



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



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

**DISEÑO DE LIGANDOS MIXTOS CARBENO *N*-HETEROCÍCLICO
(CNH)/TIOÉTER Y APLICACIONES EN CATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA**

Memoria presentada por el Licenciado
Arcadio Vázquez Álvarez para optar al
grado de Doctor en Química.

Sevilla, 2012



**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. José María Lassaletta Simón
Profesor de Investigación del CSIC
Instituto de Investigaciones Químicas

Fdo. Rosario Fernández Fernández
Catedrática de Universidad
Dpto. Química Orgánica de la
Universidad de Sevilla

Agradecimientos

Dicen poetas -amigos sobre todo- que es en la oscuridad y la tranquilidad de la noche cuando mejor fluye la tinta con las ideas, incertidumbres, nostalgias... Pues aquí me encuentro, inmerso en la profunda madrugada y una crecida luna intentando hacerse un hueco entre las grises nubes de mi tierra, ya saben, Vengo del Norte, en el intento de esbozar unas simples líneas-páginas que tal vez sean las que más tarde en dar por bien terminadas.

Una Tesis conlleva miles de recuerdos, infinitud de anécdotas y de nombres, pero la primera mención, sin duda, ha de ser la de mis padres, que me apoyaron desde el primer momento, sin objeción, en mi nueva etapa y a quienes debo, en gran medida y siempre, el haber conseguido lo que hasta aquí me trae.

Quisiera, por supuesto, expresar mi agradecimiento a los directores de esta Tesis, el Dr. José María Lassaletta y la Dra. Rosario Fernández, por la oportunidad que me brindaron de formar parte de su grupo, por darme a conocer e iniciarme en el mundo de la investigación y por sus consejos e ideas para sacar adelante los proyectos en curso. Los inicios siempre son difíciles y no debo olvidarme de la Dra. Eloísa Martín, quien me ayudó a desenvolverme en un laboratorio de investigación.

Me gustaría acordarme y agradecer al Dr. Manuel Alcarazo el que me hubiera permitido hacer en su grupo de investigación, perteneciente al Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, una estancia breve durante la realización de esta tesis.

Al Ministerio, en su día de Educación, por desbordarnos con memorias y papeleos y por la beca predoctoral FPU concedida, gracias a la cual fue viable la realización de esta Tesis doctoral.

A los investigadores del Instituto de Investigaciones Químicas, que en no pocos momentos me ayudaron desinteresadamente, dejando a un lado sus muchos quehaceres. También quiero expresar mi gratitud al personal técnico y personal no investigador del Centro (personal de seguridad, mantenimiento, limpieza, informática, etc.) su disponibilidad total siempre que lo he necesitado.

No sólo con buena tinta, sino también con tinto avanza y se redacta un estudio de este talante y no es sólo vida la que emerge del laboratorio. Durante todo este tiempo en Sevilla he podido disfrutar de una ciudad estupenda y de toda su gente y por ello mención merecen igualmente todas aquellas personas que te vas encontrando en el camino, en el laboratorio, de día, de congreso, de noche, de viaje... Vaya en esta página un recuerdo para todos esos nombres que, sólo por haberlos conocido, consiguen que la vida mejore en muchos aspectos. A toda mi gente de Asturias que, por mucho tiempo que esté fuera, avalan que a mi vuelta, más temprano o más tarde, me sienta como si nada hubiera cambiado ni el tiempo hubiera transcurrido. Muchas gracias a todos.

Aglutinar en estas escasas líneas tantas gratas imágenes, tantas enriquecedoras experiencias y tantos nombres con los que podríamos fácilmente componer un anexo más a esta tesis, se me hace hartamente difícil. He intentado, en cualquier caso, no defraudar ni dejar a nadie en el camino. Todos los que están y todos los que son bien saben cuánto son.

En esta Tesis Doctoral se presentarán los resultados obtenidos en el empeño de crear un nuevo diseño de catalizadores C_2 -simétricos y no C_2 -simétricos basados en carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales. Se buscará una optimización de dichos catalizadores mediante la modificación estructural de los mismos tanto para obtener una colección tal en la que podamos encontrar aquellos que produzcan una interacción básicamente estérica con el sustrato, electrónica o una combinación de ambas. Por otro lado, también se expondrá y comentará la aplicación de dichos catalizadores en catálisis enantioselectiva. Adicionalmente se incluye el estudio acerca de nuevos ligandos basados en nitrógeno (I).

