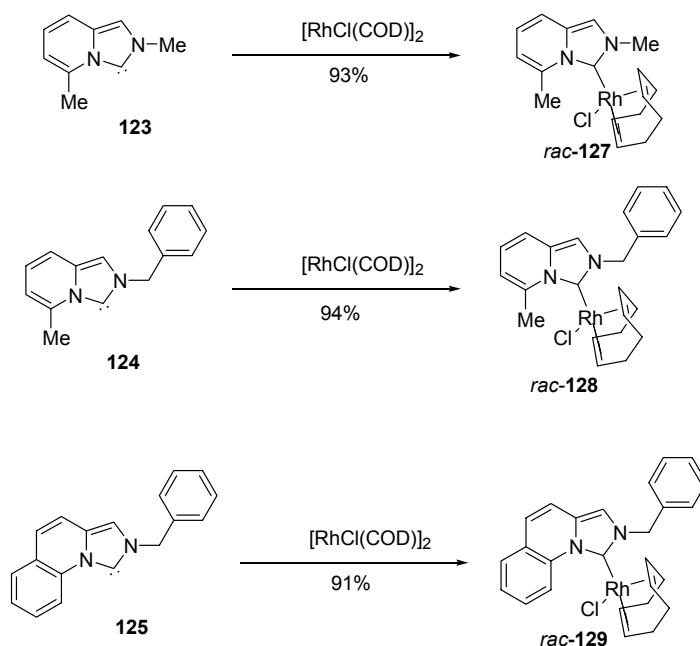


Esquema 64

En todos los casos en los que el carbeno libre pudo ser aislado se confirmó la estructura propuesta por la aparición de la señal del carbono carbénico en ^{13}C -RMN a δ 206-209 ppm, a valor de campo un poco más alto que el observado para los imidazol-2-ilidenos ($\delta \approx 215$ ppm).

III.6.1.3. Síntesis, estructura y comportamiento dinámico de complejos de Rh(I) de *N*-alquilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos

Por reacción directa de los carbenos libres **123-125** con $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ se prepararon los complejos *rac*-**127**, *rac*-**128** y *rac*-**129** de fórmula $\text{RhCl}(\text{ImPy})(\text{COD})$ (ImPy = Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno) (Esquema 65).

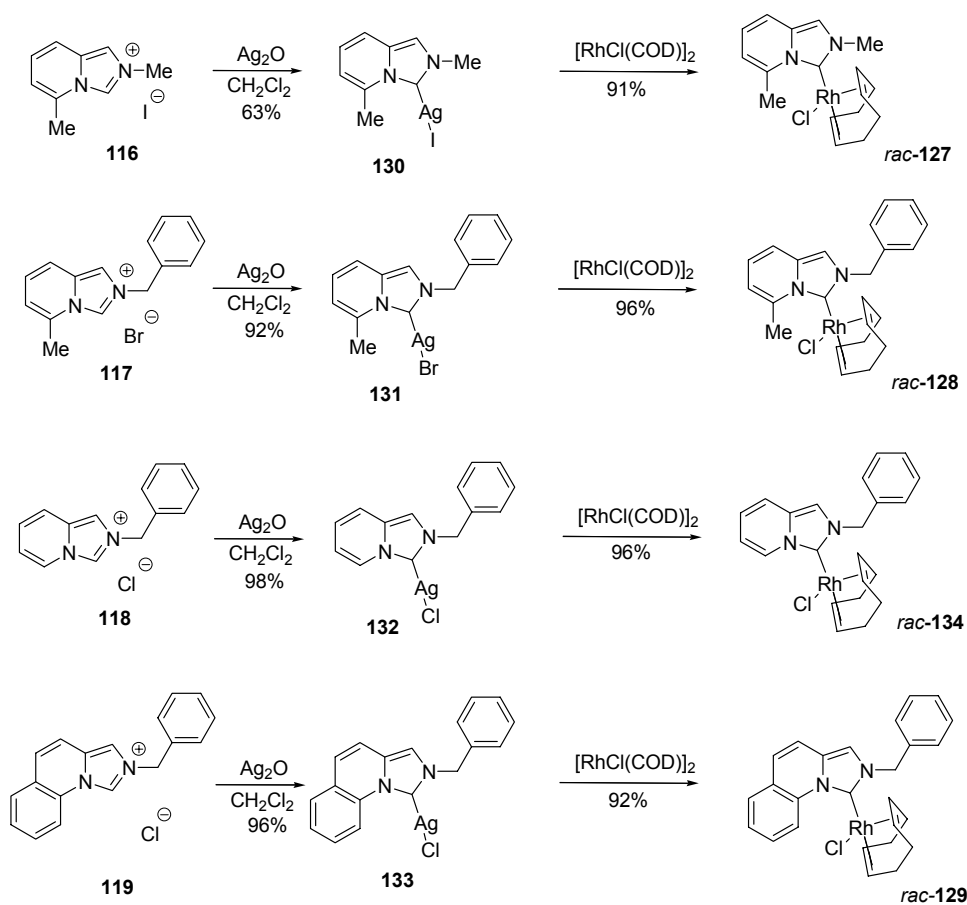


Esquema 65

Esta síntesis, aun siendo muy directa, conlleva el inconveniente de tener que pesar dentro de una cámara seca los carbenos libres **123-125** que son aceites muy viscosos.

Otra posible aproximación consiste en la transmetalación de los carbenos coordinados a plata (Esquema 66). Esta última metodología, aun presentando el inconveniente de un paso más de reacción, ya que requiere la preparación de los complejos carbeno-haluro de plata y posterior transmetalación, proporciona rendimientos

finales similares y tiene la ventaja de que se puede llevar a cabo sin las condiciones estrictas de sequedad y ausencia de oxígeno que requiere trabajar con carbenos libres.



Esquema 66

Al igual que ocurre en el caso de los complejos derivados de imidazol-2-ilidenos de estructura relacionada,¹³¹ los estudios de ^1H -RMN a temperatura variable indican una gran estabilidad configuracional de los complejos **127**, **128**, **129** y **134** debido a la rotación restringida en torno al enlace $\text{Rh-C}_{\text{carb}}$, incluso cuando el ligando carbénico no posee sustituyentes en posición 5, como en el caso de **134**.

¹³¹ A. R. Chianese, X. Li, M. C. Janzen, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2003**, 22, 1663.

En la Figura 54 se muestran las estructuras de rayos X de los complejos *rac*-**128** y *rac*-**129**.

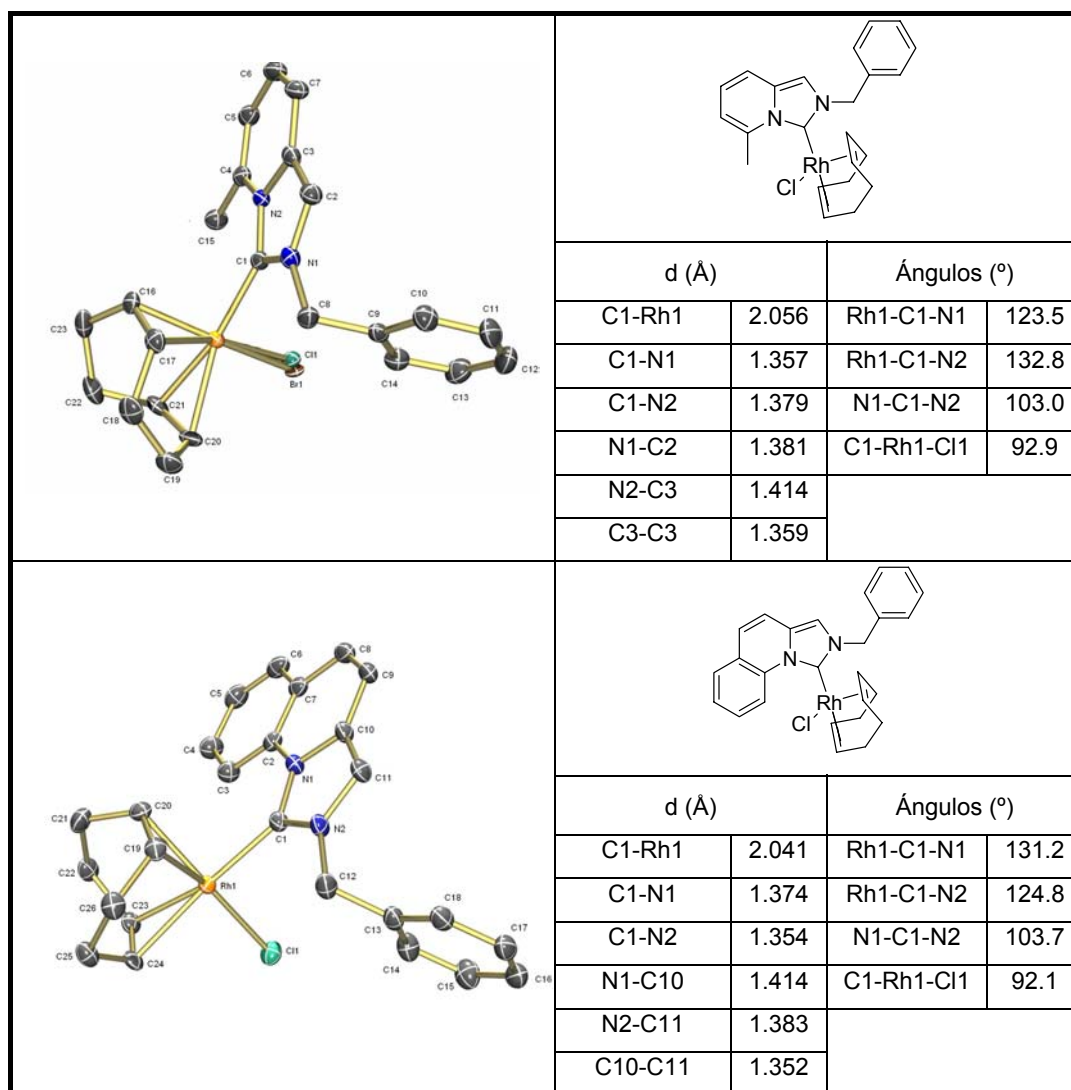
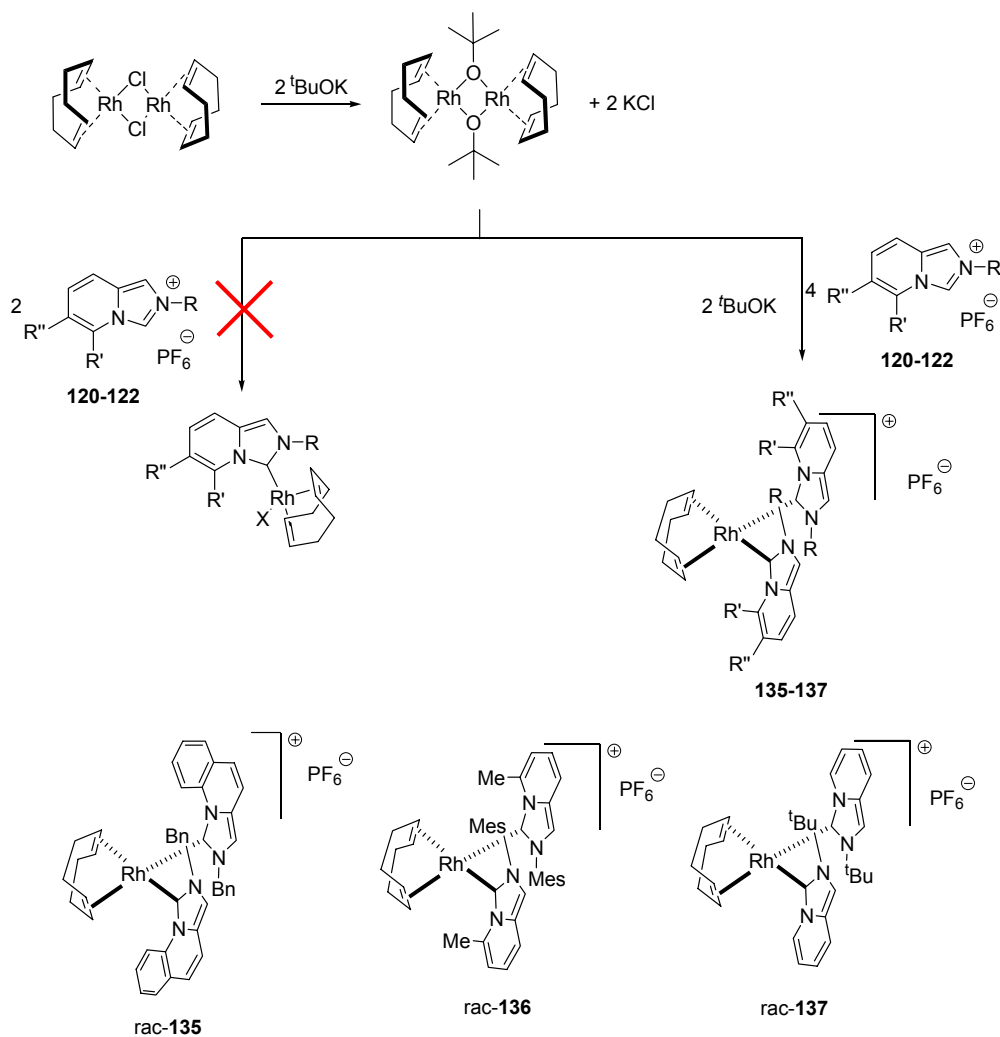


Figura 54. Diagrama ORTEP de *rac*-**128** y *rac*-**129**. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos.

Alternativamente, se intentaron preparar los complejos RhCl(ImPy)(COD) a partir de las sales de azolio por la metodología de Herrmann usando como reactivo [Rh(^tBuO)(COD)]₂ (Esquema 67).

Seguindo este procedimiento y utilizando las sales **120**, **121** y **122** cuyo contraión es PF_6^- y no un haluro, se obtuvieron como únicos productos los bis-carbenos *rac*-**135-137** de fórmula general $[\text{Rh}(\text{ImPy})_2(\text{COD})]\text{PF}_6$, en lugar de los complejos esperados, incluso cuando inicialmente la relación sal de imidazo[1,5-a]piridinio: $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ fue 2:1 en lugar de la estequiométricamente adecuada 4:1.¹³²



Esquema 67.

¹³² Existe sólo un precedente de formación de complejos de tipo $[\text{Rh}(\text{carb})_2(\text{COD})]\text{X}$ con carbenos C_2 -simétricos: W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772. Sin embargo, con ligandos carbénicos de tipo ImPy que no son C_2 -simétricos aparecen dos ejes quirales en los enlaces Rh-C

Los compuestos *rac*-**135**, *rac*-**136** y *rac*-**137**, cuyas estructuras de rayos X se muestran en las Figuras 55-57 se obtuvieron con rendimientos óptimos empleando la estequiometría adecuada [120-122]:[RhCl(COD)]₂ 4:1. Cabe destacar que en todos los casos sólo se obtuvieron los complejos que presentan una disposición antiparalela de los ligandos carbénicos, lo que confiere simetría C₂ a estos cationes. Los experimentos de ¹H-RMN del crudo de reacción permiten descartar la formación del isómero *meso* (ed > 98%).

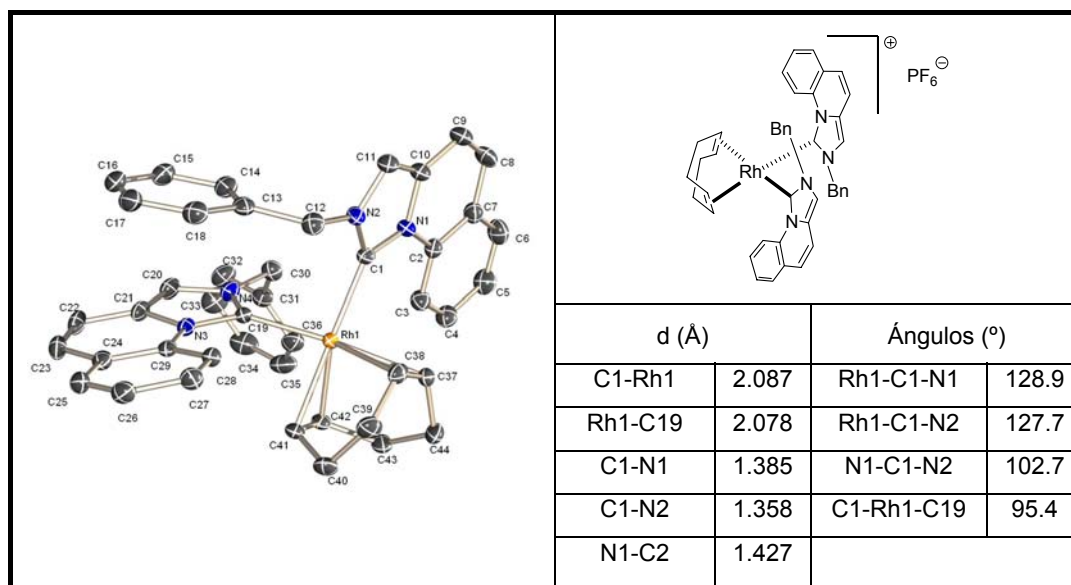


Figura 55: Diagrama ORTEP de *rac*-**135**

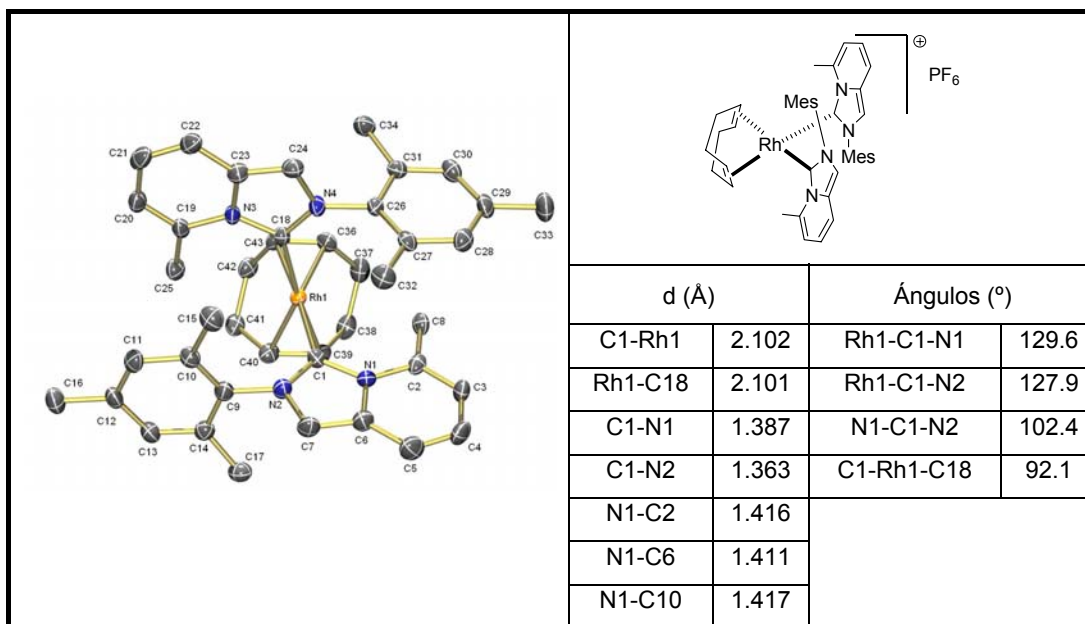


Figura 56: Diagrama ORTEP de *rac*-136.

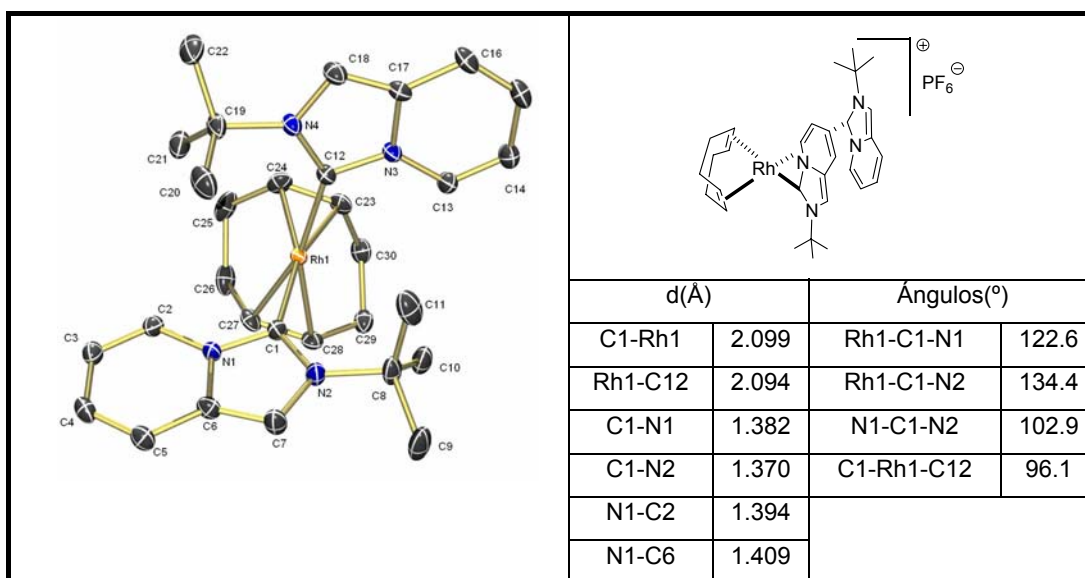


Figura 60: Diagrama ORTEP de *rac*-137.

La completa diastereoselectividad con la que se crean los dos ejes quirales de estas moléculas, correspondientes a los dos enlaces Rh-C_{carb}, permite considerar con optimismo la posibilidad de llevar a cabo una síntesis no racémica de estos compuestos mediante la introducción de un resto quiral enantiopuro sobre el N(2) de las sales de imidazo[1,5-a]piridinio precursoras (Figura 58) o mediante la utilización de complejos diméricos de Rh con dienos quirales. Esta aproximación se encuentra en vías de estudio en nuestro grupo.

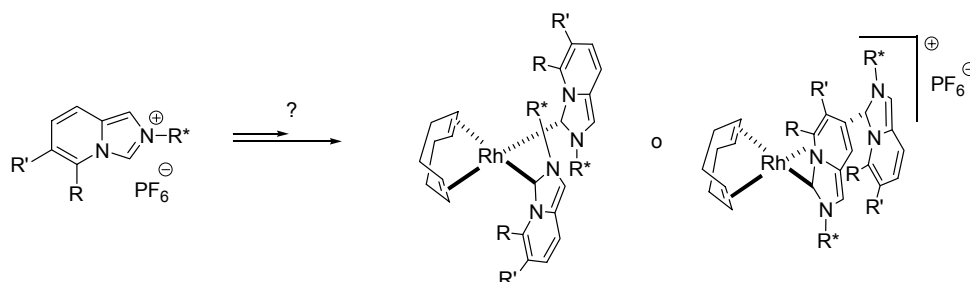
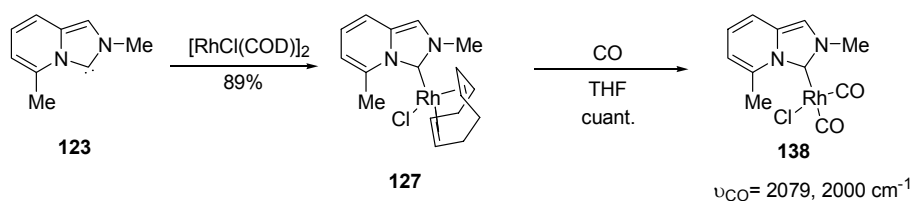


Figura 58

III.6.1.4. Evaluación de la capacidad donadora σ de los *N*-alquilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.

Una vez preparados los carbenos **123-126** se procedió a evaluar la capacidad donadora σ de esta nueva familia de ligandos. Para ello se hizo burbujear una corriente de CO a través de una disolución del complejo **127** en THF obteniéndose el compuesto **138** (Esquema 68).



Esquema 68

El espectro de IR de este compuesto indica que el carbeno **123** presenta un comportamiento en cuanto capacidad de donación electrónica intermedio entre los imidazolin-2-ilidenos y los imidazol-2-ilidenos estudiados (Figura 59).

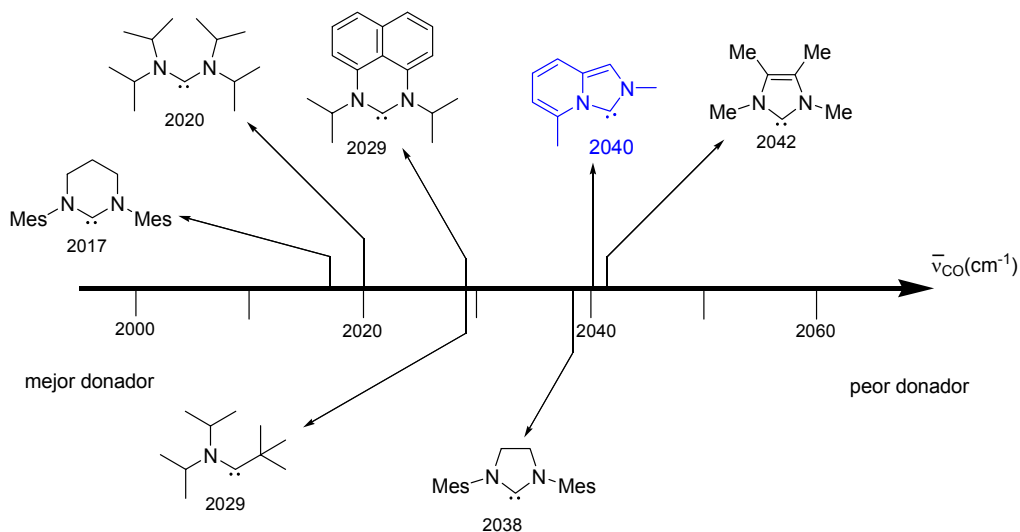


Figura 59

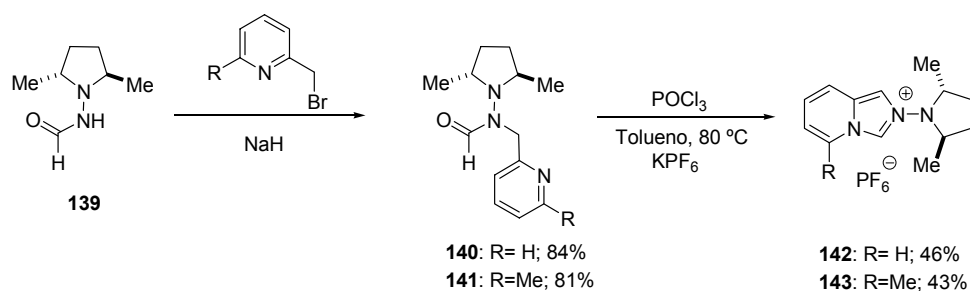
III.6.2. *N*-Dialquilamino imidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno

Al igual que en el caso de los carbenos *N*-heterocíclicos derivados de imidazol, dihidroimidazol y triazol previamente descritos, en este caso se ha estudiado el efecto que la introducción de un grupo dialquilamino en el N(2) de estos carbenos sobre las propiedades electrónicas del nuevo carbeno en comparación con los carbenos de estructura relacionada pero N(2)-alquil/aril sustituidos

III.6.2.1. Síntesis de las sales de *N*-dialquilaminoimidazo[1,5-a]piridinio

Para la síntesis de las sales de *N*-dialquilamino-imidazo[1,5-a]piridinio precursoras se optó por modificar la síntesis directa desarrollada previamente para las sales *N*-alquil/aril sustituidas a partir de formamidas (Apartado III.6.1.1). En este caso, la síntesis se llevó a cabo a partir de la fomilhidracina quiral **139** que se sometió al mismo

procedimiento de alquilación con 2-halometilpiridinas (Esquema 69). La posterior ciclación con POCl_3 originó también en este caso las sales deseadas **142-143**.