Índice general

ÍNDICE GENERAL

Introducción	25
I. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos complejos de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales	31
I.I. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos. Aspectos fundamentales	38
I.I.1. Naturaleza, estructura y estabilidad de los CNH	38
I.I.2. Reactividad de los CNHs. Formación de complejos metálicos	47
I.I.3. Síntesis de complejos metálicos con ligandos carbeno <i>N</i> -heterocíclico	53
I.I.4. Quiralidad en carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	58
I.II. Aplicaciones en catálisis enantioselectiva de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos quirales	69
I.II.1. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos como ligandos de metales de transición	69
I.II.2. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos en organocatálisis	74
I.III. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos complejos metálicos que contienen ligandos quirales carbeno <i>N</i> -heterocíclico/tioéter	81
I.III.1. Síntesis de nuevas sales <i>N</i> -heterocíclicas quirales precursoras de ligandos S/CNH/S	90
I.III.1.1. Síntesis de los agentes alquilantes enantiopuros 6-10 y 16	91
I.III.1.2. Reacción de alquilación. Síntesis de sales precursoras de CNHs	93
I.III.1.2.1. Síntesis de los haluros de imidazolio quirales tipo <i>pincer</i> 25-30	94
I.III.1.2.2. Síntesis de las sales monoaminoheterocíclicas 33-38	99
I.III.1.2.3. Síntesis de las sales diaminoheterocíclicas 46-69 , 71-72 y 80-82	100

I.III.2. Síntesis y estudio de la actividad catalítica de los complejos de plata con ligandos de tipo <i>pincer</i> S/CNH/S en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos	107
I.III.2.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones. Antecedentes	107
I.III.2.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos de plata quirales 96-100	120
I.III.3. Síntesis y estudio de la actividad catalítica de complejos con ligandos mixtos CNH/S en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard	127
I.III.3.1. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard. Antecedentes	127
I.III.3.2. Reacciones de alquilación alílica asimétrica libre de cobre entre derivados alílicos y reactivos de Grignard catalizadas por nuevos carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	145
I.III.4. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos como ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio	163
I.III.4.1. Introducción	163
I.III.4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado	167
I.III.4.3. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura	171
I.III.4.4. Reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva catalizada por carbenos de paladio <i>N</i> -heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales	184
I.IV. Conclusiones	193
II. Síntesis y propiedades de coordinación de ligandos basados en nitrógeno (I)	199
II.I. Introducción	199
II.II. Ligandos basados en nitrógeno (I)	206
II.II.1. Síntesis de nuevos ligandos basados en nitrógeno (I)	207

II.III. Conclusiones	214
III. Parte Experimental	219
III.I. Métodos generales	219
III.II. Materias primas	222
III.II.1. Productos comerciales	222
III.II.2. Disolventes	225
III.II.3. Sustancias de partida	227
III.III. Síntesis de nuevas sales <i>N</i> -heterocíclicas quirales	231
III.III.1. Síntesis de los bromoderivados 7-10 y 16	231
III.III.1.1. Síntesis del compuesto 7	231
III.III.1.2. Síntesis del compuesto 8	232
III.III.1.3. Síntesis del compuesto 9	232
III.III.1.4. Síntesis del compuesto 10	233
III.III.1.5. Síntesis del compuesto 16	233
III.III.2. Síntesis de los <i>N</i> -alquilimidazoles 19-21 y 24	234
III.III.2.1. Síntesis del compuesto 19	234
III.III.2.2. Síntesis del compuesto 20	234
III.III.2.3. Síntesis del compuesto 21	235
III.III.2.4. Síntesis del compuesto 24	236
III.III.3. Síntesis de las sales <i>pincer</i> 26-29	236
III.III.3.1. Síntesis del compuesto 26·Br	236
III.III.3.2. Síntesis del compuesto 27·Br	237
III.III.3.3. Síntesis del compuesto 28·Br	238
III.III.3.4. Síntesis del compuesto 29·Br	238
III.III.3.5. Síntesis del compuesto 145	239
III.III.4. Síntesis de las sales monoaminoheterocíclicas 33-38	240
III.III.4.1. Síntesis del compuesto 33·Cl	240
III.III.4.2. Síntesis del compuesto 34·Cl	240
III.III.4.3. Síntesis del compuesto 35·Br	241
III.III.4.4. Síntesis del compuesto 36·Br	242
III.III.4.5. Síntesis del compuesto 37·Br	243
III.III.4.6. Síntesis del compuesto 38·Br	243
III.III.5. Síntesis de sales diaminoheterocíclicas bidentadas C/S 48-49, 51, 53-69 y 71-72.	244