Esquema 69

En la Figura 60 se recoge la estructura de rayos X de la sal de azolio **142**.

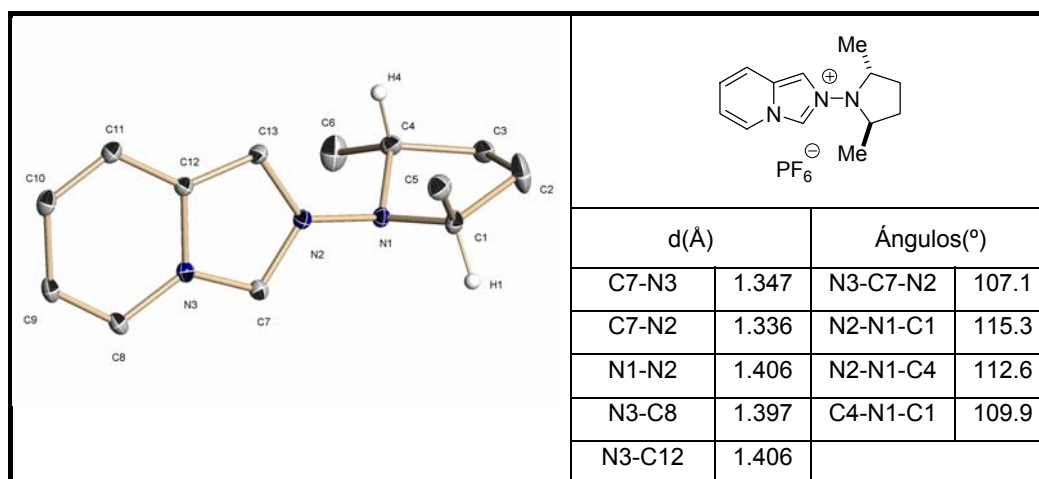
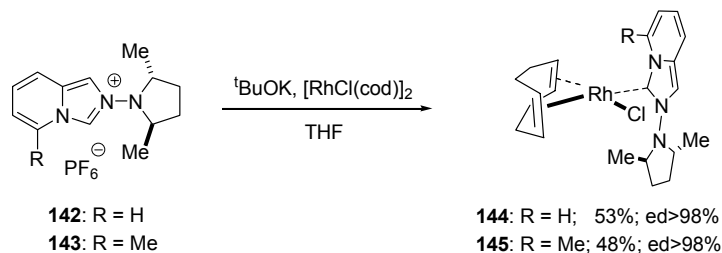


Figura 60: Diagrama ORTEP de de **142**.

III.6.2.2. Síntesis, estructura y comportamiento dinámico de complejos de Rh(I) de los *N*-dialquilamino imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.

Los complejos **144** y **145** se prepararon por tratamiento de las sales **142** y **143** con $[\text{Rh}(\text{tBuO})(\text{COD})]_2$ (Esquema 70).



Esquema 70

En la Figura 61 se recoge el diagrama de rayos X del complejo **144**.

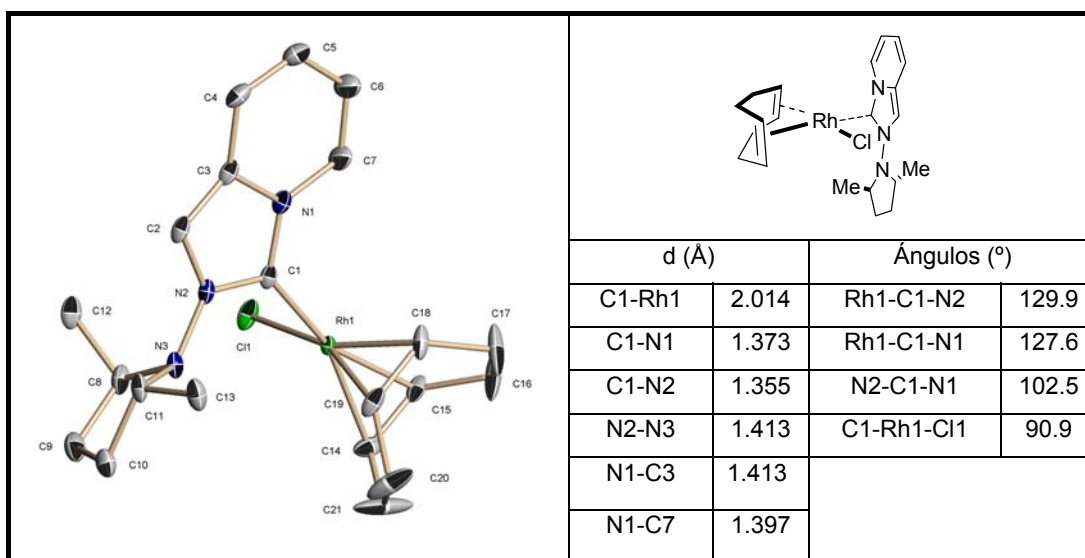


Figura 61. Diagrama ORTEP de **144**.

Hay que hacer notar que en este caso, incluso partiendo del hexafluorofosfato, y a diferencia de lo que ocurre en el caso de los *N*-alquil/arilimidazo[1,5-a]piridin-2-ilidenos, no se observa la formación de los complejos de tipo $[\text{Rh}(\text{ImPy})_2(\text{COD})]\text{PF}_6$, incluso cuando se emplea la proporción de sal de imidazo[1,5-a]piridinio: $[\text{Rh}(\text{O}^t\text{Bu})(\text{COD})]$ 4:1. Este comportamiento diferencial puede ser racionalizado en base al mayor impedimento

estérico del grupo (2*R*,5*R*)-2,5-dimetilaminopirrolidin frente los sustituyentes bencilo, mesitilo y *terc*-butilo empleados previamente.

En la Figura 62, en la que se reflejan las estructuras obtenidas a partir de los diagramas de rayos X de **136** y **144**, se aprecia como en el complejo **144** el grupo dimetilpirrolidin presenta impedimento estérico a la inclusión de un posible segundo ligando carbénico. Este efecto no parece estar presente en el caso de los carbenos *N*-alquil/aril sustituidos para el caso del bis-carbeno **136**, en el que los dos sustituyentes mesitilo pueden disponerse sin interferencia estérica desfavorable.

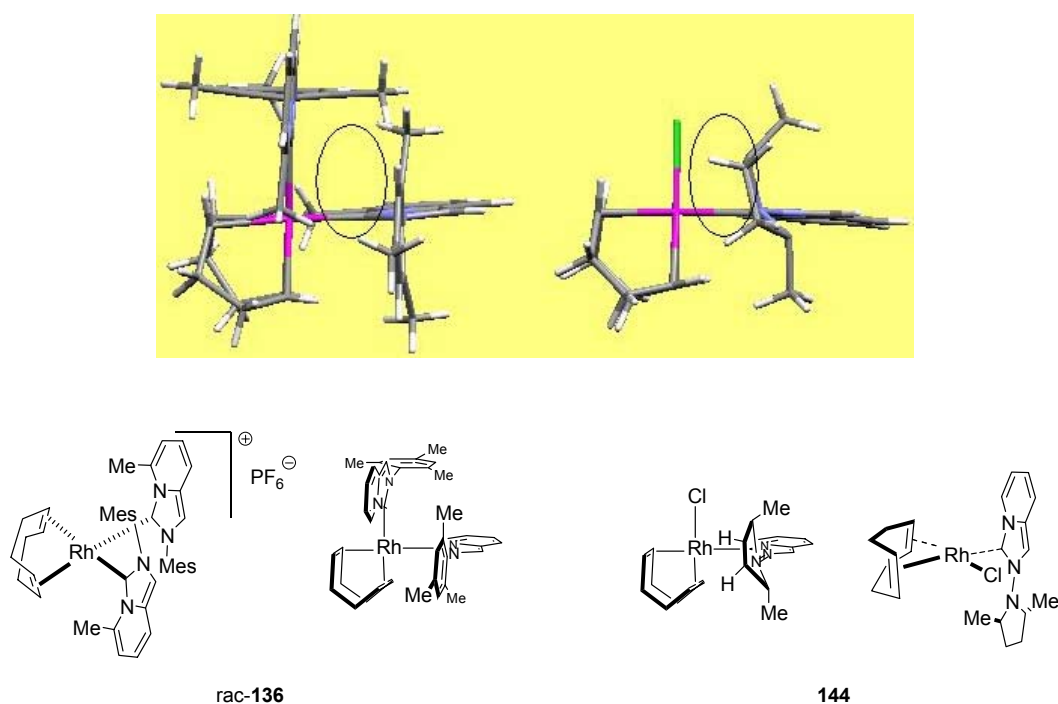
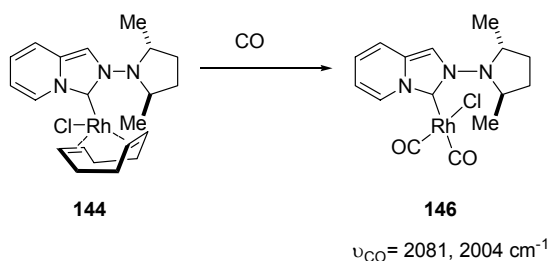


Figura 62

Es importante hacer notar la total diastereoselección en la formación del enlace Rh-C_{carb} en **144** y **145**, no apreciándose por espectroscopía de ¹H-RMN del crudo de reacción ninguna señal que pudiera ser asignable al otro diastereoisómero posible (ed > 98%).

III.6.2.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los *N*-dialquilaminoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos

Para evaluar también en este caso el efecto de los sustituyentes dialquilamino sobre la capacidad donadora de los ligandos carbénicos sintetizados se hizo pasar una corriente de CO a través de una disolución del complejo **144** en THF (Esquema 71). De esta forma se obtuvo el complejo **146** cuyos valores de frecuencias ν_{CO} en IR son de 2081, 2004 cm^{-1} . Estos valores indican que en los imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos los grupos dialquilamino en posición 2 apenas modifican, o en todo caso reducen levemente la capacidad donadora de los carbenos resultantes en comparación con los carbenos análogos 2-alkil/aril sustituidos (Apartado III.6.1.4.).



Esquema 71

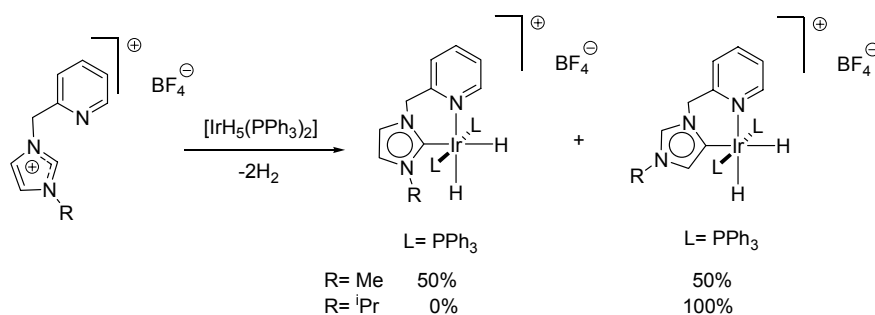
El efecto que produce el grupo dialquilamino en estos compuestos y los observados en las restantes familias de carbenos sintetizados son contrapuestos, lo que puede parecer en principio incongruente. Sin embargo, las restricciones al giro en el enlace N-N debido a factores estéricos, que se deducen del estudio de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , representan una propiedad que diferencia a los *N*-dialquilaminoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos del resto de carbenos estudiados. Si se considera que la donación π del resto dialquilamino requiere de conformaciones próximas a la planaridad, en las que por otra parte las interacciones estéricas resultan máximas, resulta lógico correlacionar la falta de libre giro en el enlace N-N, con el efecto observado.

III.6.3. Reactividad de las sales de imidazo[1,5-a]piridinio protegidas en la posición C-3.

Como ya se ha indicado (Apartado III.2.2.4.1.), las rutas sintéticas frecuentes para la síntesis de complejos de Pd, Rh y Ru con carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos a partir de las sales de imidazolio (transmetalación desde los correspondientes carbenos de plata o desprotonación de las sales de imidazolio en presencia de precursores metálicos) conducen normalmente a complejos en los que el carbeno *N*-heterocíclico se encuentra metalado en la posición C(2). Hasta hace muy poco la unión del metal por las posiciones C-4(5) en estos carbenos no se había considerado como una alternativa considerable debido a que los carbenos libres, intermedios frecuentes en estas síntesis, siempre presentan una estructura en la que el centro carbénico se encuentra en la posición C(2), fenómeno que se justifica como consecuencia de la estabilización que los nitrógenos adyacentes deben ejercer tanto en el carbeno libre como en los correspondientes carbenos coordinados a metales.

Sin embargo en determinados intentos de síntesis de un complejo de Iridio(III) con ligandos de tipo 1-(2'-piridinmetil)-imidazol-2-ilideno por metalación de la sal de imidazolio con $[\text{IrH}_5(\text{PPh}_3)]_2$ se observó la formación de un complejo metálico en el que el anillo de imidazolilideno se unía al metal en la posición C(5) en lugar de la C(2) usual (Esquema 72). La formación de estos compuestos se encontraba especialmente favorecida a partir de sustratos con grupos voluminosos sobre el *N*-1 del anillo del imidazol. Así, para $\text{R} = \text{}^i\text{Pr}$ se observó la formación exclusiva del producto anormal, mientras que para $\text{R} = \text{Me}$ se obtuvo una mezcla ~1:1 de ambos productos.¹³³

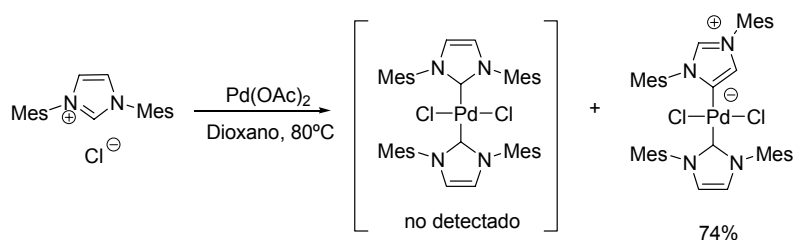
¹³³ S. Gründemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10473.

**Esquema 72**

También se determinó que la naturaleza del contraión tenía un marcado efecto en la selectividad de la unión a C(5) frente a la C(2). Así, mientras que el tetrafenilborato de imidazolio dio la mezcla ~1:1 ya comentada, el correspondiente bromuro originó sólo el carbeno C(2) y con el hexafluoroantimonato se obtuvo esencialmente la forma C(4)/(5). Este efecto se explicó considerando la estabilización del carbeno C(4)/(5) por formación de un enlace de hidrógeno entre el C(2)H y el contraión, con formación de pares iónicos íntimos en disolventes como el CH₂Cl₂ o THF. Por otra parte, no se observó interconversión entre el complejo metal-carbeno en posición C(4)/(5) y el complejo con el carbeno unido por la posición C(2) en condiciones térmicas o mediadas por ácido. Esto parece indicar que la formación de estos complejos es irreversible. Los estudios detallados de este sistema por métodos experimentales y teóricos parecen confirmar que el carbeno *N*-heterocíclico C(4)/(5) metalado es el producto cinético de la metalación directa asistida por interacciones secundarias del hidrógeno en C(2) y el contraión de la sal de imidazolio.

A pesar de que la formación de los carbenos metalados en C(4)/(5) contrasta con los cálculos teóricos y también con estudios previos de activación del enlace C-H en sistemas de imidazolio para los que siempre se han predicho u observado carbenos en posición C-2, el precedente anteriormente comentado no es único. Existen otros ejemplos de sistemas en los que los intentos de coordinar sales de imidazolio muy congestionadas

estéricamente a metales como el Pd, conllevan la coordinación a través de las posiciones 4 o 5, normalmente mucho menos impedidas (Esquema 73).¹³⁴



Esquema 73

Por otra parte, junto con los ejemplos comentados correspondientes a la formación de este tipo de unión en reacciones llevadas a cabo a partir de las sales de imidazolio, se han descrito recientemente fenómenos similares en reacciones a partir del correspondiente carbeno libre (Figura 63).¹³⁵

Los complejos con carbenos *N*-heterocíclicos metalados en la posición C(5) podrían potencialmente constituir una variante de utilidad de los usuales C(2) con diferencias en sus propiedades estéricas y electrónicas. La presencia de un átomo de nitrógeno fácilmente funcionalizable distante del centro metálico podría ofrecer, por otra parte, nuevas posibilidades para el diseño de ligandos multidentados o ligandos carbénicos ligados a polímeros. Por ello, tras estos experimentos en los que estos complejos se aislaron de forma fortuita, se han descrito nuevas experiencias encaminadas a la síntesis dirigida de los mismos.

¹³⁴ Ejemplos de carbenos coordinados por la posición 4 (5) se pueden encontrar en: a) S. Gründemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R.H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2001**, 2274. b) S. Gründemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R.H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10473. c) H. Lebel, M. Janes, A. B. Charette, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5046.

¹³⁵ a) X. Hu, I. Castro, K. Meyer *Organometallics* **2003**, *22*, 3016; b) A. A. Danopoulos, N. Tsoureas, J. A. Wright, M. E. Light *Organometallics* **2004**, *23*, 166.

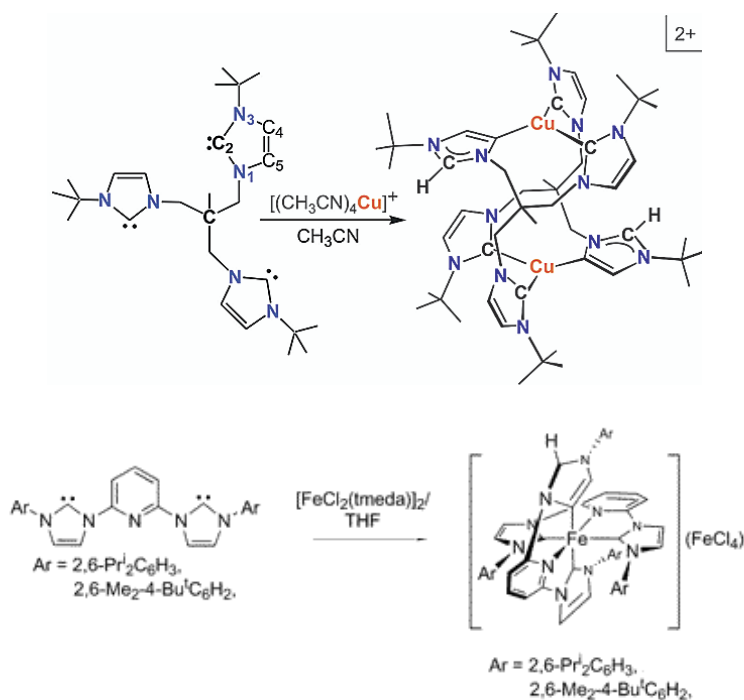
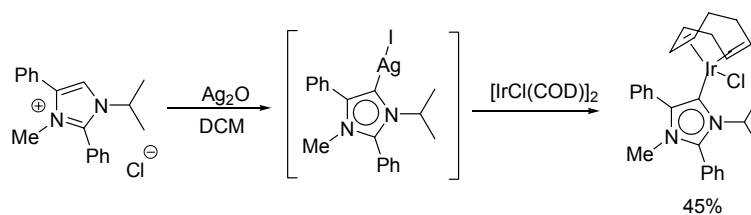


Figura 63

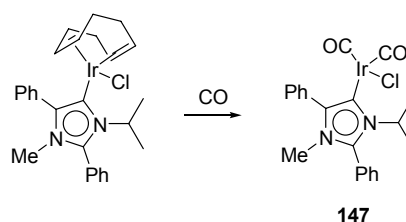
Los casos anteriormente comentados corresponden a síntesis a partir de sales de imidazolio no bloqueadas en la posición C(2). Sin embargo, el bloqueo de esta posición con un sustituyente adecuado solo permite la unión en C(5), siendo la protección con grupos fenilos la que se ha mostrado más eficaz.¹³⁶ Bajo esta hipótesis de trabajo se han sintetizado complejos de Ir(I) con enlaces de este tipo por transmetalación *vía* carbenos coordinados a plata utilizando el grupo Ph como protector de la posición C(2) (Esquema 74).¹³⁷

¹³⁶ La protección de la posición 2 con un grupo metilo o bencilo no es adecuada para obtener los complejos metálicos derivados de "carbenos anormales". A. R. Chianese, B. M. Zeglis, R.H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2004**, 2176.

¹³⁷ A. R. Chianese, A. Kovacevic, B. M. Zeglis, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2004**, 23, 2461.

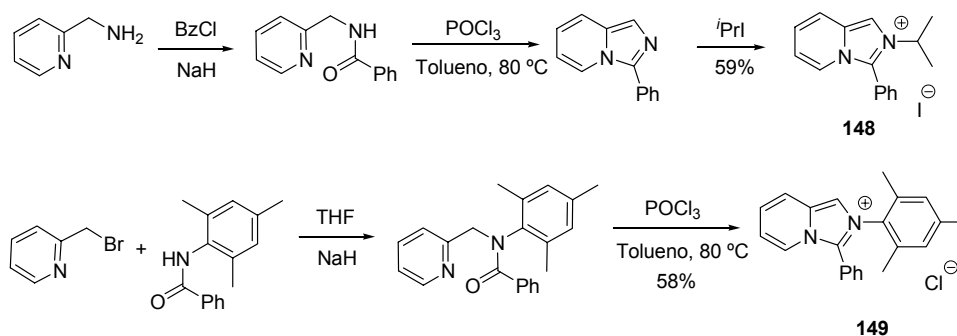
**Esquema 74**

Hay que destacar que mediante estudios de IR del complejo dicarbonílico derivado **147** se ha podido evaluar la capacidad donadora σ de estos carbenos, que supera a la de los correspondientes carbenos de estructura relacionada metalados en C(2).¹³⁸

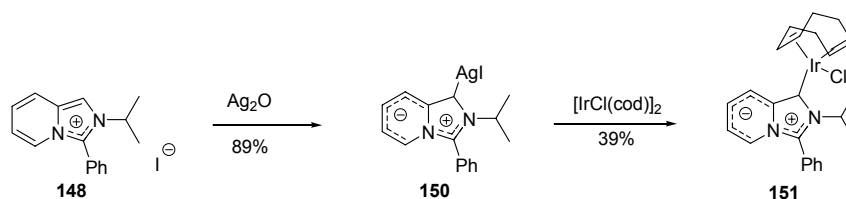
**Esquema 75**

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos fijamos nuestra atención en las sales de imidazo[1,5-a]piridinio sintetizadas en el Apartado III.6.2. que, teniendo protegida la posición C(3), podrían ser sustratos adecuados para la síntesis de complejos metalados en C(1). Para ello llevamos a cabo la síntesis de las sales C(3)-fenil protegidas **148** y **149** según el procedimiento sintético que se describe en el Esquema 76.

¹³⁸ A. R. Chianese, A. Kovacevic, B. M. Zeglis, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2004**, 23, 2461.

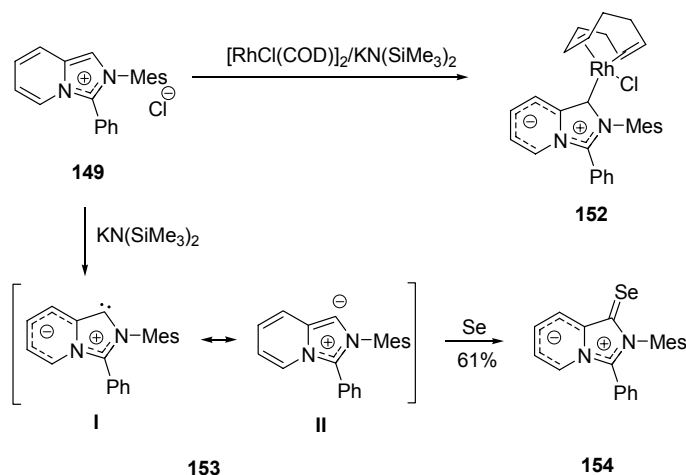
**Esquema 76**

La reactividad de estas sales resultó ser muy similar a las análogas no protegidas en C(3) **116-122**. Así la reacción del compuesto **148** con Ag₂O, originó el complejo coordinado a plata en C(1) **150** con un 89% de rendimiento (Esquema 77). La transmetalación con [RhCl(COD)]₂ no originó el complejo de Rh(I) esperado. Sin embargo, el correspondiente complejo de Ir(I) **151** se obtuvo con un 38% de rendimiento por reacción con [IrCl(COD)]₂.

**Esquema 77**

Por otra parte, la sal **149** reaccionó con [RhCl(COD)]₂ en las condiciones de Herrmann para dar el complejo **152** con un 39% de rendimiento (Esquema 78). Adicionalmente, el carbeno “anormal” **153** fue atrapado por reacción con selenio, obteniéndose el compuesto **154** con un 61% de rendimiento.¹³⁹ Hay que destacar que este es el primer carbeno “anormal” que ha sido capturado de esta forma.

¹³⁹ R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 344.



Esquema 78

Los complejos obtenidos tras la unión en la posición C(1) del carbeno *N*-heterocíclico **153** no se pueden representar sin separación de cargas y por tanto deben considerarse formas mesoiónicas.¹⁴⁰ El mismo carbeno libre **153** puede representarse mediante una serie de formas resonantes clasificables en dos tipos: formas resonantes claramente carbénicas (tipo I) y formas que corresponden a un anión de tipo vinilo (tipo II). En el Esquema 78 se representan las estructuras resonantes que se pueden considerar para el compuesto **153** de acuerdo con lo anteriormente comentado. Estas representaciones sugieren para este caso una especial estabilización de la forma resonante de tipo carbénico I por la posibilidad de deslocalizar la carga negativa en el anillo aromático fusionado. La comparación de los datos estructurales del complejo **152** obtenidos a partir del diagrama de rayos X (Figura 64) con los del complejo **129** (Apartado II.6.1.3.) apoya esta hipótesis.

¹⁴⁰ Definiciones de formas mesoiónicas:

Potts 1978: "El término mesoiónico debe restringirse a heterociclos de cinco miembros que no pueden ser representados de forma satisfactoria por estructuras covalentes normales, quedando mejor representados como un híbrido de todas las formas cargadas posibles. Esto implica la presencia de un cierto grado de carácter aromático $4n+2$ electrones π en el sistema cíclico". K. T. Potts *Lect. Heterocycl. Chem.* **1978**, 4, 53.

Miller y Simas 1996: "Compuestos mesoiónicos son betáinas heterocíclicas planas de cinco miembros con al menos una cadena lateral cuyo átomo α está también en el anillo plano y que presentan momentos dipolares del orden de 5D. Además los electrones están deslocalizados en dos regiones separadas por enlaces esencialmente simples." J. Miller, M. B. Oliveira, A. B. Pereira, S. E. Galembeck, G. L. C. Moura, A. M. Simas, *Phosphorus Sulphur Silicon Relat. Elem.* **1996**, 108, 75.

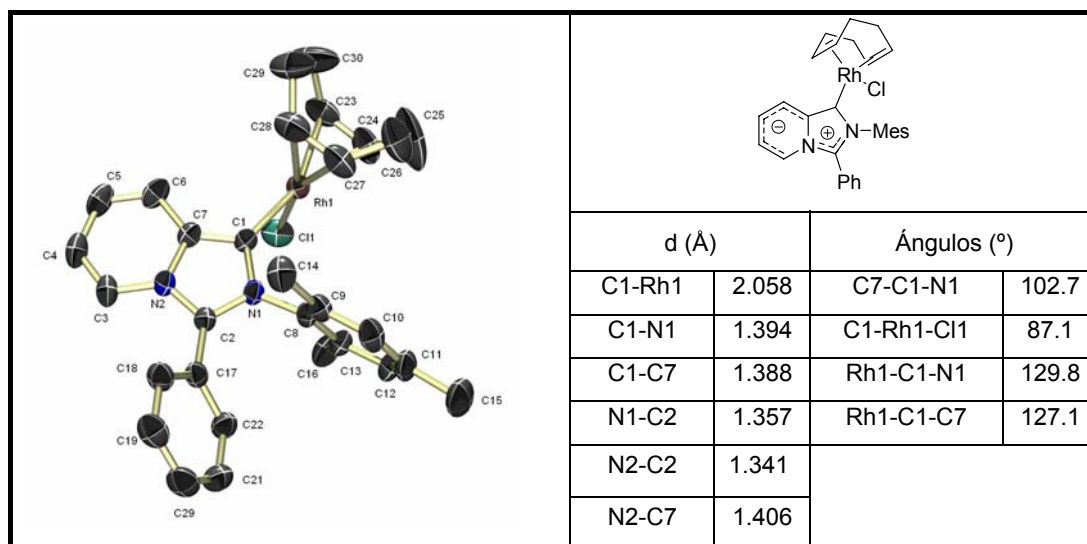


Figura 64. Diagrama ORTEP de **152**.

Así en el complejo **152** se observó una distancia C-Rh típica. Sin embargo, la distancia C(1)-C(7) (1.39 Å) es significativamente superior que la que presentan **129** y **130** (~1.36 Å), como corresponde un mayor carácter de enlace simple entre ambos átomos en este caso, lo que es indicativo de una mayor participación de las formas mesoiónicas de tipo I (Figura 65). Además, el análisis comparativo de las distancias de enlace en el anillo de piridina fusionado de los compuestos **129** y **152** (Figura 65) indica que en el segundo de ellos la deslocalización de los dobles enlaces es muy superior, hecho que también es consistente con la propuesta efectuada.

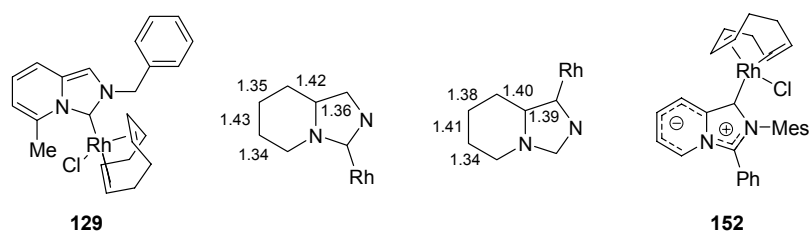
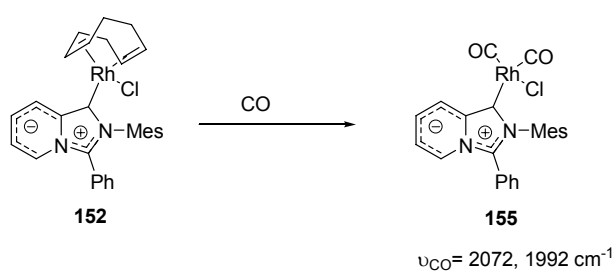


Figura 65. Distancias en Å

Por extensión, este análisis sugiere que las estructuras de los compuestos **150**, **151** y **154** están adecuadamente representadas con las fórmulas empleadas en los Esquemas 77 y 78.

III.6.3.1. Evaluación de la capacidad donadora σ de los imidazo[1,5-a]piridin-1-ilidenos.

Por último, procedimos a evaluar la capacidad donadora de los carbenos “anormales” mediante el estudio del espectro de IR del complejo **155**, obtenido a partir de **152** (Esquema 79).



Esquema 79

La comparación de los datos obtenidos con los descritos en la bibliografía y los comentados a lo largo de esta memoria indican que, los imidazo[1,5-a]piridin-1-ilidenos sintetizados son excelentes donadores, superando a sus isómeros de posición, los imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos (Figura 66).

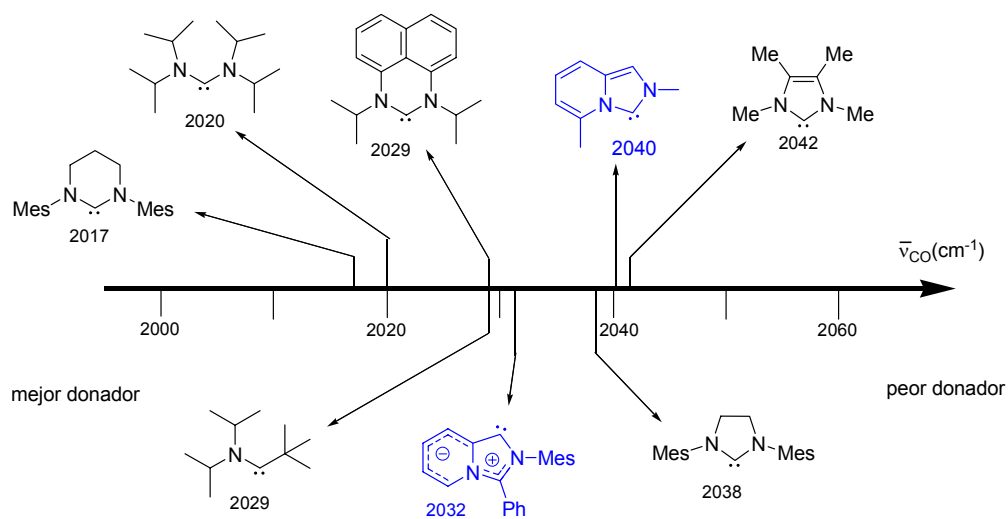


Figura 66: Comparativa de la capacidad donadora σ de los imidazo[1,5-a]piridin-1-ilidenos.

III.6.4. Conclusiones

1. Se ha desarrollado una metodología general que permite la síntesis de sales de imidazo[1,5-a]piridinio con una enorme variedad de sustituciones en prácticamente todas las posiciones del esqueleto heterocíclico.

2. Se han preparado y aislado los imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos por desprotonación de las sales correspondientes con bases fuertes. Además se ha medido la capacidad donadora σ de estos carbenos y se han estudiado algunos de los complejos que forman con Rh(I).

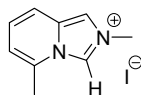
3. Utilizando la metodología general descrita se han preparado las sales y algunos complejos de Rh(I) de los 2-(dialquilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos y se ha estudiado la influencia de estos sustituyentes en las propiedades electrónicas del carbeno resultante.

4. Se han descrito condiciones para la obtención de bis-carbenos catiónicos de Rh(I), en cuya formación se generan simultáneamente dos ejes quirales configuracionalmente estables. En todos los casos se forman exclusivamente complejos C_2 -simétricos, no detectándose traza alguna de los isómeros *meso*.

5. Por último se han preparado sales de imidazo[1,5-a]piridinio sustituidas en posición 3 que permiten la desprotonación en la posición 1. Se obtienen así complejos metálicos de los imidazo[1,5-a]piridin-1-ilidenos. Estos ligandos carbénicos han resultado ser mejores donadores σ que sus análogos 3-ilidenos.

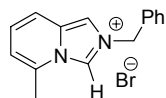
III.6.5. Parte experimental.

III.6.5.1. Yoduro de 2,5-dimetil imidazo[1,5-a]piridinio (116)



A una disolución de 5-metilimidazo[1,5-a]piridina (600 mg, 4.6 mmol) en THF seco (2 mL) se añade MeI (3.2 g, 23 mmol) y la mezcla se agita durante 24 h a 40 °C. El precipitado amarillo obtenido se filtra, se lava con éter seco (3x5 mL) y se seca a vacío para proporcionar el compuesto **116** (1.22 g, 97%) en forma de un polvo muy higroscópico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.57 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 133.6, 130.7, 126.1, 126.0, 117.1, 116.2, 115.2, 38.7, 19.7. Anal. Calcd. para C₉H₁₁N₂I: C, 39.44; H, 4.04; N, 10.22. Encontrado: C, 39.49; H, 4.12; N, 10.19.

III.6.5.2. Bromuro de 2-bencil-5-metilimidazo[1,5-a]piridinio (117)



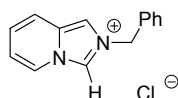
A una disolución de 5-metilimidazo[1,5-a]piridina (1 g, 7.6 mmol) en THF seco (5 mL) se añade BnBr (5.2 g, 30.3 mmol) y la mezcla se agita durante 12 h a 60 °C. Se obtiene un sólido blanco muy higroscópico que se filtra, se lava con éter seco (3x5 mL) y se seca a vacío para proporcionar **117** (2.16 g, 94%). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 11.24 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.80 (s, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 135.6, 130.4, 129.5, 129.4, 129.0, 128.4, 125.7,

125.4, 116.4, 115.8, 113.0, 54.1, 18.9; Anal. Calcd. para $C_{15}H_{15}N_2Br$: C, 59.42; H, 4.99; N, 9.24. Encontrado: C, 59.19; H, 4.68; N, 8.98.

III.6.5.3. Procedimiento general para la síntesis directa de sales de imidazo[1,5-a]piridinio.

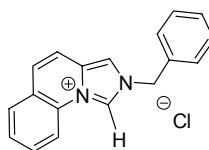
A una disolución de las amidas correspondientes (4 mmol) en tolueno (10 mL) se añade $POCl_3$ (410 μ L, 4.4 mmol) y la mezcla se agita a 80 °C durante una noche. Posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH 95:5→90:10) obteniéndose las sales deseadas como cloruros. Los hexafluorofosfatos correspondientes se obtuvieron por adición de una disolución saturada de KPF_6 (736 mg, 4 mmol) en agua a disoluciones de los crudos de los cloruros en la mínima cantidad de agua. Los precipitados blancos formados fueron filtrados y lavados con Et_2O .

III.6.5.3.1. Cloruro de 2-bencilimidazo[1,5-a]piridinio (118)



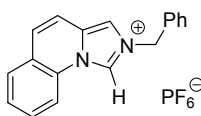
A partir de *N*-bencil-*N*-(2-piridinmetil)formamida (904 mg, 4 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. se obtiene **118** como un sólido blanco muy higroscópico (488 mg, 50%). 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 5H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 129.5, 129.4, 128.9, 125.1, 125.0, 124.0, 118.2, 118.0, 113.3, 54.1. Anal. Calcd. para $C_{14}H_{13}ClN_2$: C, 68.71; H, 5.35; N, 11.45. Encontrado: C, 68.45; H, 5.67; N, 11.67.

III.6.5.3.2. Cloruro de 2-bencilimidazo[1,5-a]quinolinio (119)

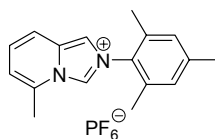


A partir de *N*-bencil-*N*-(2-quinolinmetil)formamida (1104 mg, 4 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. se obtiene **119** como un sólido blanco muy higroscópico (694 mg, 59%). ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 10.45 (s, 1H), 8.26-8.42 (m, 1H), 8.02-8.15 (m, 1H), 7.35-7.95 (m, 10H), 5.75 (sa, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 134.0, 130.5, 129.8, 129.4, 129.3, 128.8, 127.1, 124.8, 116.4, 115.3, 114.7, 54.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$: C, 73.34; H, 5.13; N, 9.50. Encontrado: C, 72.94; H, 4.86; N 9.23.

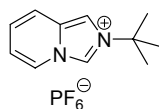
III.6.5.3.3. Hexafluorofosfato de 2-bencilimidazo[1,5-a]quinolinio (120)



A partir de *N*-bencil-*N*-(2-quinolinmetil)formamida (1104 mg, 4 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. se obtiene **120** como un sólido blanco (937 mg, 58%). P.f. 144-146 °C. ^1H -RMN (300 MHz, acetona- d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.95-7.56 (m, 6H), 7.43 (sa, 3H), 5.89 (s, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 134.9, 131.3, 130.7, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 129.7, 128.4, 127.8, 125.5, 117.3, 116.3, 115.9, 55.0. Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_6\text{P}$: C, 53.47; H, 3.74; N, 6.93. Encontrado: C, 59.19; H, 4.68; N, 8.98.

III.6.5.3.4. Hexafluorofosfato de 2-mesitil-5-metilimidazo[1,5-a]piridinio (121)

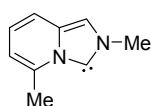
A partir de *N*-mesitil-*N*-[(5-metilquinolin)-2-metil]formamida (1020 mg, 4 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. se obtiene **121** como un sólido blanco (823 mg, 52 %). P.f. 218-219 °C. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 9.80 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (s, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, acetona-d₆): δ 142.1, 135.5, 134.8, 132.6, 132.3, 130.3, 126.9, 126.0, 117.9, 117.1, 116.1, 21.0, 17.9, 17.2. Anal. Calcd. para C₁₇H₁₉N₂F₆P: C, 51.52; H, 4.83; N, 7.07. Encontrado: C, 51.43; H, 4.38; N, 7.01.

III.6.5.3.5. Hexafluorofosfato de 2-^tbutilimidazo[1,5-a]piridinio (122)

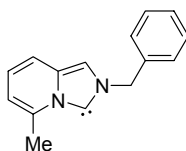
A partir de *N*-^tbutil-*N*-(2-piridinmetil)formamida (960 mg, 4 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. se obtiene **122** como un sólido blanco (614 mg, 48%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.87 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, acetona-d₆): δ 131.1, 125.7, 125.5, 124.9, 119.1, 118.6, 112.1, 62.3, 29.9. Anal. Calcd. para C₁₁H₁₅N₂F₆P: C, 41.26; H 4.72; N 8.75. Encontrado: C, 41.31; H 4.28; N 8.50.

III.6.5.4. Procedimiento general para la preparación de los carbenos libres 123-126

Dentro de una cámara seca se introduce en un tubo de Schlenk la sal de imidazo[1,5-a]piridina correspondiente (1 mmol), NaH (29 mg 1.1 mmol) y una cantidad catalítica de KO^tBu. Se saca el tubo de la cámara seca, se añade THF seco (5 mL) y se agita la disolución rosácea durante dos horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo elimina el disolvente a presión reducida y se añade tolueno seco (10 mL). La suspensión se filtra a través de celita previamente secada en un horno y el filtrado se concentra para obtener los carbenos libres.

III.6.5.4.1. 2,5-Dimetilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno (123)

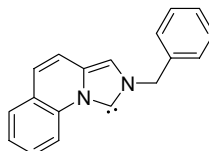
A partir de **116** (274 mg, 1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.4. se obtiene **123** como un aceite rosáceo (130 mg, 89%). ¹H-RMN (500 MHz, C₆D₆): δ 6.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). ¹³C-RMN (125 MHz, C₆D₆): δ 206.9, 139.6, 131.5, 121.1, 114.5, 110.1, 108.9, 38.4, 19.8.

III.6.5.4.2. 2-Bencil-5-metilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno (124)

A partir de **117** (303 mg, 1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.4. se obtiene **124** como un aceite amarillo (186 mg, 84%). ¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 7.16-6.98 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.31 (dd, *J*

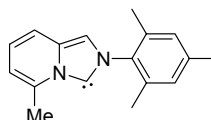
= 9.0, 6.6 Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6): δ 206.2, 139.7, 138.4, 131.8, 128.4, 127.8, 127.4, 121.2, 114.8, 109.3, 109.1, 55.9, 19.8.

III.6.5.4.3. 2-Bencilimidazo[1,5-a]quinolin-3-ilideno (125)



A partir de **120** (404 mg, 1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.4. se obtiene **125** como un aceite transparente (224 mg, 87%). ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6): δ 9.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.25 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6): δ 208.7, 138.3, 137.3, 136.5, 129.7, 128.8, 128.5, 127.5, 124.7, 123.8, 122.9, 117.6, 115.7, 111.7, 55.8.

III.6.5.4.4. 2-Mesitil-5-metilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno (126)

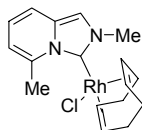


A partir de **121** (396 mg, 1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.4. se obtiene **126** como un sólido blanco (227 mg, 91%). ^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6): δ 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.35 (dd, $J = 9.3$, 6.6 Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6): δ 206.9, 140.0, 139.0, 137.2, 134.7, 131.2, 128.7, 121.4, 115.0, 111.1, 109.5, 20.6, 19.7, 17.4.

III.6.5.5. Procedimiento general para la preparación de los complejos RhCl(COD)carbeno 127-129 a partir de los carbenos libres.

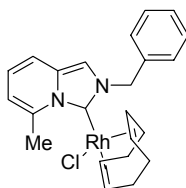
A una disolución del carbeno libre deseado en tolueno (0.45 mmol), preparada como se indicó en el Apartado III.6.5.4. se añade [Rh(COD)Cl]₂ (99 mg, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Los complejos se a purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:2).

III.6.5.5.1. Complejo 127



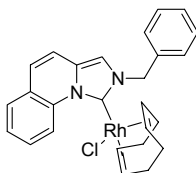
A partir de **123** (66 mg, 0.45 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.5. se obtiene **127** como un sólido amarillo (143 mg, 93%). P.f. 156-157 °C, (dec). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 6.30 (dt, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 4.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 4H), 2.07-1.73 (m, 4H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 172.3 (d, *J*_{C-Rh} = 51 Hz), 137.8, 133.9, 122.2, 115.7, 113.0, 112.9, 97.6 (d, *J*_{C-Rh} = 7.5 Hz), 95.9 (d, *J*_{C-Rh} = 7.5 Hz), 69.9 (d, *J*_{C-Rh} = 15.0 Hz), 68.0 (d, *J*_{C-Rh} = 15.0 Hz), 40.8, 33.7, 32.7, 29.7, 29.1, 24.0. Anal. Calcd. para C₁₇H₂₂N₂RhCl: C, 51.99; H, 5.65; N, 7.13. Encontrado: C, 51.87; H, 5.83; N 7.21.

III.6.5.5.2. Complejo 128



A partir de **124** (100 mg, 0.45 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.5. se obtiene **128** como un sólido amarillo (176 mg, 94%). P.f. 177-178 °C, (desc). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.2, 6.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.11 (sa, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (sa, 2H), 2.50-2.25 (m, 4H), 2.07-1.70 (m, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 172.7 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 50.2$ Hz), 138.0, 136.6, 134.2, 129.4, 129.1, 128.8, 122.4, 116.0, 113.1, 111.4, 97.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.5$ Hz), 96.0 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.5$ Hz), 70.2 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 15.0$ Hz), 68.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 15.0$ Hz), 57.8, 33.5, 32.8, 29.7, 29.2, 23.9. Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{RhCl}$: C, 58.92; H, 5.59; N, 5.98. Encontrado: C, 58.80; H, 5.42; N, 5.62.

III.6.5.5.3. Complejo 129

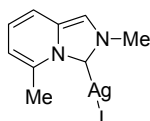


A partir de **125** (116 mg, 0.45 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.5. se obtiene **129** como un sólido amarillo (184 mg, 91%). P.f. 243-245 °C, (desc). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.30 (m, 8H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.10-1.75 (m, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 177.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 63.7$ Hz), 136.3, 134.6, 131.8, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 126.4, 125.1, 124.5, 121.1, 115.6, 113.3, 98.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.3$ Hz), 97.2 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.2$ Hz), 70.7 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.5$ Hz), 69.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.7$ Hz), 57.9, 33.0, 32.9, 29.5, 29.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{RhCl}$: C, 61.85; H, 5.19; N, 5.55. Encontrado: C, 61.76; H, 5.23; N, 5.43.

III.6.5.6. Procedimiento general para la preparación de los complejos carbeno-haluro de plata(I) 130-133

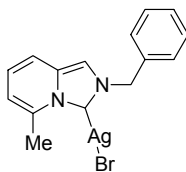
A una disolución del haluro de imidazo[1,5-a]piridinio (3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se añade Ag₂O (370.7 mg, 1.6 mmol) y se agita en ausencia de luz a temperatura ambiente durante dos horas. Trascurrido el tiempo de reacción la disolución se filtra a través de celita y se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida para obtener los complejos **130-133**.

III.6.5.6.1. Complejo 130



A partir de **116** (1.1 g, 3 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.6. se obtiene **130** como un sólido blanco [en este caso se emplearon 300 mL de CH₂Cl₂] (720 mg, 63%). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.01 (s, 3H). Anal. Calcd. para C₉H₁₀N₂AgI: C, 28.30; H, 2.90; N, 7.33. Encontrado: C, 27.94; H, 2.65; N, 6.98.¹⁴⁶

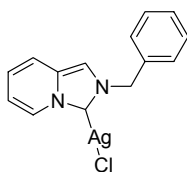
III.6.5.6.2. Complejo 131



¹⁴⁶ Debido a la baja solubilidad de **130** en la mayoría de los disolventes orgánicos no se realizó una caracterización más profunda de este compuesto.

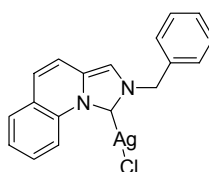
A partir de **117** (905 mg, 3 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.6 se obtiene **131** como una espuma blanca (1.13 g, 92%). $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.25 (m, 7H), 6.78 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 6.53 (dt, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.00 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.1, 135.2, 132.9, 129.2, 128.9, 128.1, 123.1, 115.9, 114.3, 111.7, 58.0, 21.7, la señal del carbono carbénico no se encontró. Anal. Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{AgBr}$: C, 43.83; H, 3.68; N, 6.81. Encontrado: C, 44.09; H, 3.84; N, 6.97.

III.6.5.6.3. Complejo 132



A partir de **118** (860 mg, 3 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.6. se obtiene **132** como una espuma blanca (1.03 g, 98%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (dd, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.7, 135.4, 131.9, 129.5, 129.2, 128.7, 128.3, 123.7, 117.7, 114.5, 111.2, 57.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{AgCl}$: C, 47.83; H, 3.44; N, 7.97. Encontrado: C, 47.98; H, 3.77; N, 7.66.

III.6.5.6.4. Complejo 133



A partir de **119** (885 mg, 3 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.6. se obtiene **133** como una espuma blanca (1.15 g, 96%). $^1\text{H-RMN}$

(400 MHz, CDCl₃): δ 9.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 6H), 7.10 (s, 2H), 5.57 (s, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 135.1, 133.2, 131.0, 129.6, 129.3, 129.0, 128.1, 127.1, 125.3, 124.6, 116.1, 115.1, 113.7, 58.2. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₄N₂AgCl: C, 53.83; H, 3.51; N, 6.97. Encontrado: C, 54.15; H, 3.76; N, 7.12.

III.6.5.7. Procedimiento general para la síntesis de los complejos Rodio cloro(ImPy)(COD) **127-129** y **134** por transmetalación a partir de los carbenos coordinados a plata

A una disolución de los carbenos coordinados a plata **130-133** (1 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añade [RhCl(COD)]₂ (246 mg, 0.5 mmol) y la mezcla se agita durante tres horas. Transcurrido este tiempo se filtra a través de celita y el disolvente se elimina a presión reducida para obtener los compuestos **127-129** y **134** como sólidos amarillos que se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano1:2).

Rendimientos obtenidos, aplicando esta metodología, de los compuestos descritos en el Apartado III.6.5.5:

127: A partir de **130**; 91%

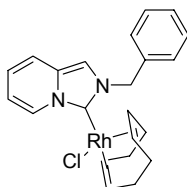
128: A partir de **131**; 96%

129: A partir de **133**; 92%.

Este procedimiento de síntesis proporciona **128** contaminado invariablemente con un 15% del bromuro análogo cuya caracterización se indica a continuación: **128Br** ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.19 (sa, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.60-2.28 (m, 4H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (d, J_{C-Rh} = 50.0 Hz), 137.9, 136.5, 134.3, 129.4, 129.2, 128.8, 122.3, 116.0, 113.1, 111.6, 97.2 (d, J_{C-Rh} = 7.0 Hz), 95.6 (d, J_{C-Rh} = 7.0 Hz), 70.2 (d, J_{C-Rh} = 15.0 Hz), 69.2 (d, J_{C-Rh} =

15.0 Hz), 57.7, 33.6, 32.4, 30.1, 29.2, 23.8. Anal. Calcd. para $C_{23}H_{26}N_2RhBr$: C, 53.82; H, 5.11; N, 5.46. Encontrado: C, 53.80; H, 5.41; N, 5.33.

III.6.5.7.1. Complejo 134



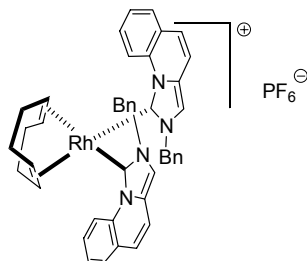
A partir de **132** (350 mg, 1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.7. se obtiene **132** como un sólido amarillo (436 mg, 96%). P.f. 178-179 °C. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (dd, $J = 7.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (dd, $J = 6.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.52 (dt, $J = 6.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.60-2.33 (m, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7 (d, $J_{C-Rh} = 52.7$ Hz), 136.2, 131.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 122.3, 117.4, 112.4, 110.7, 99.94 (d, $J_{C-Rh} = 4.8$ Hz), 68.8 (d, $J_{C-Rh} = 14.2$ Hz), 68.6 (d, $J_{C-Rh} = 14.4$ Hz), 55.9, 33.2, 32.9, 29.0, 28.9. Anal. Calcd. para $C_{22}H_{24}N_2RhCl$: C, 58.10; H, 5.32; N, 6.16. Encontrado: C, 57.98; H, 5.45; N, 6.40.

III.6.5.8. Procedimiento general para la preparación de los complejos $Rh(carbeno)_2(COD)PF_6^-$ 135-137

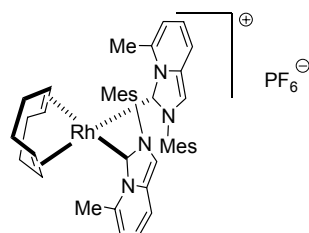
A una suspensión de $(Rh(COD)Cl)_2$ (74 mg, 0.15 mmol) en THF (4 mL) se añade KO^tBu (68 mg, 0.6 mmol). La disolución resultante se agita durante dos minutos antes de añadir la sal de imidazo[1,5-a]piridinio **120-122** de una sola vez (0.6 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo Ar durante una noche y el sólido formado de color amarillo/naranja se filtra y se lava con éter (2x2 mL). Cristales útiles para difracción de

rayos X se pueden obtener por difusión lenta de éter en disoluciones de los complejos en CH_2Cl_2 .

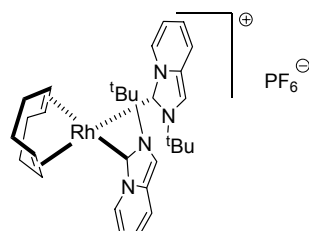
III.6.5.8.1. Complejo 135



A partir de **120** (260 mg, 0.6 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.8. se obtiene **135** como un sólido amarillo (186 mg, 71%). P.f. 220-221 °C, desc. ^1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6): δ 12.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 6.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 5.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 5.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 2H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, acetona- d_6): δ 173.5 (d, $J = 54.4$ Hz), 136.4, 134.6, 133.7, 130.0, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 126.7, 125.9, 124.9, 121.8, 117.1, 116.8, 94.3 (d, $J = 8.7$ Hz), 87.1 (d, $J = 7.6$ Hz), 56.8, 35.6, 27.7. Anal. Calcd. para $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{RhF}_6\text{P}$: C, 60.56; H, 4.62; N, 6.42. Encontrado: C, 60.41; H, 4.48; N, 6.26.

III.6.5.8.2. Complejo 136

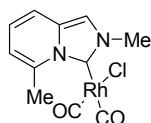
A partir de **121** (240 mg, 0.6 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.8. se obtiene **136** como un sólido naranja (185 mg, 72%). P.f. 152-153 °C, desc. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.60 (c, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.25 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 2.31-2.29 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 4H), 1.73 (s, 6H), 1.46-1.44 (m, 2H), 0.77-0.75 (m, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (d, $J = 53.9$ Hz), 140.2, 138.6, 136.8, 135.2, 134.9, 134.8, 131.3, 129.7, 122.9, 116.6, 116.2, 115.2, 90.1 (d, $J = 9.8$ Hz), 82.9 (d, $J = 7.8$ Hz), 34.8, 27.0, 22.1, 21.4, 18.2, 17.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{RhF}_6\text{P}$: C, 58.88; H, 5.65; N, 6.54. Encontrado: C, 58.96; H, 5.72; N, 6.35.

III.6.5.8.3. Complejo 137

A partir de **122** (192 mg, 0.6 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.8. se obtiene **137** como un sólido amarillo (163 mg, 84 %). P.f. 201-202 °C. ^1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6): δ 9.62 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 2H), 7.88 (s,

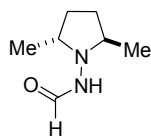
2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 4H), 4.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.57 (s, 18H). ^{13}C -RMN (100 MHz, acetona- d_6): δ 167.2 (d, $J = 54.9$ Hz), 132.3, 131.4, 122.7, 119.3, 114.3, 93.6 (d, $J = 8.8$ Hz), 87.6 (d, $J = 8.1$ Hz), 60.2, 35.5, 31.2, 26.8. Anal. Calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{RhF}_6\text{P}$: C, 51.14; H, 5.72; N, 7.95. Encontrado: C, 50.96; H, 5.72; N, 7.55.

III.6.5.9. Síntesis de 138



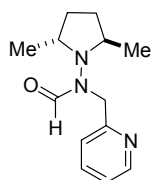
Se introduce en un tubo de Schlenk **127** (197 mg, 0.5 mmol) y THF (6 mL). Sobre la disolución resultante se hace pasar una corriente de CO durante cinco minutos. Transcurrido el tiempo de reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se lava el residuo resultante con hexano (2x2 mL), originándose **138** como un sirupo amarillo con rendimiento cuantitativo (170 mg). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J = 6.2, 0.9$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 3.23 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): δ 185.6 (d, $J_{\text{CO-Rh}} = 33.0$ Hz.), 182.4 (d, $J_{\text{CO-Rh}} = 44.7$ Hz), 136.7, 133.6, 128.7, 122.8, 115.5, 113.9, 113.6, 41.1, 24.5. FTIR (CH_2Cl_2), $\nu_{\text{CO}} = 2079, 2000 \text{ cm}^{-1}$. HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Rh}$ 339.9486, encontrado 339.9483.

III.6.5.10. 1-Formilamino-(2R,5R-dimetilpirrolidina) 139



A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-dimetilpirrolidina preparada siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.3.4.1. (1.14 g, 10 mmol) en THF (40 mL) se añade anhídrido mixto fórmico acético (10 mmol) gota a gota durante diez minutos y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:2→1:1) obteniéndose **139** como un sólido marrón claro (852 mg, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 3.51 (sa, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 53.3, 29.8, 16.5. Anal. Calcd. para C₇H₁₄N₂O: C, 59.12; H, 9.92; N, 19.70. Encontrado: C, 58.84; H, 10.07; N, 19.59.

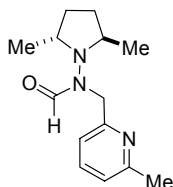
III.6.5.11. [(2*R*, 5*R*)-*N*-(2,5-dimetilpirrolidin)]-*N*-(piridin-2-metil)formamida (**140**)



Sobre una suspensión de NaH (264 mg, 11 mmol) en THF (30 mL) se añade **139** (710 mg, 5 mmol) en varias porciones durante 5 minutos. Acabada la adición, se añade de la misma forma el hidrobromuro de la 2-bromometilpiridina (1.27 g, 5 mmol) y se deja agitar durante una hora. Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de hidruro con unas gotas de agua y se elimina el disolvente a presión reducida. Sobre el residuo resultante se añade diclorometano (50 mL) y se filtra para separar las sales. El filtrado se vuelve a concentrar a presión reducida obteniéndose **140** como un sirupo transparente (980 mg, 84%). $[\alpha]_D^{20}$ -64.4 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.43 (sa, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.1,

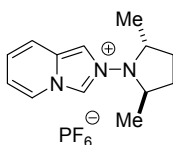
167.0, 149.1, 136.9, 123.3, 122.6, 52.9, 30.9, 18.8. Anal. Calcd. para $C_{13}H_{19}N_3O$: C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Encontrado: C, 66.74; H, 8.01; N, 17.75.

III.6.5.12. (2*R*,5*R*)-*N*-(2,5-dimetilpirrolidin)-*N*-(6-metilpiridin-2-metil)formamida (141)



Siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.6.5.11. para la síntesis de **140** pero usando como agente alquilante la 6-metil-2-bromometilpiridina (850 mg, 5 mmol) se obtuvo **141** (1.00 g, 81%). $[\alpha]_D^{22} -65.3$ (*c* 1.2, $CHCl_3$). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.44 (sa, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (sa, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.1, 162.9, 156.7, 137.1, 121.9, 119.6, 58.4, 52.9, 30.9 (sa), 29.1, 24.6, 18.8 (sa), 16.8. Anal. Calcd. para $C_{13}H_{21}N_3O$: C, 67.98; H, 8.56; N, 16.99. Encontrado: C, 67.76; H, 8.22; N, 17.17.

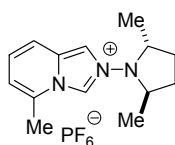
III.6.5.13. Hexafluorofosfato de 2-[(2'*R*,5'*R*)-2',5'-dimetilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (142)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. partiendo de **140** (932 mg, 4 mmol) se obtiene **142** como un sólido blanco (664 mg, 46%). $[\alpha]_D^{20} -3.7$

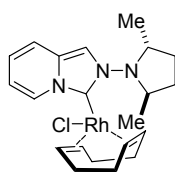
(*c* 0.46, MeOH). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, acetona- d_6): δ 9.77 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6): δ 130.1, 127.4, 126.1, 125.1, 119.0, 118.8, 113.6, 60.2, 30.3, 17.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{F}_6\text{P}$: C, 43.22; H, 5.02; N, 11.63. Encontrado: C, 43.20; H, 5.12; N, 11.45.

III.6.5.14. Hexafluorofosfato de 3-metil-2-[(2'*R*,5'*R*)-2',5'-dimetilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (143)



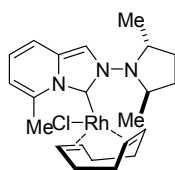
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.3. partiendo de **141** (988 mg, 4 mmol) se obtiene **143** como un sólido blanco (647 mg, 43%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.9$ (*c* 1.1, MeOH). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.94 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.2, 9.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 133.2, 130.0, 126.1, 122.9, 117.6, 116.3, 113.5, 59.5, 29.9, 17.9, 17.3. Anal. Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{F}_6\text{P}$: C, 44.80; H, 5.37; N, 11.20. Encontrado: C, 44.56; H, 5.45; N, 11.17.

III.6.5.15. Complejo 144



A una suspensión de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (74 mg, 0.15 mmol) en THF (2 mL) se añade $^t\text{BuOK}$ (34 mg, 0.3 mmol) y se agita durante unos minutos. Posteriormente se añade **142** (108 mg, 0.3 mmol) y se agita durante una noche. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex; 1:2) obteniéndose **144** (74 mg, 53%). $[\alpha]_D^{20}$ -81.1 (*c* 0.62, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.91 (sa, 3H), 4.00 (sa, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.40 (sa, 1H), 2.35 (sa, 5H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.91 (sa, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 51.7$ Hz), 129.5, 122.7, 117.1, 112.5, 107.3, 97.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.3$ Hz), 96.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.3$ Hz), 70.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 13.9$ Hz), 69.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.3$ Hz), 60.8, 53.9, 33.6, 33.0, 30.4, 29.5, 29.3, 18.7, 16.0. Anal. Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{RhCl}$: C, 54.61; H, 6.33; N, 9.10. Encontrado: C, 54.29; H, 6.12; N, 8.89.

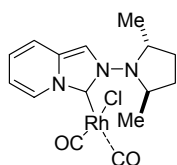
III.6.5.16. Complejo 145



Siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.6.5.15. a partir de **143** (113 mg, 0.3 mmol) se obtiene **145** como un sólido amarillo (69 mg, 48%). $[\alpha]_D^{20}$ -76.2 (*c* 0.23, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.94 (sa, 1H), 4.87 (sa, 1H), 3.99 (sa, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.43 (sa, 1H), 2.53-2.28 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 171.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 50.8$ Hz), 137.9, 131.3, 122.1, 115.0, 112.4, 107.7, 94.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 8.2$ Hz), 92.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.9$ Hz), 70.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.3$ Hz), 68.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.5$ Hz), 60.5, 53.7, 33.0, 32.3, 30.3, 29.4, 29.0,

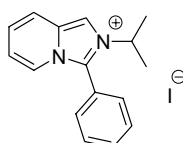
28.9, 23.5, 18.0, 17.7. Anal. Calcd. para $C_{22}H_{31}N_3RhCl$: C, 55.53; H, 6.57; N, 8.83. Encontrado: C, 55.21; H, 6.34; N, 9.20.

III.6.5.17. Complejo 146



Sobre una disolución de **144** (46.2 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL) se burbujea una corriente de CO durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se lava con pentano dos veces obteniéndose **146** como un sólido amarillo pálido (37 mg, 90%). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.37 (sa, 1H), 3.67 (sa, 1H), 2.15 (sa, 2H), 1.61 (sa, 2H), 1.07 (sa, 3H), 0.81 (sa, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 186.3 (d, $J_{C-Rh} = 54.5$ Hz), 183.7 (sa), 166.8 (d, $J_{C-Rh} = 45.5$ Hz), 130.5, 129.1, 123.6, 117.5, 113.5, 106.6, 61.0 (sa), 56.3 (sa), 30.3 (sa), 18.2 (sa), 16.9 (sa). Anal. Calcd. para $C_{15}H_{17}N_3RhClO_2$: C, 43.87; H, 4.35; N, 10.23. Encontrado: C, 43.33; H, 4.31; N, 9.87.

III.6.5.18. Yoduro de 2-isopropil-3-fenilimidazo[1,5-a]piridinio (148)

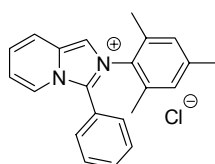


Siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.6.5.1 para la síntesis de **116**, se disuelve 3-fenilimidazo[1,5-a]piridina¹⁴⁷ (980 mg, 5 mmol) en tolueno (5 mL), se

¹⁴⁷ J. D. Bower, G. R. Ramaje, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

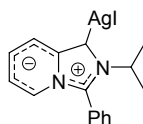
añade yoduro de isopropilo (5.1 g, 30.0 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C, durante tres días. De esta forma se obtiene un sólido blanco higroscópico que se lava con pentano (2x5 mL) y se seca a vacío obteniéndose **148** (1.07 g, 59%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.60-7.80 (m, 6H), 7.20 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 4.70 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 133.2, 132.5, 131.0, 130.7, 130.3, 124.7, 121.5, 120.4, 119.7, 118.9, 111.9, 53.0, 23.8. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₇N₂I: C, 52.76; H, 4.70; N, 7.69. Encontrado: C, 52.84; H, 4.62; N, 7.75.

III.6.5.19. Cloruro de 2-mesitil-3-fenilimidazo[1,5-a]piridinio (149)



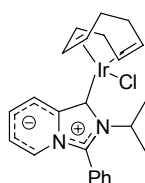
Se prepara a partir de *N*-mesitil-*N*-(2-piridinmetil)benzamida (1.32 g, 4 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.6.5.3. pero calentando la mezcla de reacción durante una semana. Se obtiene **149** como una espuma amarilla muy higroscópica (810 mg, 58 %). ¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆): δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 6H). ¹³C-RMN (100 MHz, acetona-d₆): δ 142.0, 135.7, 135.3, 133.4, 131.9, 1301.6, 131.0, 130.6, 130.5, 126.6, 124.2, 122.1, 120.0, 119.7, 116.4, 21.0, 17.8. Anal. Calcd. para C₂₂H₂₁N₂Cl: C, 75.74; H, 6.07; N, 8.03. Encontrado: C, 76.01; H, 6.31; N, 7.87.

III.6.5.20. Complejo 150



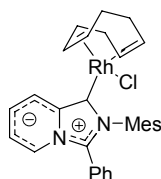
Se prepara a partir de **148** (364 mg, 1 mmol) siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.5.6., obteniéndose **150** como una espuma blanca (418 mg, 89%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.76 (hep, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 150.8, 137.5, 133.5, 132.1, 130.7, 130.5, 125.5, 123.9, 121.1, 119.9, 117.9, 52.0, 24.7. Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{AgI}$: C, 40.79; H, 3.42; N, 5.95. Encontrado: C, 41.04; H, 3.34; N, 5.69.

III.6.5.21. Complejo 151



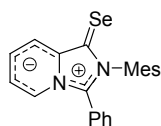
Se prepara por transmetalación de **150** (66 mg, 0.14 mmol) con $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ (47 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado III.6.5.7., obteniéndose **151** como una espuma amarilla (29 mg, 38%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 5.90 (sep, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 160.8, 131.8, 131.6, 131.5, 130.6, 129.9, 129.7, 125.9, 125.8, 119.7, 117.6, 116.3, 81.4, 81.0, 57.9, 53.3, 50.7, 34.5, 33.3, 30.3, 29.6, 23.9, 23.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{ClIr}$: C, 50.29; H, 5.10; N, 4.89. Encontrado: C, 50.29; H, 4.86; N, 4.78.

III.6.5.22. Complejo 152



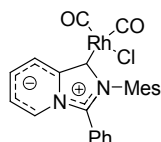
A una suspensión de $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (74 mg, 0.15 mmol) en THF (4 mL) se añade KHMDS (60 mg, 0.3 mmol) de una sola vez. La disolución resultante se agita durante cinco minutos y posteriormente se añade **149** (108 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo Ar durante una noche y posteriormente el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo amarillo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 1:2) obteniéndose **152** como un sólido amarillo (67 mg, 39%). Cristales útiles para su estudio por difracción de rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano sobre una disolución del complejo en CH_2Cl_2 . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47-8.44 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.11 (sa, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.67 (sa, 1H), 4.18 (sa, 2H), 3.58 (sa, 1H), 2.80 (sa, 1H), 2.60 (sa, 3H), 2.46 (sa, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (sa, 1H), 2.02 (sa, 1H), 1.87 (sa, 1H), 1.76 (sa, 1H), 1.67 (sa, 1H), 1.42 (sa, 3H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 162.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 47.5$ Hz), 138.8, 135.8, 134.1, 132.8, 130.1, 129.3, 128.7, 128.6, 128.1, 124.1, 119.7, 118.8, 117.2, 95.2 (sa), 69.4 (sa), 65.9 (sa), 34.5 (sa), 31.5 (sa), 29.7 (sa), 28.0, 21.1, 20.9 (sa), 17.8 (sa). Anal. Calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{Rh}$: C, 64.36; H, 5.91; N, 5.00. Encontrado C, 64.32; H, 5.89; N, 4.93.

III.6.5.23. Selenolactama 154



A una suspensión de **149** (174 mg, 0.5 mmol) en THF (4 mL) se añade KHMDS (100 mg, 0.5 mmol) y selenio en polvo (80 mg, 1 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante dos días, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hex 3:1) obteniéndose **154** (120 mg, 61%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 148.4, 139.8, 135.7, 132.1, 131.8, 131.1, 130.9, 129.6, 129.0, 128.8, 124.3, 123.3, 119.9, 119.8, 118.1, 21.3, 18.6. HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Se}$ 392.0792, encontrado 392.0781.

III.6.5.24. Complejo **155**



A través de una disolución de **152** (57 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL) se burbujea CO durante cinco minutos. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se lava el residuo dos veces con pentano obteniéndose **155** con rendimiento cuantitativo (51 mg) $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20-8.15 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 186.2 (d, $J_{\text{CO-Rh}} = 52.6$ Hz), 184.1 (s), 154.9 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 40.05$ Hz), 139.8, 135.8, 134.9, 133.3, 131.2, 129.8, 129.6, 127.0, 123.8, 120.5, 119.3, 119.1, 21.4, 19.1 FTIR (CH_2Cl_2), $\nu_{\text{CO}} = 2072, 1992$ cm^{-1} . Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{RhCl}$: C, 56.88; H, 3.98; N, 5.53. Encontrado C, 56.70; H, 4.08; N, 5.76.

Apéndice I.
Métodos generales y materias primas

APÉNDICE I. Métodos generales y materias primas

1. 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 Ar comercial calidad “N-48”.

Las reacciones de **ozonólisis** se han realizado empleando un generador de ozono *Fischer 502* alimentado por O₂ comercial calidad “N-40”.

Las reacciones de **hidrogenólisis** se han realizado a presión empleando un reactor de hidrogenólisis e hidrógeno comercial calidad “N-50”.

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. Como eluyentes se han empleado los indicados en cada caso. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por tratamiento con revelador de ácido fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH).

Las **purificaciones de los compuestos** obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

a) Cromatografía en columna empleando como relleno sílica-gel *Merck 60* (tamaño de poro 0.063-0.200 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 han indicado en cada caso.

b) Cromatografía de media presión en columna Lobar con relleno sílica-gel *Merck 60* (tamaño de poro 0.040-0.063 mm).

c) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.

La **determinación de las proporciones en las mezclas de estereoisómeros** se ha llevado a cabo empleando distintos métodos:

-Método **A**: Integración de determinadas señales de los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de los crudos de reacción.

-Método **B**: Separación cromatográfica por HPLC mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral y mezclas de hexano-isopropanol como fase móvil.

Los **compuestos sintetizados** descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de ^1H RMN y en algunos casos por los de ^{13}C RMN.

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*, empleado luz amarilla de Na ($\lambda = 589$ nm) y celda de 1 dm.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) con un analizador modelo Leco CHNS-932.

Los experimentos de **difracción de Rayos X** de monocristal se han realizado en el Inorganic Chemistry Crystallography Service de la Universidad de Oxford por el Dr. Andrew Cowley usando un difractor Nonius KappaCCD (graphite-monochromated MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å) o en el Servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractor Brucker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD (MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å).

Los **espectros de IR** se han realizado en un espectrofotómetro *Brucker*. Las muestras se prepararon en película entre dos celdas de KBr o en pastillas de KBr.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón** (^1H RMN) se han registrado en los espectrómetros *Brucker AMX 200* (200 MHz), *Brucker AMX 300* (300 MHz) *Brucker AMX 400* (400 MHz) y *Brucker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial), C_6D_6 (secado sobre Na), CD_2Cl_2 (secado sobre CaH_2), acetona- d_6 (comercial) y MeOD (comercial). 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 químicos (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente; los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), q (quintete), sex (sextete), hep (heptete) y m (multiplete).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13** (^{13}C RMN) se han registrado a 75.5, 100 o 125.5 MHz en espectrómetros *Brucker AMX 300* y *Brucker AMX 400* y *Brucker AMX 500* respectivamente. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H RMN. Para la interpretación de algunos espectros se han realizado experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (HETCOR).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear NOE y NOESY** se han registrado a 500 MHz en un espectrómetro *Brucker AMX 500*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H RMN.

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.

FAB (Fast Atom Bombardment). 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 cationización se usó NaI.

CI (Ionización química) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano 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 μA) 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.

CI (Ionización química) a 150 eV, usando como gas reactivo metano o isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μA , voltaje acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

Los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

2. Materias primas.

2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Acetaldehído (*Aldrich*)

Acetilacetona (*Aldrich*)

Acetofenona (*Acros*)

Acetonilacetona (*Aldrich*)

Ácido acético glacial (*Panreac*)

Ácido clorhídrico (*Panreac*)

Ácido fosfórico (*Acros*)

Ácido fórmico (*Acros*)

Ácido perclórico (*Acros*)

Ácido *p*-toluensulfónico (*Aldrich*)

Alilamina (*Acros*)

Aminometilpiridina (*Aldrich*)

4-Aminotriazol (*Acros*)

Bencilamina (*Acros*)

O-Bencilhidroxilamina (*Acros*)

Bicarbonato sódico (*Panreac*)

Borano dimetilsulfuro (*Acros*)

Borato de trimetilo (*Aldrich*)

2-Bromometilpiridina hidrobromuro (*Aldrich*)

Bromuro de alilo (*Acros*)

Bromuro de bencilo (*Aldrich*)

Bromuro de fenacilo (*Carlo Erba*)

Bromuro de metilmagnesio (disolución 3M en éter) (*Aldrich*)

tert-Butilamina (*Aldrich*)

tert-Butóxido de potasio (*Aldrich*)

Carbonato potásico (*Panreac*)

Ciclohexa-1,3-dieno
1,5-Ciclooctadieno (*Aldrich*)
Ciclopentadieno
Cloroacetona (*Aldrich*)
Clorocarbonato de bencilo (*Aldrich*)
2-Clorometilquinolina hidrocloreto (*Aldrich*)
Cloruro amónico (*Panreac*)
Cloruro de cobre (I) (*Fluka*)
Cloruro de fenil magnesio (*Aldrich*)
Cloruro de mesilo (*Aldrich*)
Cloruro sódico (*Panreac*)
Cloruro de zinc (*Aldrich*)
2,6-Diacetilpiridina (*Aldrich*)
Dibencilamina (*Aldrich*)
Dicloruro de paladio (*Johnson Mathey*)
Difenilhidracina hidrocloreto (*Acros*)
1,5-Difenil-1,5-pentanodiona (*Acros*)
(*R*)-1'-Difenilprolinol (*Aldrich*)
(*S*)-1'-Difenilprolinol (*Aldrich*)
2,3-Dimetilbutadieno (*Aldrich*)
Dimetilformamida dimetilacetal (*Acros*)
Fenilhidracina hidrocloreto (*Acros*)
N-Fenil-*N*-metilhidracina (*Acros*)
p-Formaldehído (*Aldrich*)
Formiato de metilo (*Aldrich*)
Formiato sódico (*Aldrich*)
Furano
Glioxal (*Aldrich*)
Hexafluoroantimoniato de plata (*Acros*)
Hexafluorofosfato de potasio (*Acros*)

Hexafluorofosfato de amonio (*Acros*)
Hexametildisilazida potásica (*Acros*)
(2*R*,5*R*)-Hexano-2,5-diol (*Jülich Fine Chemicals*)
Hidracina monohidratada (*Acros*)
Hidróxido de paladio (*Aldrich*)
Hidróxido de potasio (*Panreac*)
Hidróxido de sodio (*Panreac*)
Hidruro de aluminio y litio (*Aldrich*)
Hidruro sódico (*Aldrich*)
Isopreno (*Aldrich*)
Magnesio (virutas) (*Aldrich*)
Ni-Raney (50% en H₂O) (*Aldrich*)
Nitrito de *terc*-butilo (*Aldrich*)
N-Nitrosopirrolidina (*Aldrich*)
Ortoformiato de etilo (*Acros*)
Óxido de plata (*Acros*)
Paladio (10% en carbón activo) (*Aldrich*)
Paraformaldehído (*Aldrich*)
Piridina (*SDS*)
L-Prolina (*Acros*)
D-Prolina (*Degusa*)
Selenio (*Acros*)
Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)
Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)
Tamiz molecular (*Aldrich*)
Tricloruro de fosforilo (*Acros*)
Tricloruro de iridio (*Johnson Matthey*)
Tricloruro de rodio (*Johnson Matthey*)
Trietilamina (*SDS*)
Triflato de cobre (II) (*Aldrich*)

Triflato de escandio (III) (*Aldrich*)

Triflato de metilo (*Acros*)

2,4,6-Trimetilnilina (*Acros*)

Yoduro de isopropilo (*Acros*)

Yoduro de magnesio (*Aldrich*)

Yoduro de metilo (*Acros*)

2.2. Disolventes y reactivos.

Benceno y tolueno

Para las reacciones se ha usado destilado sobre Na bajo atmósfera de Árgon, con benzofenona como indicador.

CH₂Cl₂

El CH₂Cl₂ seco se ha usado siempre tras destilación sobre CaH₂.

Éter y éter de petróleo

Se han usado siempre destilados sobre Na.

Acetato de etilo

Se ha usado tras tratamiento con K₂CO₃ y posterior destilación.

Metanol

Se ha empleado un metanol absoluto obtenido mediante el siguiente procedimiento: se mezclan 5 g de limaduras de Mg limpias y recién cortadas y 0.5 g de yodo resublimado en un matraz de 2 litros. Se añaden 50-70 mL de metanol y se calienta hasta que desaparece el yodo. Se añaden 900 mL más de metanol y se calienta a reflujo durante dos horas. Se destila en total ausencia de humedad y se recoge sobre tamiz molecular.

THF

Se ha empleado siempre recién destilado sobre Na bajo atmósfera de Árgon, con benzofenona como indicador.

DMF

Se ha usado tras tratamiento con BaO y posterior destilación.

Et₃N

Se ha usado siempre destilada sobre CaH₂ bajo atmósfera inerte.

Tamiz molecular

Se ha utilizado recién activado.

2.3. Sustancias de partida.

Los siguientes productos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

- *N*-Acriloiloxazolidinona¹⁴⁷
- *N*-(alquil/aril)-*N*-(2-piridin/quinolinmetil)formamida¹⁴⁸
- (*S*)-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP).¹⁴⁹
- (*S*)-1-Amino-2-feniltiometilpirrolidina (2)¹⁵⁰
- (*S*)-1-Amino-2-(1,1-difenil-1-hidroximetil)pirrolidina (3-OH)¹⁵¹
- (*S*)-1-Amino-2-(1,1-difenil-1-metoximetil)pirrolidina (SAPP, 3-OMe)¹⁵²
- (*S*)-1-Amino-2-(1,1-difenilmetil)pirrolidina (4)¹⁵³
- (2*R*,5*R*)-1-Amino-2,5-dimetilpirrolidina.¹⁵⁴
- Bis-hidrazona del glioxal de la (*S*)-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina¹⁵⁵
- Clorhidrato de la azina de la dimetilformamida.¹⁵⁶
- Dibencilhidracina.¹⁵⁷
- (1*R*, 4*R*)-1,4-Difenilbutano-1,4-diol¹⁵⁸
- 1,4-Difenilbutano-1,4-diona¹⁵⁹
- (1*R*, 5*R*)-1,5,-Difenilpentan-1,5-diol¹⁶⁰

¹⁴⁷ D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460.

¹⁴⁸ J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Publishing, 4^a Ed. **2000**, 492.

¹⁴⁹ D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Organic Synthesis* **1987**, *65*, 173; D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernández, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, *Synthesis* **1996**, 48.

¹⁵⁰ D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Organic Synthesis* **1987**, *65*, 173

¹⁵¹ D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. Brena-Valle, V. Bhoshan *Bull. Soc. Chim. Belges* **1988**, *97*, 691. : A. Rosling, K. Kilika, F. Fulop, R. Sillanpaa, J. Mattinen, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2575.

¹⁵² D. Enders, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2437.

¹⁵³ D. J. Bailey, D. O'Hagan, M. Tavasli, *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 149. C. Pareja, E. Martín-Zamora, R. Fernández, J.M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846.

¹⁵⁴ Ana M^a Ferrete Recio, Tesis Doctoral, Sevilla **2001**.

¹⁵⁵ a) J. Ehlers, Z. H. Dieck, *Anorg. Allg. Chem.* **1980**, *560*, 80. b) D. Enders, M. Meiers, *Synthesis*, **2002**, *17*, 2542.

¹⁵⁶ R. K. Bartlett, I. R. Humphrey, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1664.

¹⁵⁷ B. B. Toure, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001.

¹⁵⁸ D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2000**, *11*, 2455.

¹⁵⁹ N. M. Nevar, A. V. Kel'in, O. G. Kulinkovich, *Synthesis*, **2000**, *9*, 1259.

¹⁶⁰ D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2000**, *11*, 2455.

- **2,6-Diformilpiridina.** ¹⁶¹
- **3,3-Dimetilacetilacetona.** ¹⁶²
- **3-Fenilimidazo[1,5-a]piridina** ¹⁶³
- **1-Fenil-3-metil-4-oxa-1,2-diazol** ¹⁶⁴
- **Formilaminoacetaldehído.** ¹⁶⁵
- **Glioxal anhidro** ¹⁶⁶
- **Imidazo[1,5-a]piridina.** ¹⁶⁷
- **6-Metil-2-bromometilpiridina** ¹⁶⁸
- **5-Metilimidazo[1,5-a]piridina** ¹⁶⁹

¹⁶¹ E. Roblou, I. Sasaki, F. Pezet, . Ait-Haddow, S. Vicendeau *Synt. Commun.* **2004**, *34*, 3743. C. Kernang, J. M. Bobbitt, D. U. McGrath, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1635.

¹⁶² C. L. Mao, F. Frostick, E. Man, R. M. Manyik, R. Wells, C. R. Hauger *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1425. A. Choudhary, A. L. Baumstark, *Synthesis* **1989**, *9*, 688.

¹⁶³ a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4ª Edición, **2000**, Blackwell Publishing, Oxford, pág 494. b) J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

¹⁶⁴ G. V. Boyd, S. R. Dando, *J. Chem. Soc.(C)*, **1970**, 1397.

¹⁶⁵ R. Hung, J. A. Stramb, G. Witesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849.

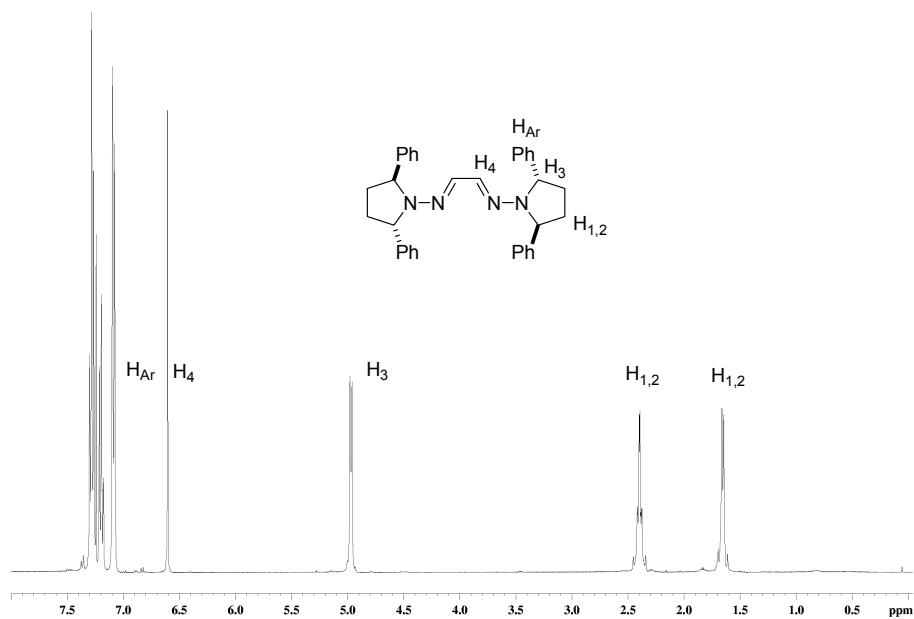
¹⁶⁶ G. Sheikhnejad, A. Brank, J. K. Christman, A. Goddard, E. Álvarez, H. Ford Jr., V. E. Márquez, C. J. Marasco, J. R. Sufrin, M. O'Gara, X. Cheng *J. Mol. Biol.* **1999**, *285*, 2021

¹⁶⁷ a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4ª Edición, **2000**, Blackwell Publishing, Oxford, pág 494. b) J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

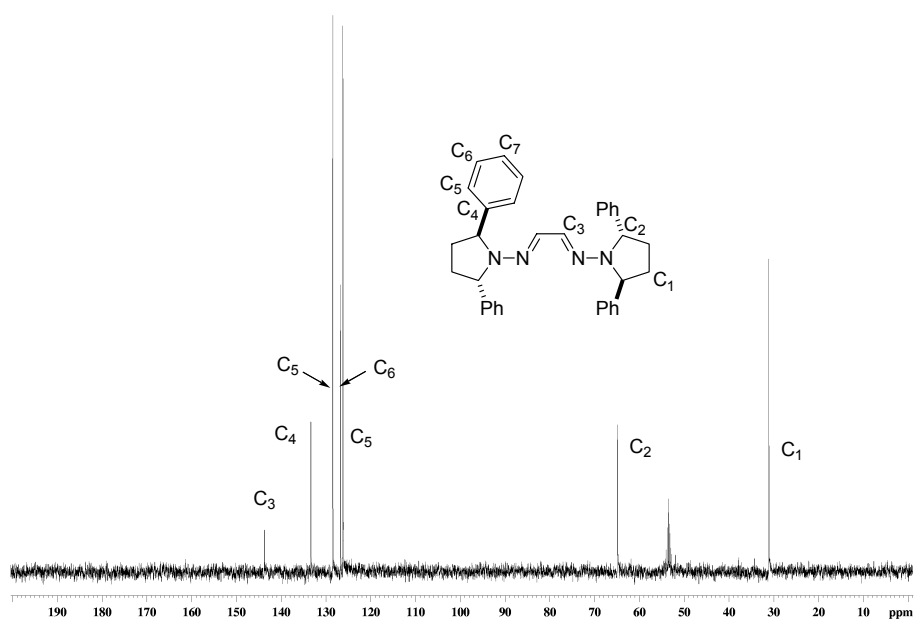
¹⁶⁸ A. F. Feig, M. Becker, S. Schindler, R. V. Eldick, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2590.

¹⁶⁹ P. Blatcher, D. Middlemiss, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2195

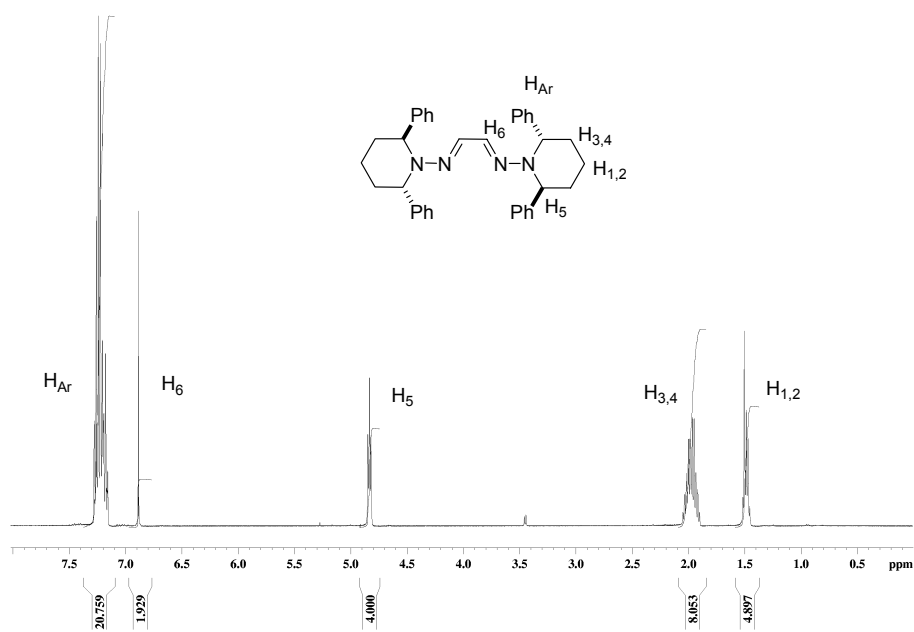
Apéndice II. Espectros seleccionados



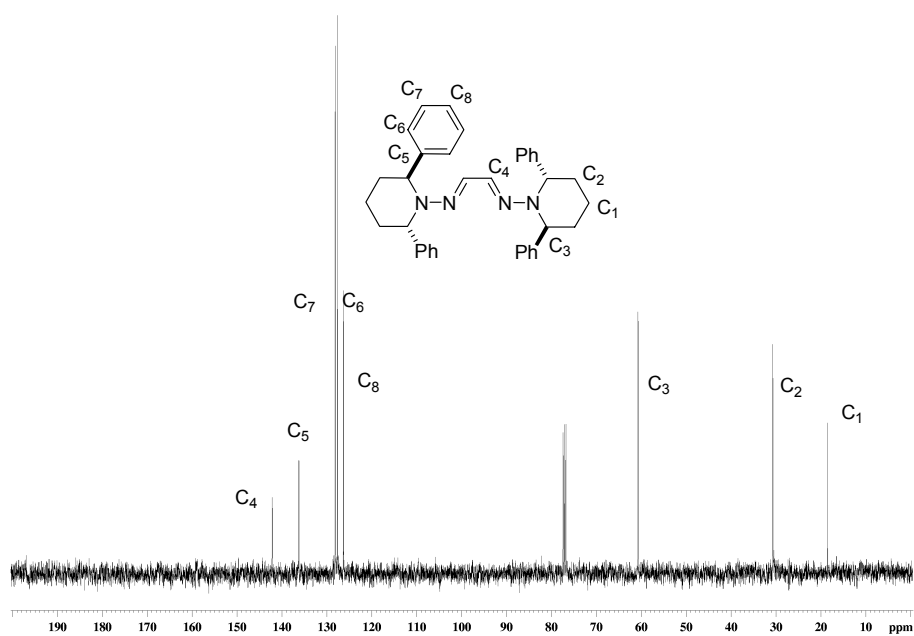
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz) de **20** en CDCl₃.



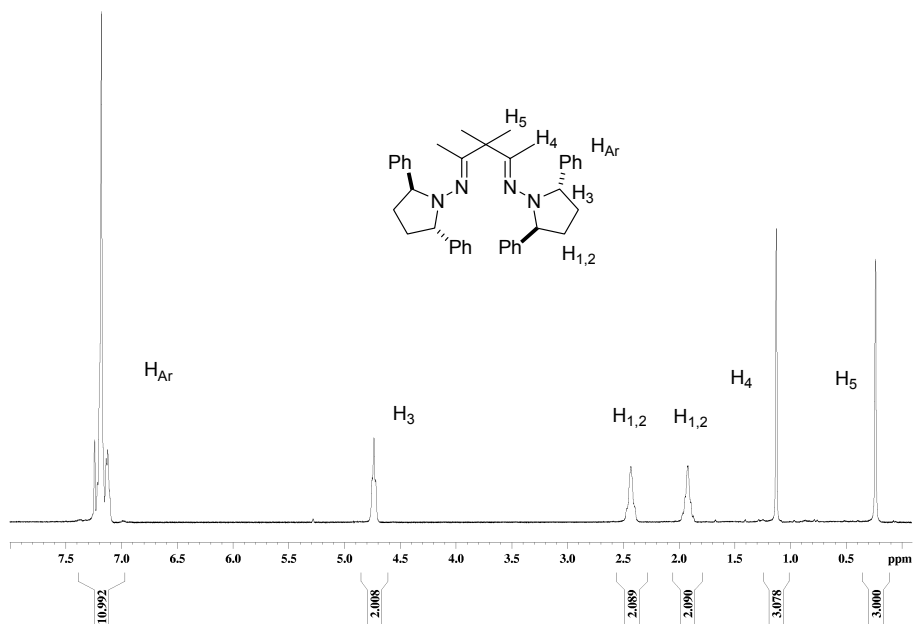
Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz) de **20** en acetona-d₆.



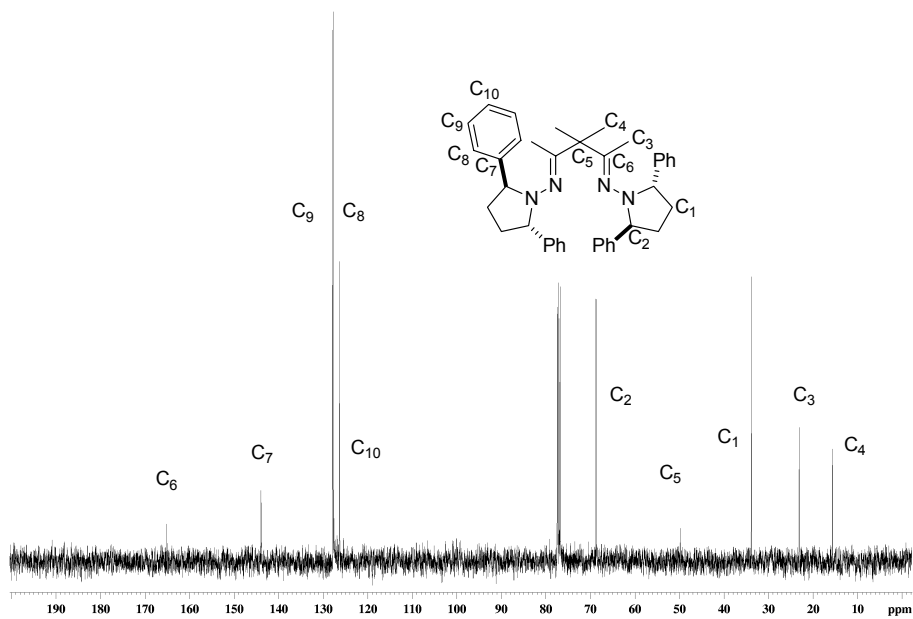
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz) de **21** en CDCl₃.



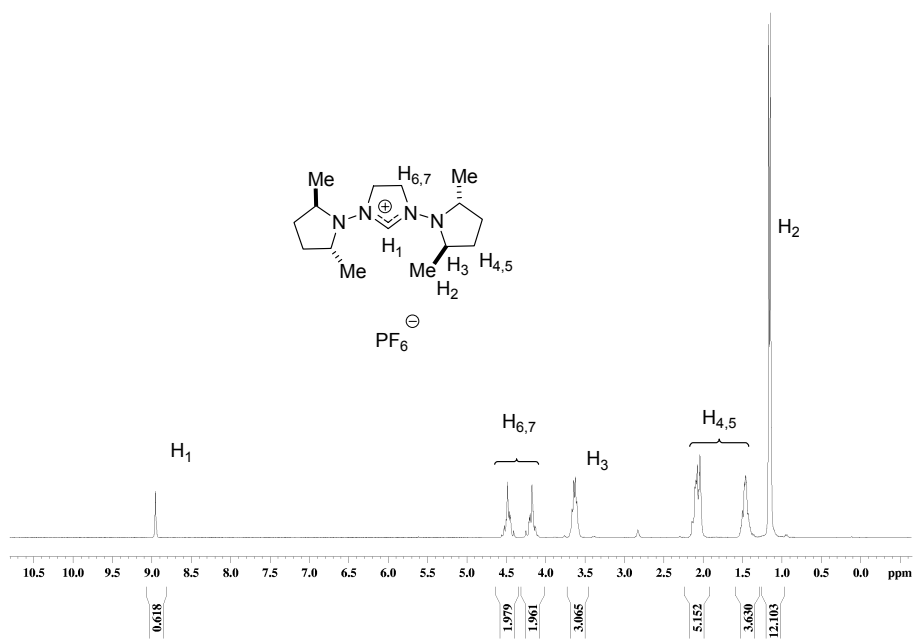
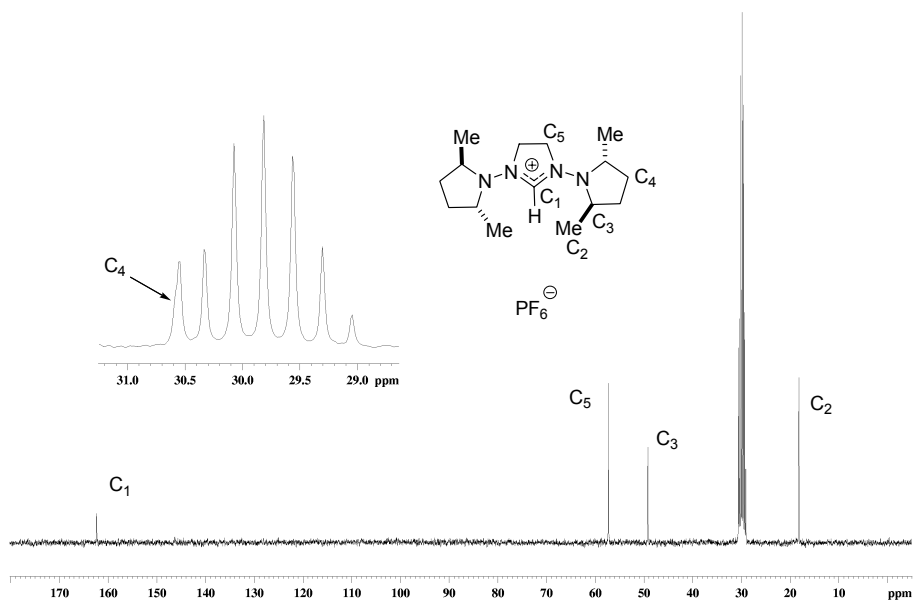
Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz) de **21** en CDCl₃

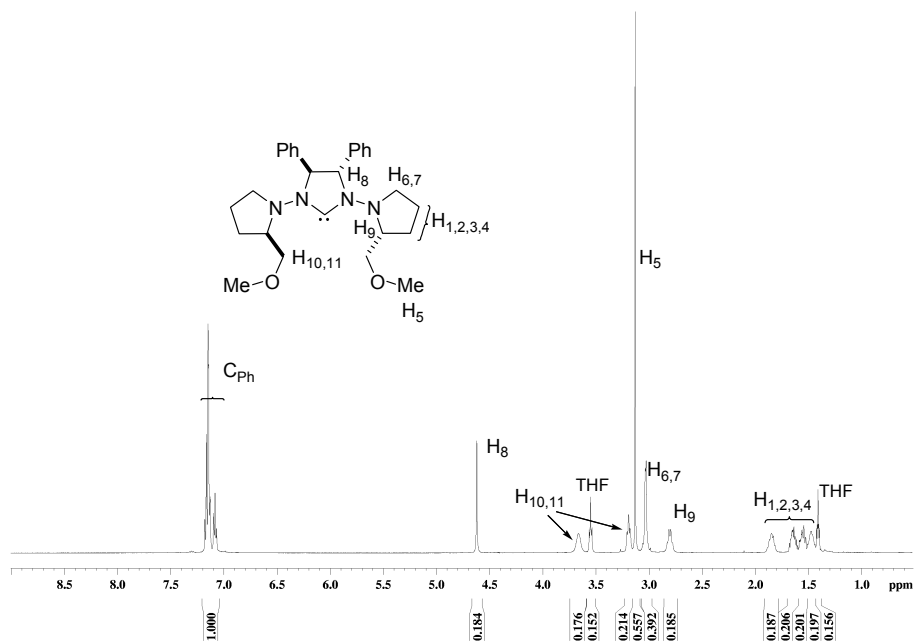


Espectro de ^1H -RMN (400 MHz) de **23** en CDCl_3 .

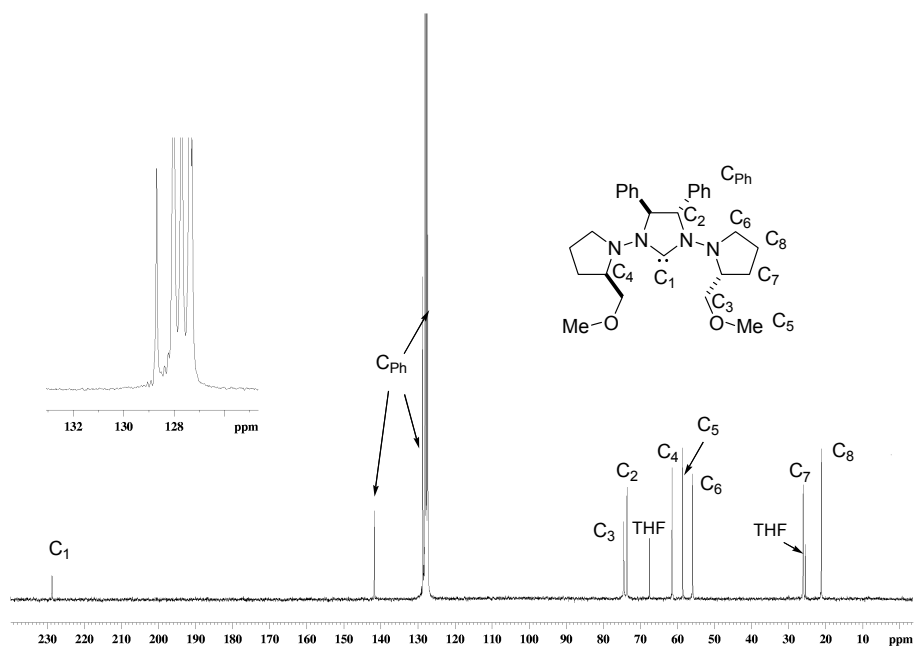


Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz) de **23** en CDCl_3 .

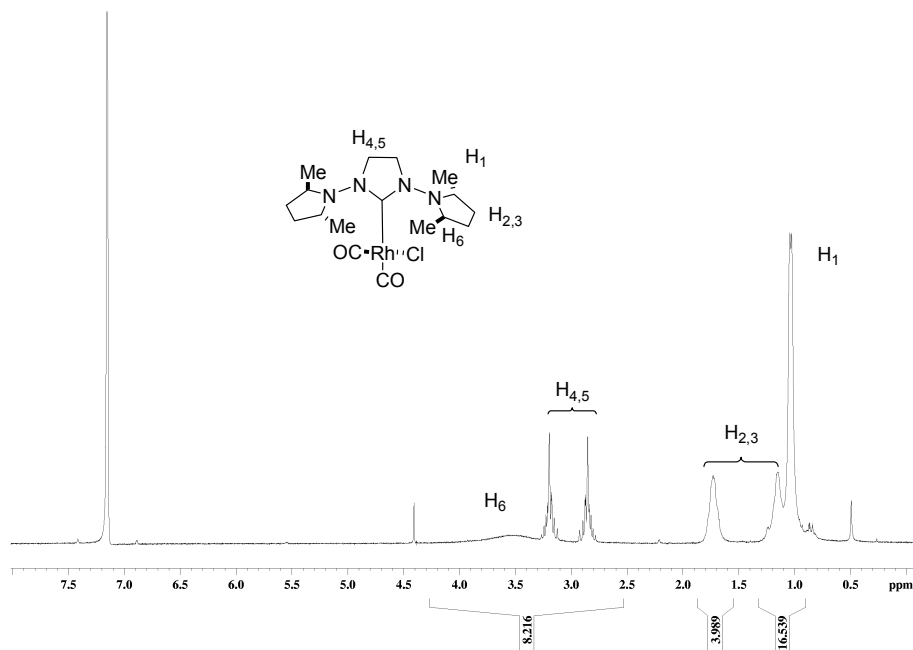
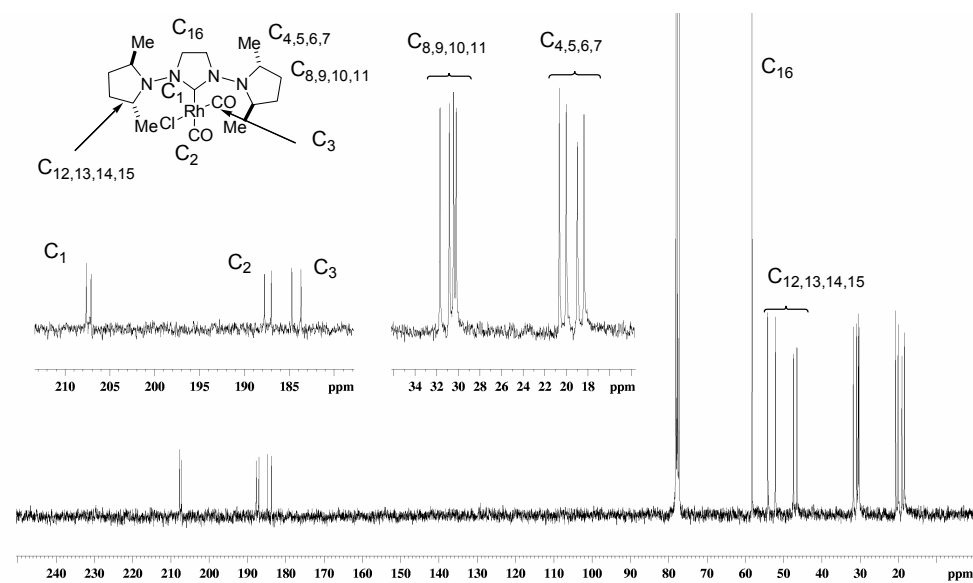
Espectro de 1H -RMN (300 MHz) de **54** en acetona- d_6 .Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz) de **54** en acetona- d_6 .

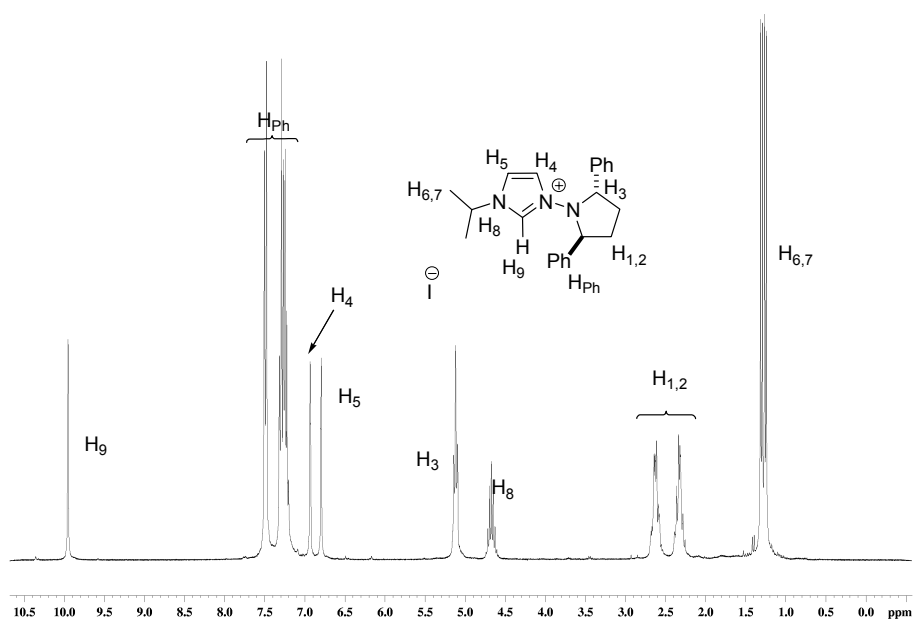


Espectro de 1H -RMN (500 MHz) de **64** en benceno- d_6 .

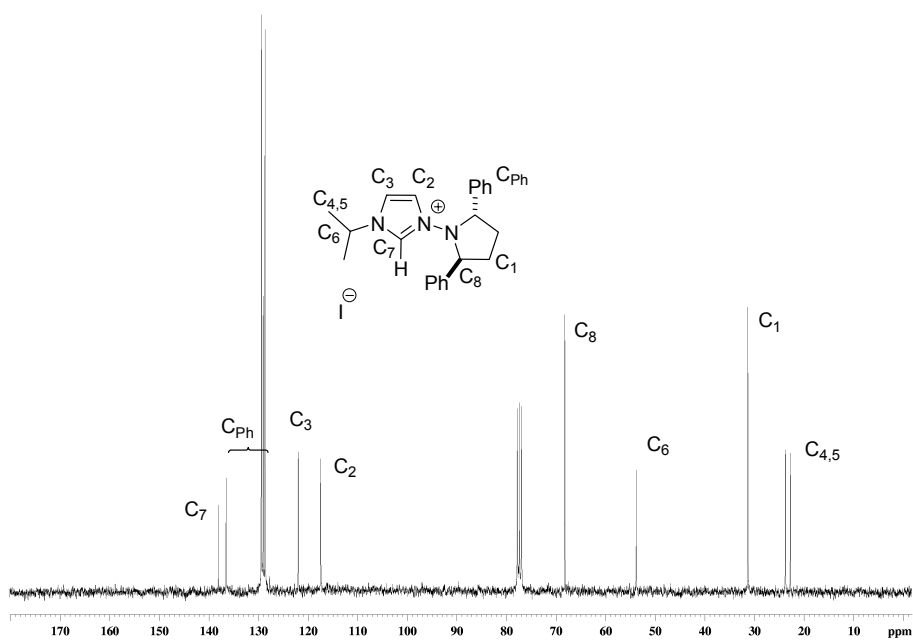


Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz) de **64** en benceno- d_6 .

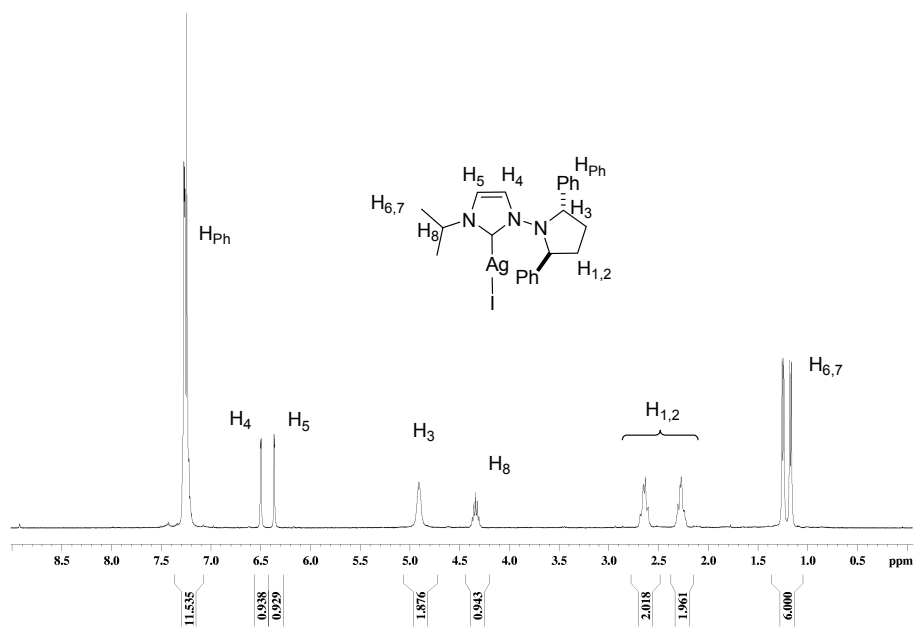
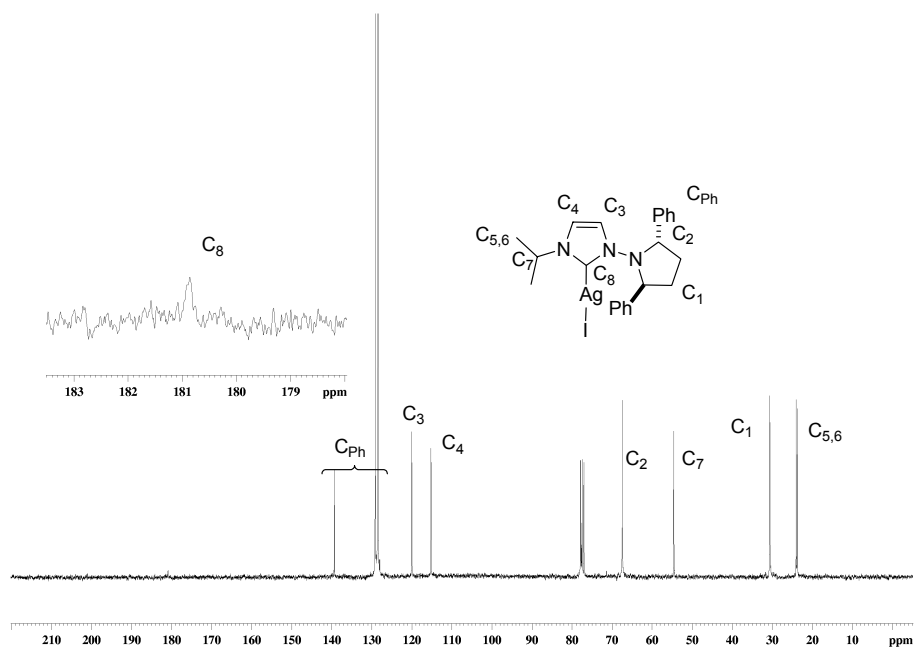
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz) de **69** en benceno-d₆.Espectro de ¹³C-RMN (300 MHz) de **69** en CDCl₃ a -50 °C

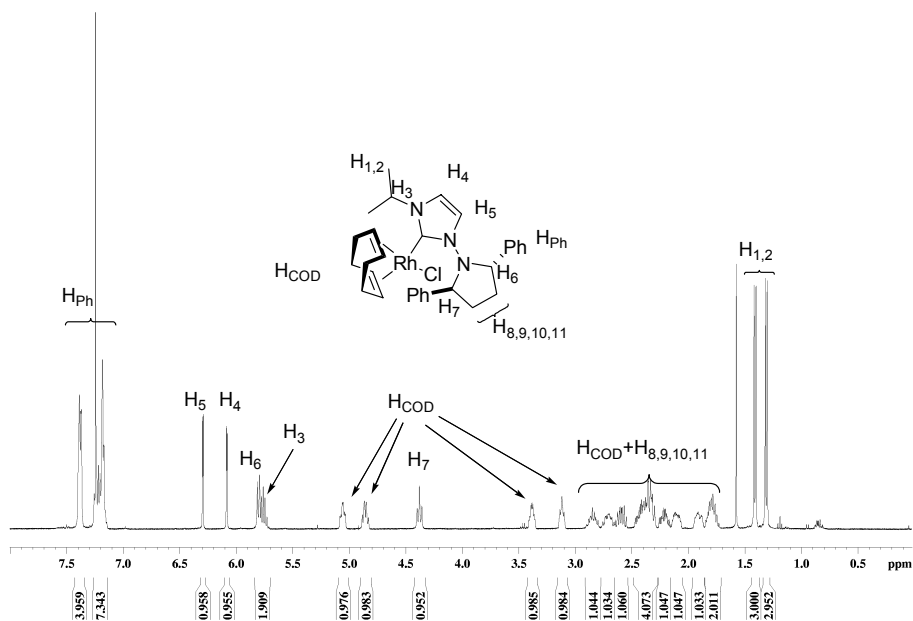


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) de **72** en CDCl_3 .

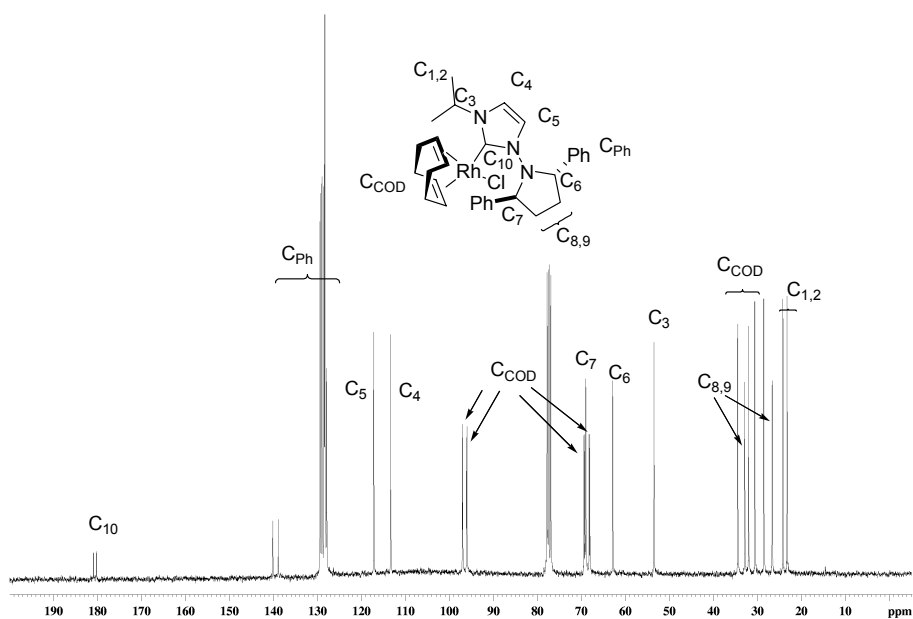


Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) de **72** en CDCl_3 .

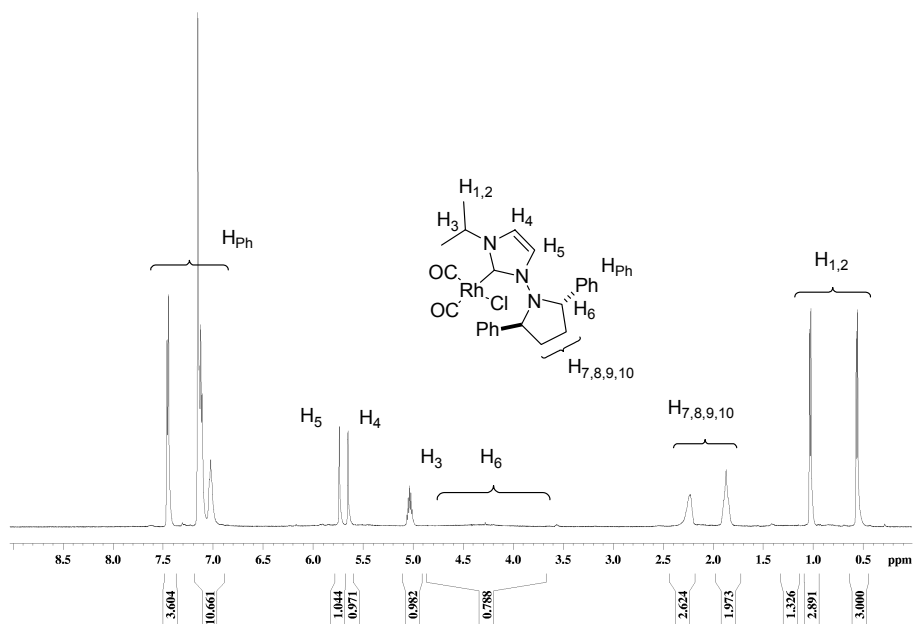
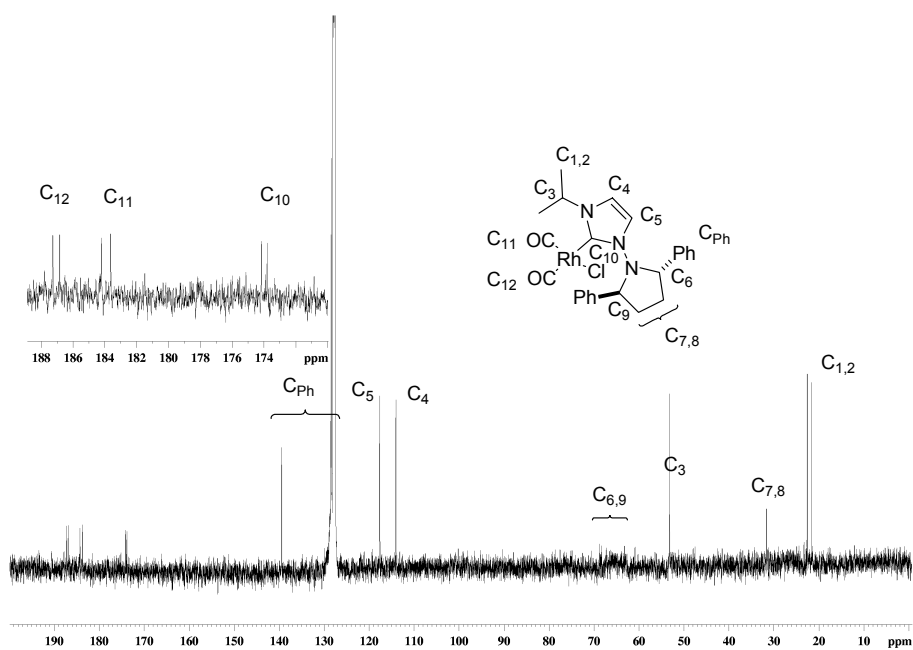
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz) de **76** en CDCl₃Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz) de **76** en CDCl₃.

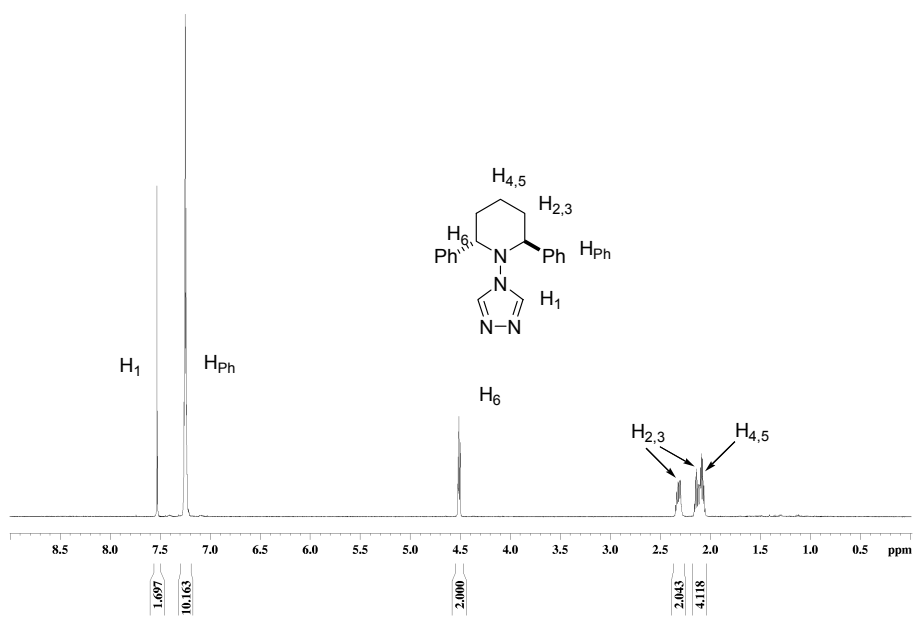


Espectro de ¹H-RMN (500 MHz) de **77** en CDCl₃

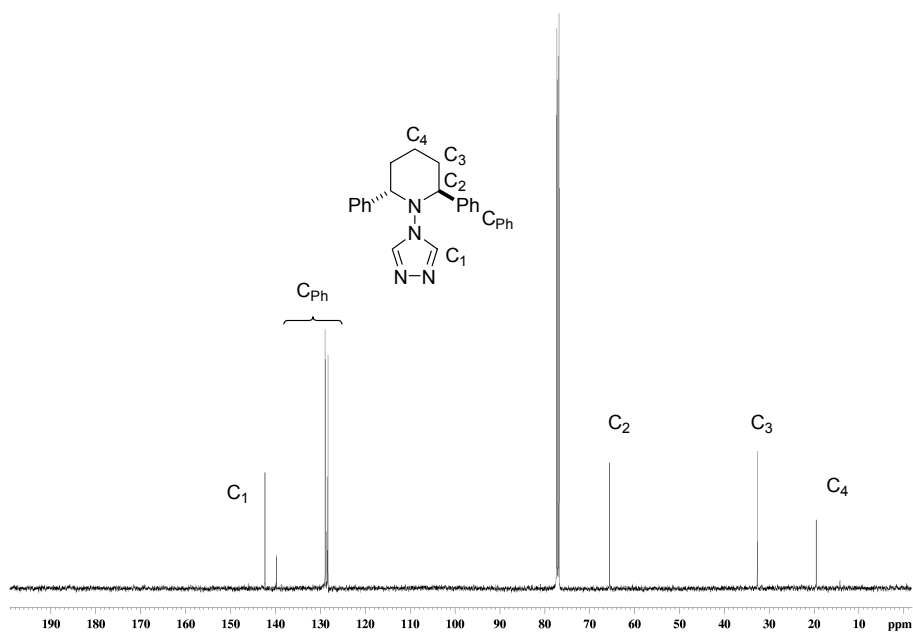


Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz) de **77** en CDCl₃.

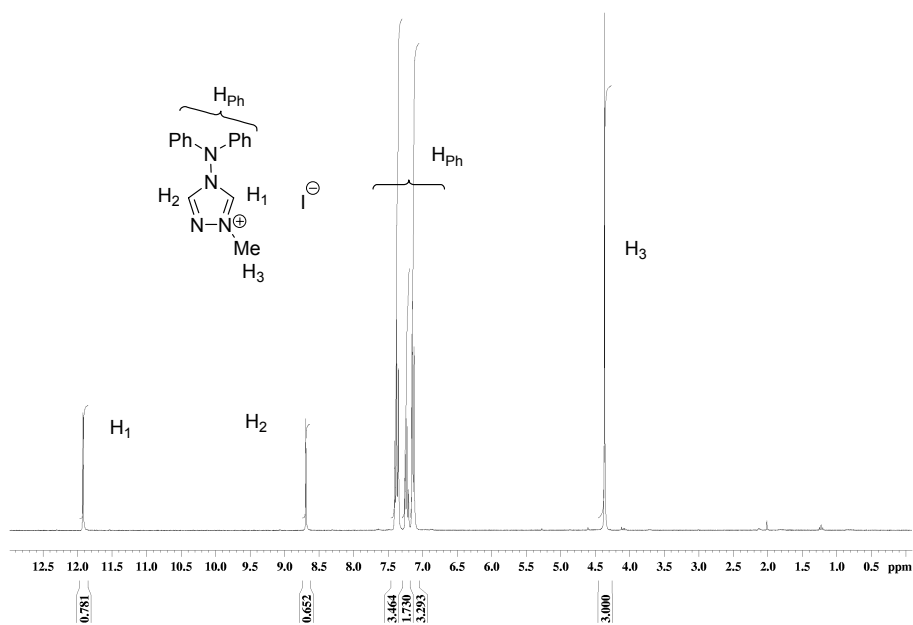
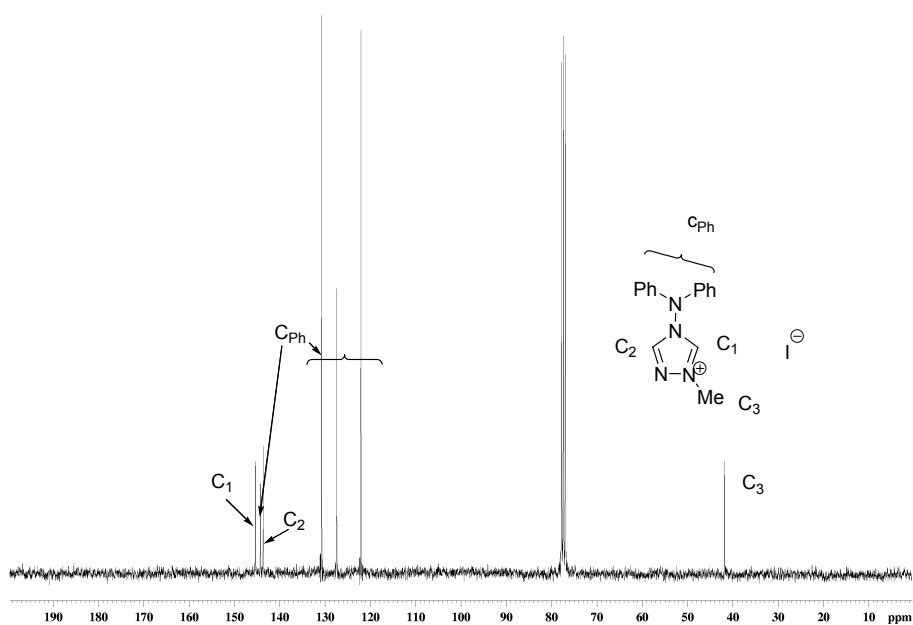
Espectro de ¹H-RMN (500 MHz) de **81** en benceno-d₆Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz) de **81** en benceno-d₆

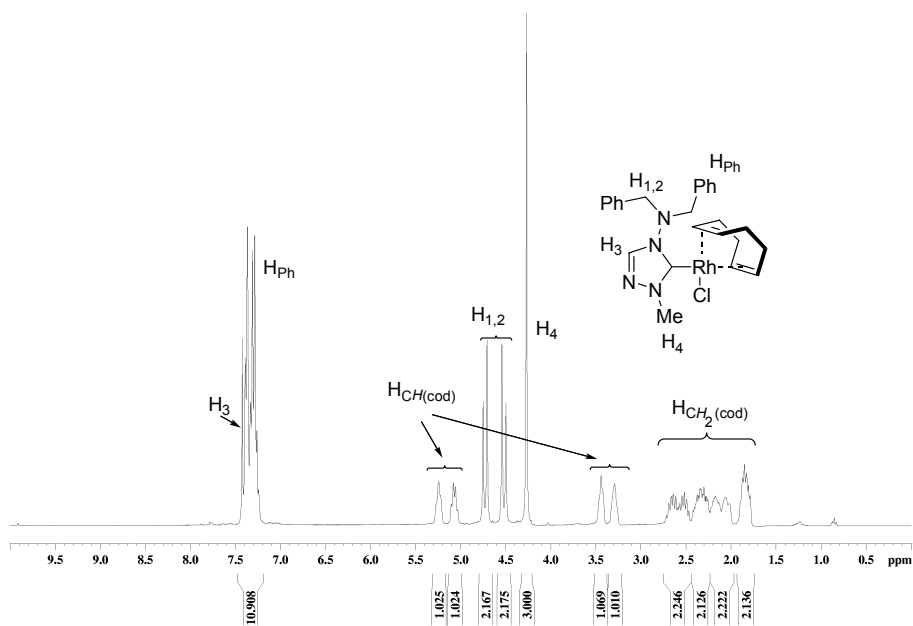


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz) de **88** en CDCl_3

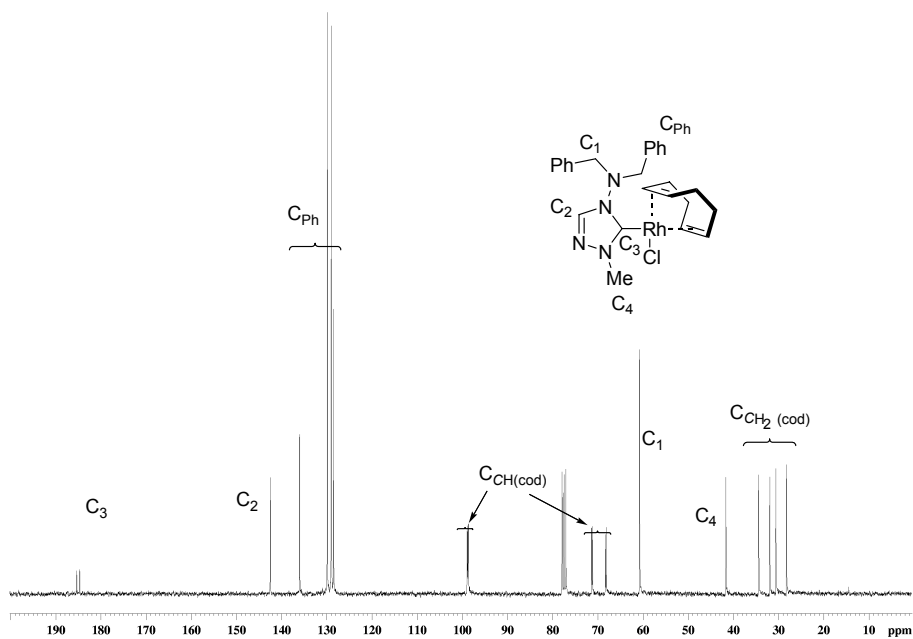


Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz) de **88** en CDCl_3

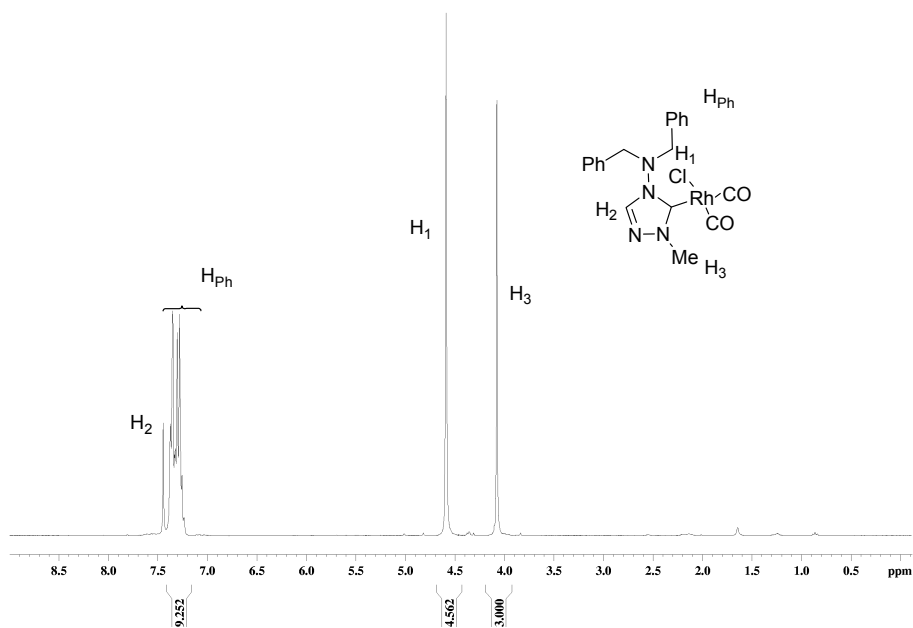
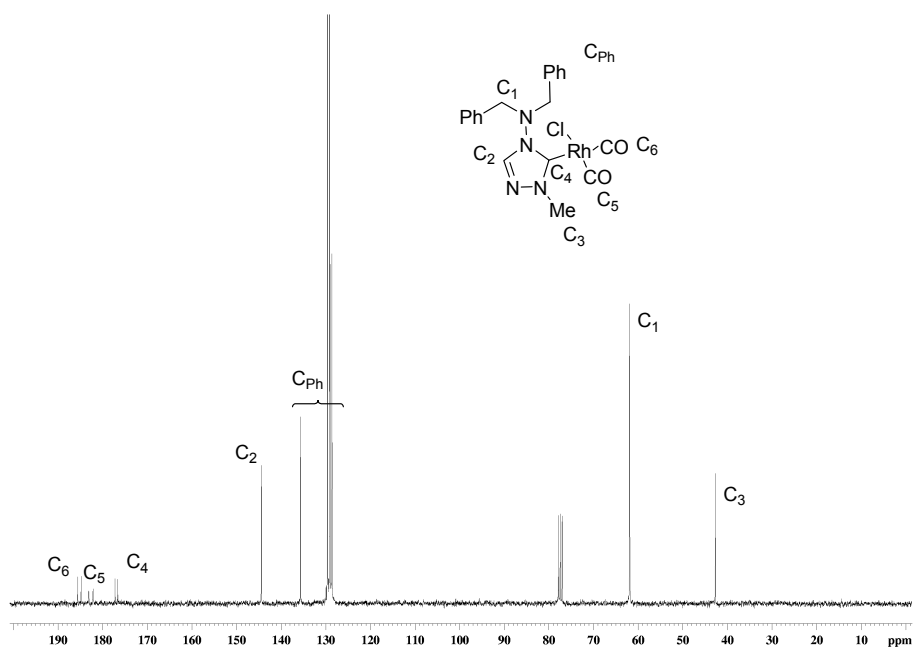
Espectro de 1H -RMN (300 MHz) de **91** en $CDCl_3$ Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz) de **91** en $CDCl_3$

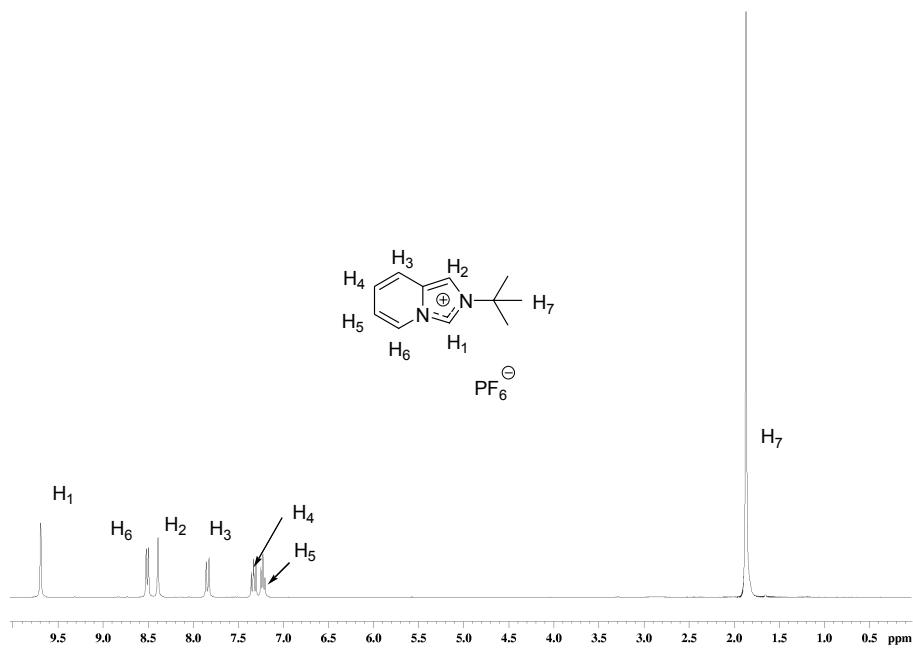


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz) de **93** en CDCl_3

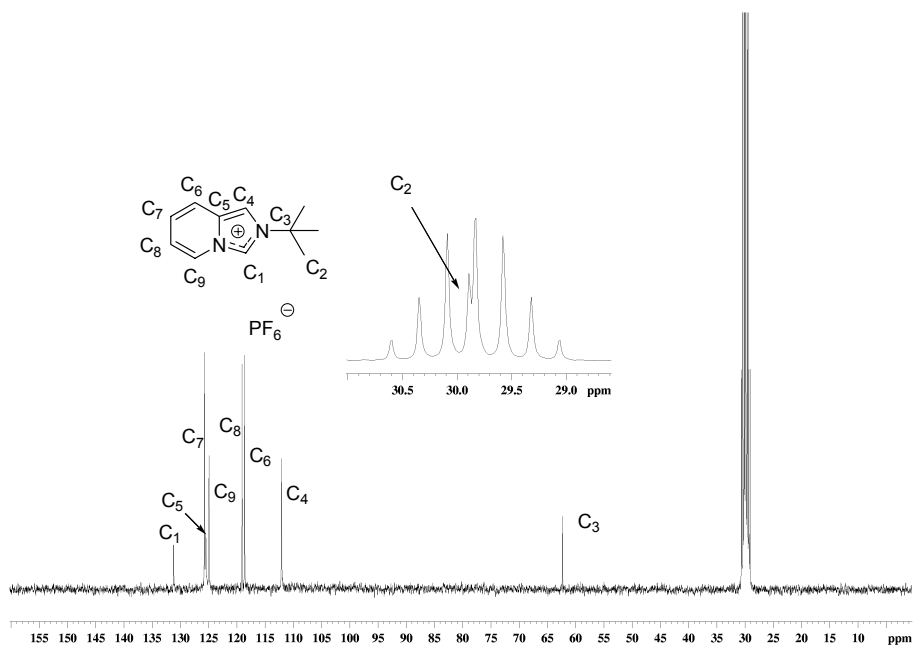


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz) de **93** en CDCl_3 .

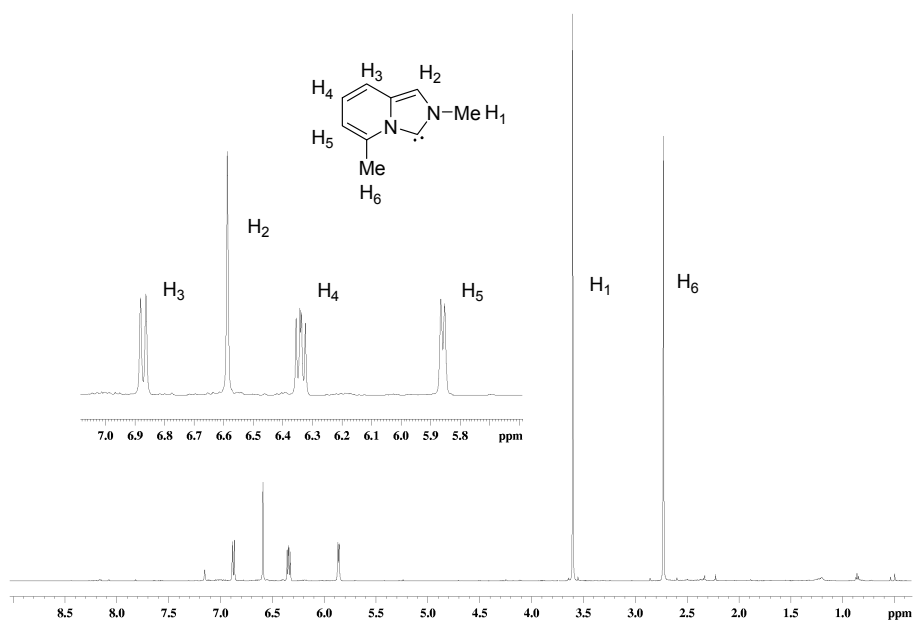
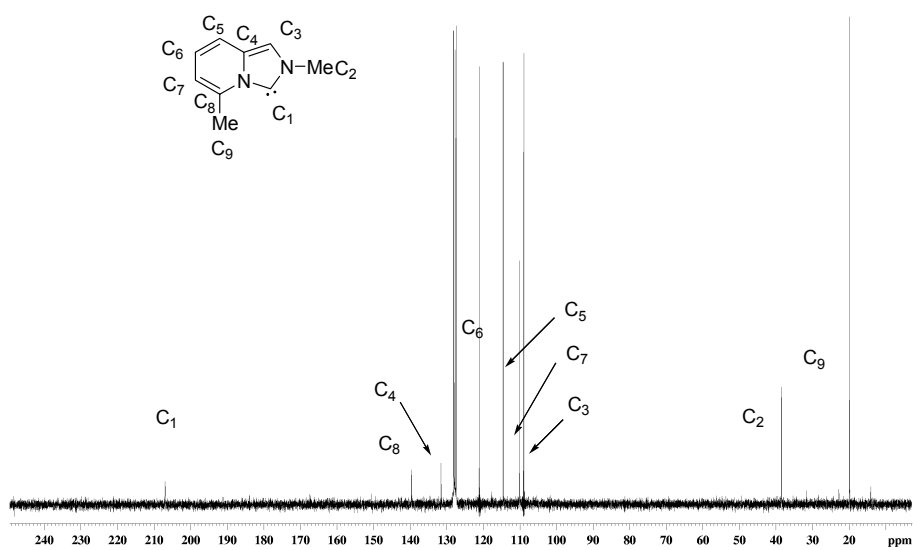
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz) de **103** en CDCl_3 Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz) de **103** en CDCl_3

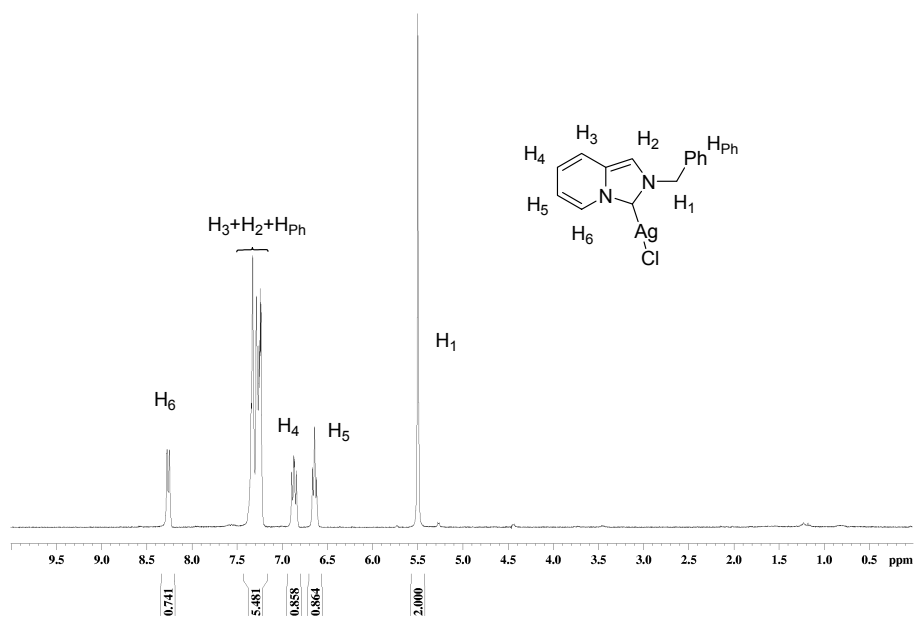


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300MHz) de **122** en acetona- d_6

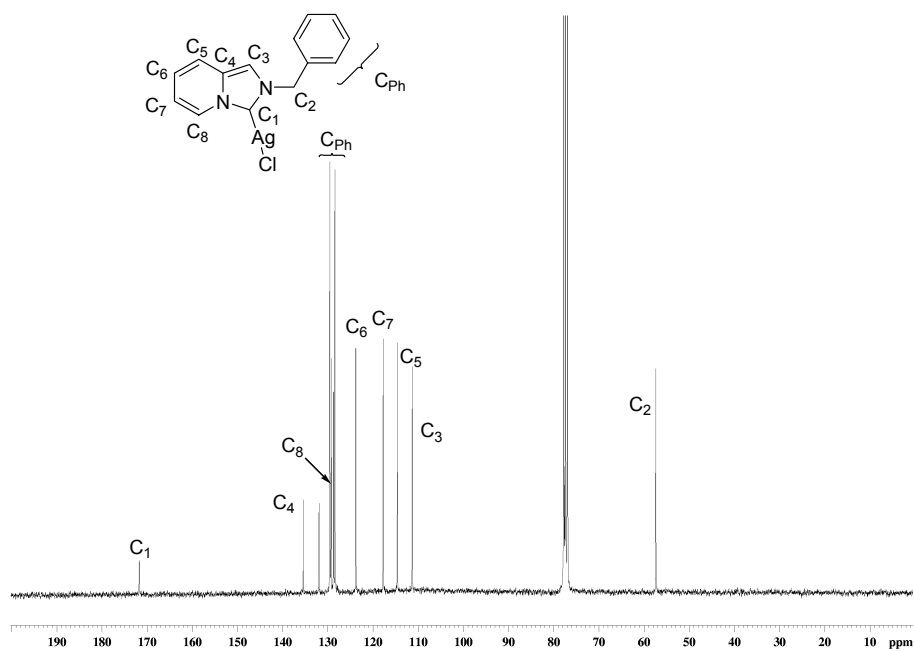


Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz) de **122** en acetona- d_6

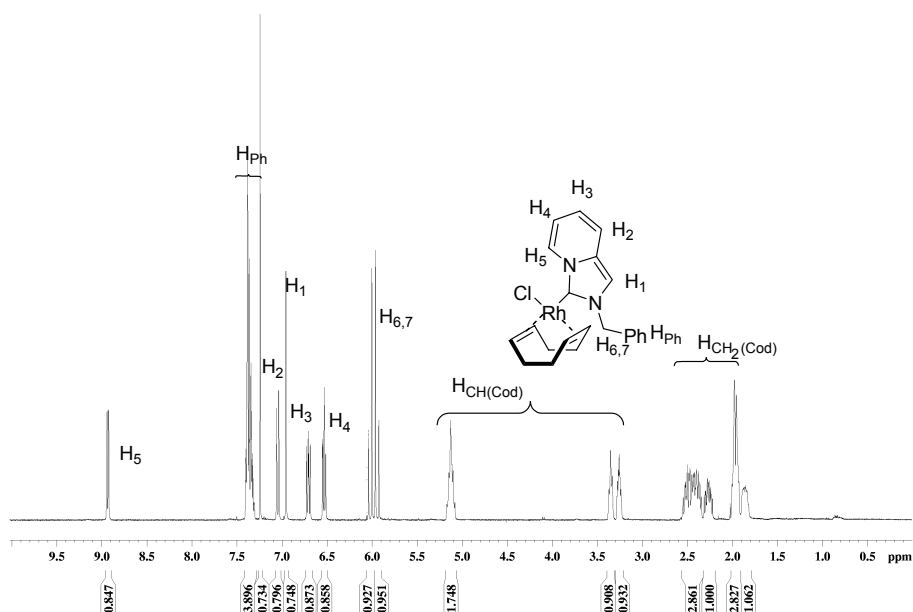
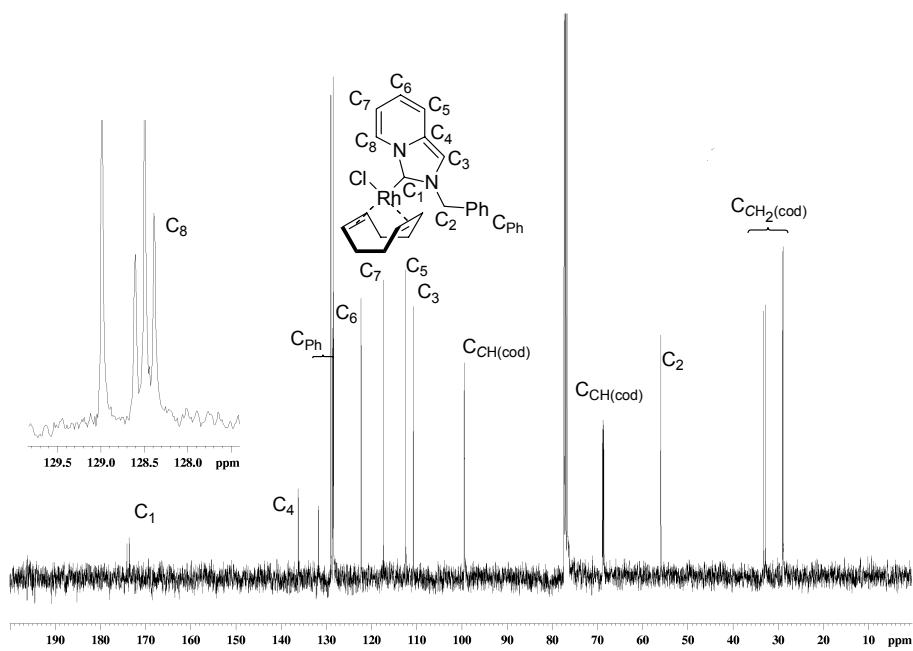
Espectro de ¹H-RMN (500MHz) de **123** en benceno-d₆Espectro de ¹³C-RMN (125MHz) de **123** en benceno-d₆

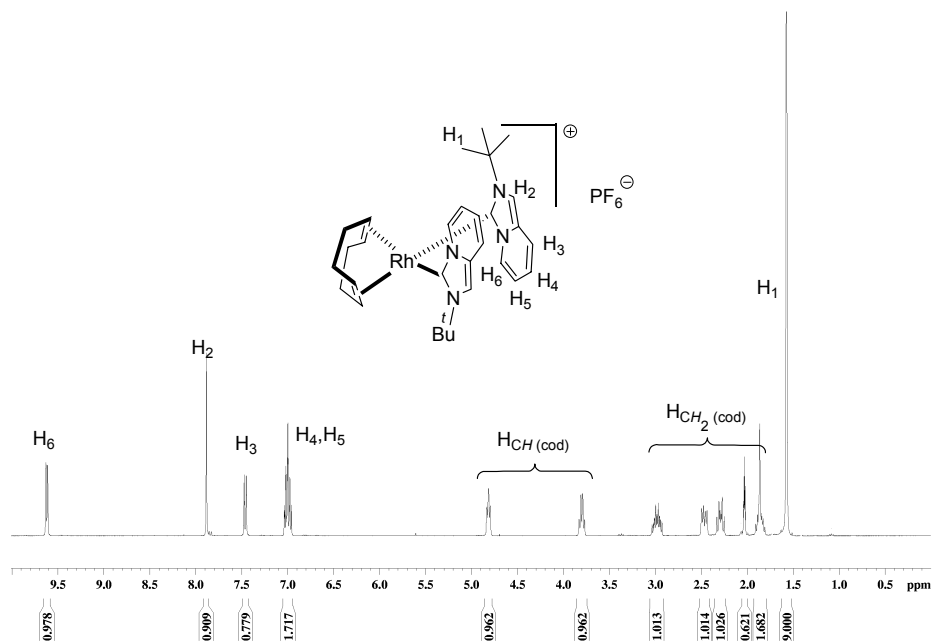


Espectro de ^1H -RMN (300MHz) de **132** en CDCl_3 .

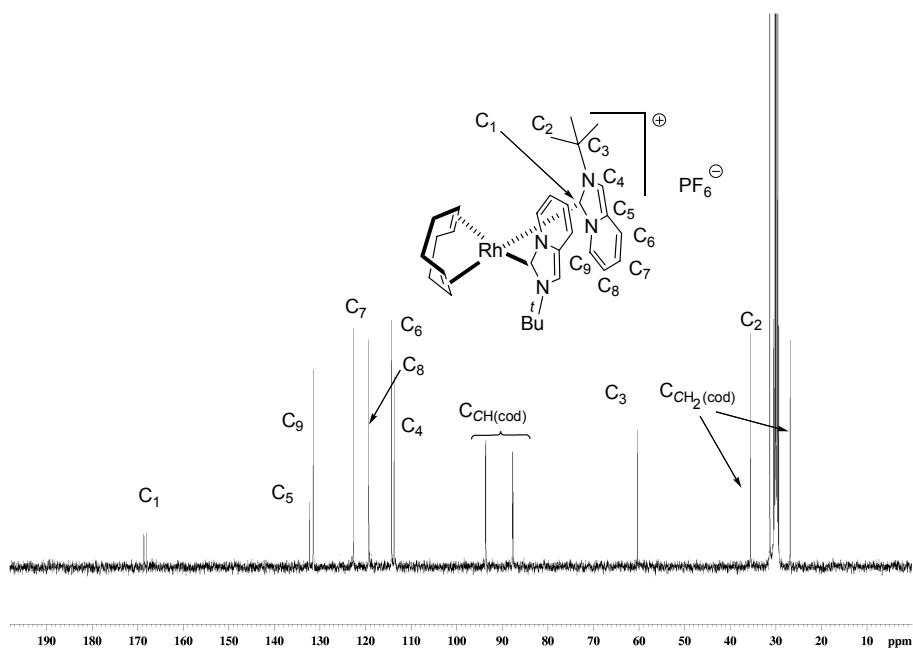


Espectro de ^{13}C -RMN (75MHz) de **132** en CDCl_3

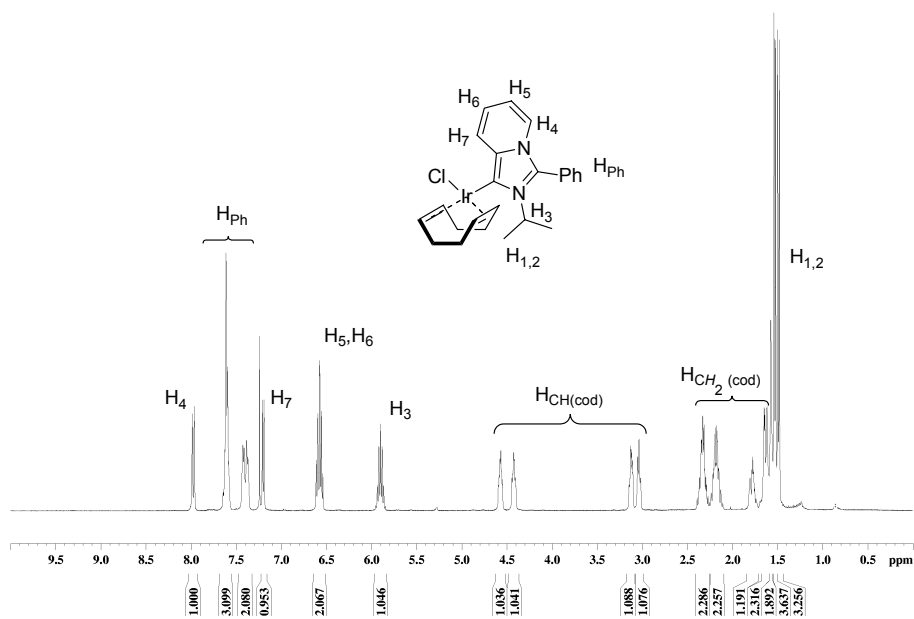
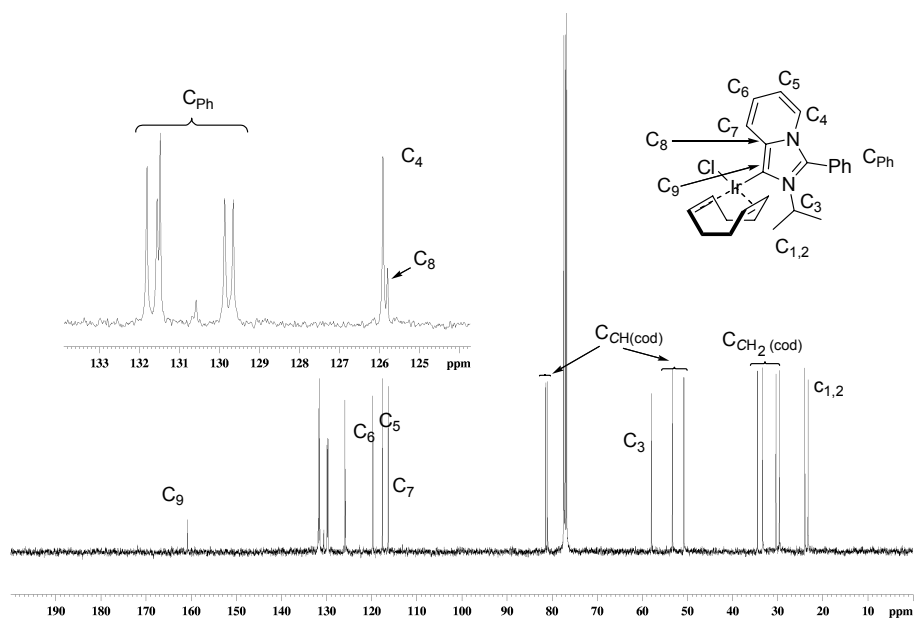
Espectro de ^1H -RMN (400MHz) de **134** en CDCl_3 Espectro de ^{13}C -RMN (100MHz) de **134** en CDCl_3

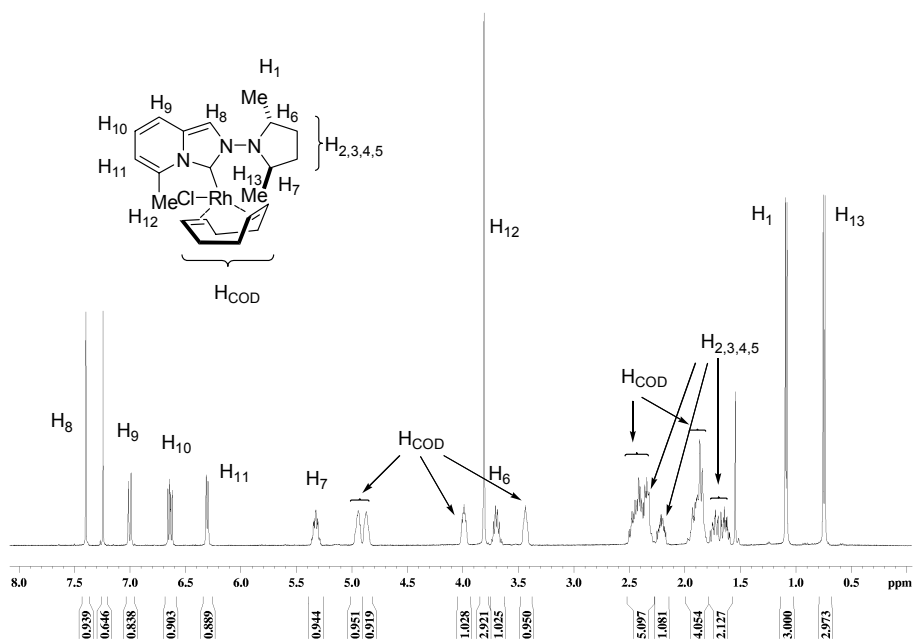


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (400MHz) de **137** en acetona- d_6

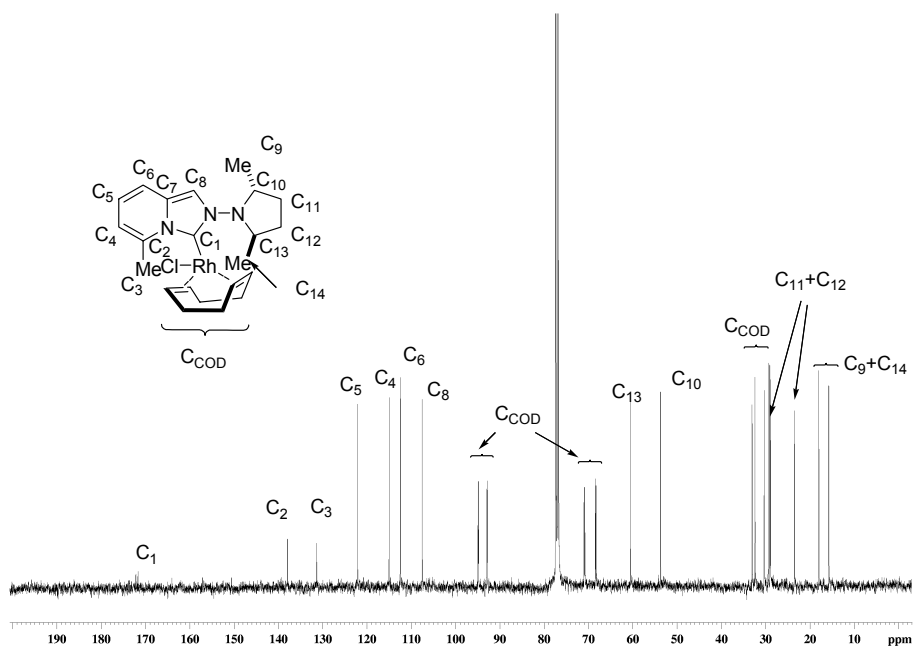


Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz) de **137** en acetona- d_6

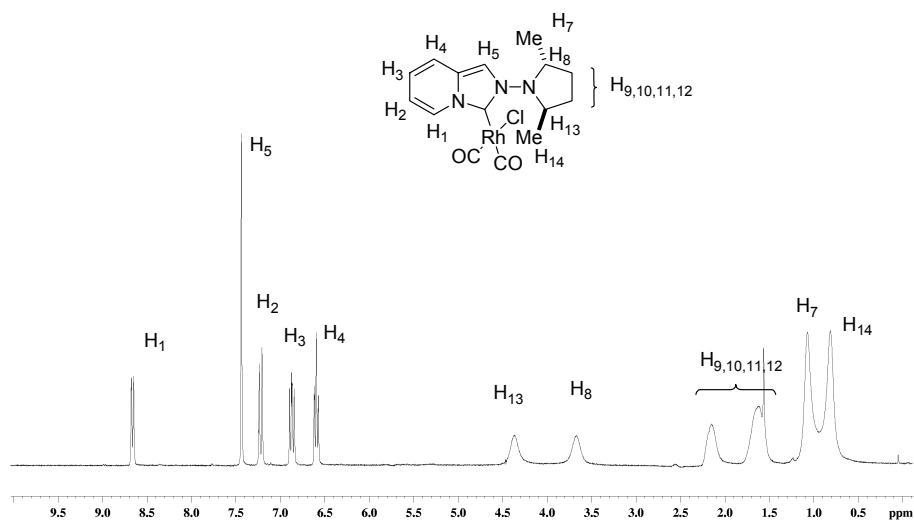
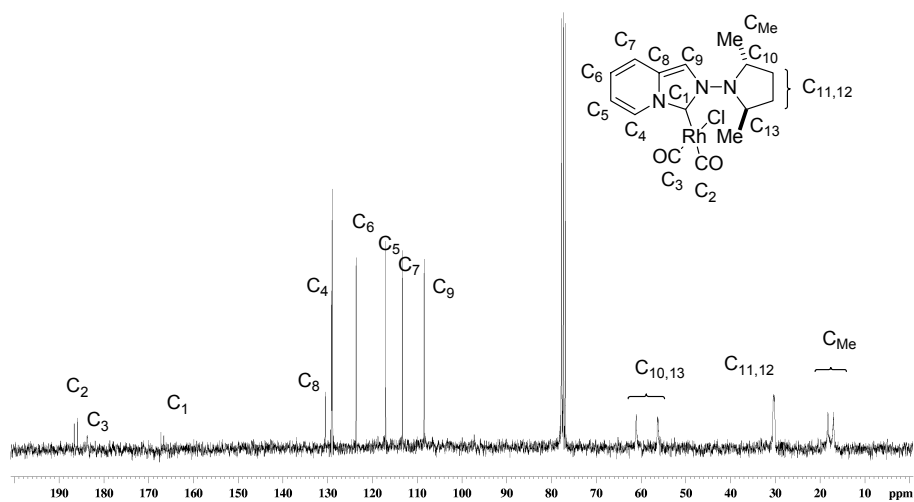
Espectro de ¹H-RMN (400MHz) de **151** en CDCl₃Espectro de ¹³C-RMN (100MHz) de **151** en CDCl₃



Espectro de ¹H-RMN (400MHz) de **145** en CDCl₃



Espectro de ¹³C-RMN (100MHz) de **145** en CDCl₃

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300MHz) de **146** en CDCl_3 Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz) de **146** en CDCl_3

Índice general

ÍNDICE GENERAL

I. Introducción general.	1
II. Bishidrazonas de glioxal: Una nueva familia de ligandos en catálisis asimétrica.	5
II.1. Introducción y objetivos.	5
II.2. Bis-hidrazonas de glioxal como ligandos en reacciones de Diels-Alder.	15
II.2.1. Antecedentes de versiones catalíticas enantioselectivas de la reacción de Diels-Alder.	15
II.2.2. Bis-hidrazonas derivadas de prolina como ligandos en la reacción de Diels-Alder.	24
II.2.2.1. Síntesis de bis-hidrazonas de glioxal a partir de hidracinas derivadas de prolina	24
II.2.2.2. Reacciones de Diels-Alder catalizadas por bis-hidrazonas quirales de glioxal.	25
II.2.3. Bis-hidrazonas del glioxal derivadas de hidracinas C ₂ -simétricas como ligandos en la reacción de Diels-Alder.	29
II.2.3.1. Síntesis de bis-hidrazonas del glioxal derivadas de hidracinas C ₂ -simétricas.	29
II.2.3.2. Estudio de la utilidad de las bis-hidrazonas 20-23 como ligandos en la reacción de Diels-Alder modelo. Optimización de los resultados.	34
II.2.3.3. Extensión del uso del catalizador 20 -Cu(TfO) ₂ a la reacción de Diels-Alder con otros dienos.	36
II.2.3.4. Interpretación del transcurso estereoquímico de la reacción.	39
II.3. Conclusiones.	41
II.4. Parte experimental.	42
II.4.1. Síntesis de bis-hidrazonas quirales del glioxal derivadas de prolina 6-12 .	42
II.4.2. Síntesis de hidracinas de simetría C ₂ 18-19 .	47
II.4.3. Síntesis de bis-hidrazonas del glioxal derivadas de hidracinas de simetría C ₂ 20-23 .	49
II.4.4. Procedimiento general para las ciclaciones de Diels-Alder entre la N-acriloiloxazolidinona y diferentes dienos catalizadas por 20 -Cu(TfO) ₂ 15, 24-27 .	51
III. Carbenos N-Heterocíclicos quirales N-dialquilamino sustituidos.	55
III.1. Introducción y objetivos.	55

III.2. Estructura y reactividad de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos. Generalidades	63
III.2.1. Naturaleza, estructura y geometría de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos.	63
III.2.2. Reactividad de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	70
III.2.2.1. Dimerización.	70
III.2.2.2. Adiciones a enlaces C=O.	78
III.2.2.3. Adiciones a enlaces polarizados X-H.	78
III.2.2.4. Formación de complejos metálicos.	79
III.2.2.4.1. Síntesis de complejos metal-carbeno <i>N</i> -heterocíclico.	80
III.2.2.4.2. Evaluación de la capacidad donadora σ de los carbenos <i>N</i> -heterocíclico.	82
III.2.2.4.3. Efectos de la rotación restringida del enlace metal-carbono carbénico.	84
III.2.3. Aplicaciones de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos en catálisis homogénea.	85
III.3. Síntesis y propiedades de <i>N,N</i> -Bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.	91
III.3.1. Síntesis de <i>N,N</i> -Bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.	92
III.3.1.1. Síntesis de sales de 4,5-dihidroimidazolio a partir de bis-hidrazonas	93
III.3.1.2. Reactividad de las sales de 4,5-dihidroimidazolio. Síntesis de <i>N,N</i> -bis(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.	95
III.3.2. Síntesis de complejos metálicos de Rh derivados de <i>N,N</i> -bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos.	99
III.3.3. Evaluación de la capacidad donadora de los <i>N,N</i> -bis-(dialquilamino)imidazolin-2-ilidenos	102
III.3.4. Conclusiones.	104
III.3.5. Parte experimental.	105
III.3.5.1. Síntesis de la bis-hidrazona 48	105
III.3.5.2. Procedimiento general para la reducción de bis-hidrazonas 49-51	106
III.3.5.3. Síntesis de 53	107
III.3.5.4. Síntesis de 54	108
III.3.5.5. Síntesis de 55	108
III.3.5.6. Síntesis de 56	109
III.3.5.7. Síntesis de 57	110
III.3.5.8. Síntesis de 58	110
III.3.5.9. Síntesis de 59	111
III.3.5.10. Síntesis de 63	112

III.3.5.11. Síntesis de 64	112
III.3.5.12. Síntesis de 65	113
III.3.5.13. Procedimiento general para la síntesis de complejos de tipo RhCl(COD)L; L= carbeno 66-68	114
III.3.5.14. Síntesis de 69	116
III.4. Síntesis y propiedades de <i>N</i> -alquil- <i>N'</i> -(dialquilamino)imidazol-2-ilidenos.	117
III.4.1. Síntesis de <i>N</i> -alquil- <i>N'</i> -dialquilaminoimidazoles.	118
III.4.2. Síntesis de las sales de <i>N</i> -alquil- <i>N'</i> -dialquilaminoimidazolio.	122
III.4.3. Síntesis de complejos metálicos de <i>N</i> -alquil- <i>N'</i> -(dialquilamino)imidazol-2-ilidenos.	124
III.4.3.1. Efectos de la rotación restringida del enlace Metal-Carbono carbénico.	124
III.4.3.2. Síntesis de complejos metálicos de <i>N</i> -alquil- <i>N'</i> -(dialquilamino)imidazol-2-ilidenos.	127
III.4.3.3. Evaluación de la capacidad donadora de los <i>N</i> -alquil- <i>N'</i> -(dialquilamino)imidazol-2-ilidenos.	131
III.4.4. Conclusiones.	132
III.4.5. Parte experimental.	133
III.4.5.1. Síntesis de 70	133
III.4.5.2. Síntesis de 71	133
III.4.5.3. Síntesis de 72	134
III.4.5.4. Síntesis de 73	134
III.4.5.5. Síntesis de 74	135
III.4.5.6. Síntesis de 75	136
III.4.5.7. Síntesis de 76	136
III.4.5.8. Síntesis de 77	137
III.4.5.9. Síntesis de 78	137
III.4.5.10. Síntesis de 79	138
III.4.5.11. Síntesis de 80	139
III.4.5.12. Síntesis de 81	140
III.5. <i>N</i> -dialquilamino-1,2,4-triazol-5-ilidenos.	141
III.5.1. Síntesis de 4-dialquilamino-1,2,4-triazoles.	141
III.5.2. Síntesis de sales de 1-(alquil)-4-(dialquilamino/diarilamino/alcoxi)-1,2,4-triazolio aquirales 55-58 y sus complejos metálicos derivados de Rh(I) racémicos	144

III.5.3. Síntesis de las sales de 1-(isopropil)-4-dialquilamino-1,2,4-triazolio con restos dialquilamino quirales. Inducción asimétrica en la formación de los enlaces Rh-C en los correspondientes complejos metálicos.	145
III.5.4. Evaluación de la capacidad donadora de los 4-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos.	146
III.5.5. Síntesis de los complejos tipo $[\text{Rh}(\text{carbeno})_2(\text{cod})]\text{X}$.	149
III.5.6. Conclusiones.	153
III.5.7. Parte experimental.	154
III.5.7.1. Procedimiento general para la síntesis de 1-alkil-4-(dialquilamino/alcoxi)-1,2,4-triazoles 82-88 .	154
III.5.7.2. Procedimiento general para la síntesis de las sales de 1-metil-4-(dialquilamino/alcoxi)-1,2,4-triazolio 89-92 .	157
III.5.7.3. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $\text{RhCl}(\text{COD})[1\text{-metil-4-(dialquilamino/alcoxi)-1,2,4-triazol-5-ilideno}]$ 93-96 .	159
III.5.7.4. Procedimiento general para la síntesis de las sales quirales de tipo 4-(dialquilamino)-2-isopropil-1,2,4-triazolio 97-99 .	162
III.5.7.5. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $\text{RhI}(\text{COD})[4\text{-(dialquilamino)-1-isopropil-1,2,4-triazol-5-ilideno}]$ 100-102 .	164
III.5.7.6. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $\text{RhCl}(\text{CO})_2[4\text{-8dialquilamino/alcoxi)-1-metil-1,2,4,-triazol-5-ilideno}]$ 103-107 .	166
III.5.7.7. Síntesis de 108 .	169
III.5.7.8. Síntesis de 109 .	170
III.5.7.9. Síntesis de 110 .	170
III.5.7.10. Síntesis de 111 .	171
III.5.7.11. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $[\text{Rh}(1,2,4\text{-triazol-5-ilideno})_2(\text{COD})]\text{TfO}$ 112 y 113 .	171
III.6. Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	175
III.6.1. Síntesis y propiedades de los <i>N</i> -alquilimidazo[1-5,a]piridin-3-ilidenos.	177
III.6.1.1. Síntesis de sales de <i>N</i> -alquilimidazo[1,5-a]piridinio.	177
III.6.1.2. Síntesis de los <i>N</i> -alquil(aril)imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	179
III.6.1.3. Síntesis, estructura y comportamiento dinámico de los complejos de Rh(I) de los <i>N</i> -alquilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	181
III.6.1.4. Evaluación de la capacidad donadora σ de los <i>N</i> -	

alquilimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	187
III.6.2. <i>N</i> -dialquilamino imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	188
III.6.2.1. Síntesis de las sales de <i>N</i> -dialquilamino imidazo[1,5-a]piridinio.	188
III.6.2.2. Síntesis, estructura y comportamiento dinámico de complejos de Rh(I) de los <i>N</i> -dialquilamino[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	189
III.6.2.3. Evaluación de la capacidad donadora σ de los <i>N</i> -dialquilaminoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.	192
III.6.3. Reactividad de la sales de imidazo[1,5-a]piridinio protegidas en la posición C-3.	193
III.6.3.1. Evaluación de la capacidad donadora σ de los imidazo[1,5-a]piridin-1-ilidenos.	201
III.6.4. Conclusiones.	203
III.6.5. Parte experimental.	204
III.6.5.1. Síntesis de 116 .	204
III.6.5.2. Síntesis de 117 .	204
III.6.5.3. Procedimiento general para la síntesis directa de sales de imidazo[1,5-a]piridinio 118-122 .	205
III.6.5.4. Procedimiento general para la preparación de los carbenos libres 123-126 .	208
III.6.5.5. Procedimiento general para la preparación de los complejos RhCl(COD)carbeno 127-129 a partir de los carbenos libres 123-125 .	210
III.6.5.6. Procedimiento general para la preparación de los complejos carbeno-haluro de plata(I) 130-133 .	212
III.6.5.7. Procedimiento general para la síntesis de los complejos RhCl(ImPy)(COD) 127-129 y 134 por transmetalación a partir de los carbenos coordinados a plata.	214
III.6.5.8. Procedimiento general para la preparación de los complejos Rh(carbeno) ₂ (COD)PF ₆ 135-137 .	215
III.6.5.9. Síntesis de 138 .	218
III.6.5.10. Síntesis de 139 ...	218
III.6.5.11. Síntesis de 140 .	219
III.6.5.12. Síntesis de 141 .	220
III.6.5.13. Síntesis de 142 .	220
III.6.5.14. Síntesis de 143 .	221
III.6.5.15. Síntesis de 144 .	221

III.6.5.16.Síntesis de 145 .	222
III.6.5.17.Síntesis de 146 .	223
III.6.5.18.Síntesis de 148 .	223
III.6.5.19.Síntesis de 149 .	224
III.6.5.20.Síntesis de 150 .	224
III.6.5.21.Síntesis de 151 .	225
III.6.5.22.Síntesis de 152 .	226
III.6.5.23.Síntesis de 154 .	226
III.6.5.24.Síntesis de 155 .	227
Apéndice I. Métodos generales y materias primas.	229
Apéndice II. Espectros seleccionados.	239