III.III.5.1. Síntesis del compuesto 48	244
III.III.5.2. Síntesis del compuesto 49	245
III.III.5.3. Síntesis del compuesto 51	245
III.III.5.4. Síntesis del compuesto 53	246
III.III.5.5. Síntesis del compuesto 54	247
III.III.5.6. Síntesis del compuesto 55	247
III.III.5.7. Síntesis del compuesto 56	248
III.III.5.8. Síntesis del compuesto 57	249
III.III.5.9. Síntesis del compuesto 58	249
III.III.5.10. Síntesis del compuesto 59	250
III.III.5.11. Síntesis del compuesto 60	251
III.III.5.12. Síntesis del compuesto 61	252
III.III.5.13. Síntesis del compuesto 62	252
III.III.5.14. Síntesis del compuesto 63	253
III.III.5.15. Síntesis del compuesto 64	254
III.III.5.16. Síntesis del compuesto 65	254
III.III.5.17. Síntesis del compuesto 66	255
III.III.5.18. Síntesis del compuesto 67	256
III.III.5.19. Síntesis del compuesto 68	257
III.III.5.20. Síntesis del compuesto 69	257
III.III.5.21. Síntesis del compuesto 71	258
III.III.5.22. Síntesis del compuesto 72	259
III.III.6. Síntesis del 1-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]-1 <i>H</i> -imidazol (<i>R,R</i>)- 44	260
III.III.6.1. Síntesis del compuesto 73	260
III.III.6.2. Síntesis del compuesto 75	260
III.III.6.3. Síntesis del compuesto 76	260
III.III.6.4. Síntesis del compuesto (<i>R,R</i>)- 44	261
III.III.7. Síntesis de los derivados biarílicos 77-79	261
III.III.7.1. Síntesis del compuesto 77	261
III.III.7.2. Síntesis del compuesto 78	262
III.III.7.3. Síntesis del compuesto 79	262
III.III.8. Síntesis de las sales de imidazopiridinio 80-82	263
III.III.8.1. Síntesis del compuesto 80	263

III.III.8.2. Síntesis del compuesto (R_a,R)-81	264
III.III.8.3. Síntesis del compuesto (S_a,R)-81	265
III.III.8.4. Síntesis del compuesto (R_a,R)-82	265
III.III.9. Síntesis de la 5-bromoimidazo[1,5- <i>a</i>]piridina (88)	266
III.III.9.1. Síntesis del compuesto 84	266
III.III.9.2. Síntesis del compuesto 85	267
III.III.9.3. Síntesis del compuesto 86	267
III.III.9.4. Síntesis del compuesto 87	268
III.III.9.5. Síntesis del compuesto 88	268
III.IV. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores nuevos carbenos <i>N</i> -heterocíclicos quirales	269
III.IV.1. Síntesis de los complejos de plata 96-100	269
III.IV.1.1. Síntesis del complejo de plata 96	269
III.IV.1.2. Síntesis del complejo de plata 97	269
III.IV.1.3. Síntesis del complejo de plata 98	270
III.IV.1.4. Síntesis del complejo de plata 99	270
III.IV.1.5. Síntesis del complejo de plata 100	271
III.IV.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores los complejos de plata 96-100. Procedimiento general	272
III.V. Reacciones de adición alílica asimétrica libre de cobre entre derivados de cinamilo y reactivos de Grignard catalizadas por carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	272
III.V.1. Procedimiento general	272
III.V.1.1. Adición de cloruro de <i>iso</i> -propilmagnesio a cloruro de cinamilo	273
III.V.1.2. Adición de cloruro de metilo e <i>iso</i> -propilmagnesio a cloruro de cinamilo y cloruro de α -metilcinamilo	273
III.V.1.3. Adición de cloruro de ciclohexilmagnesio a <i>trans</i> -1,4-dicloro-2-buteno	274
III.VI. Reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva catalizada por carbenos de paladio <i>N</i> -heterocíclicos funcionalizados con tioéter quirales	274

III.VI.1. Síntesis de los complejos de paladio 151-153, 163-172	274
III.VI.1.1. Síntesis del complejo de paladio 151	274
III.VI.1.2. Síntesis del complejo de paladio 152	275
III.VI.1.3. Síntesis del complejo de paladio 153	276
III.VI.1.4. Síntesis del complejo de paladio 163	276
III.VI.1.5. Síntesis del complejo de paladio 164	277
III.VI.1.6. Síntesis del complejo de paladio 165	278
III.VI.1.7. Síntesis del complejo de paladio 166	278
III.VI.1.8. Síntesis del complejo de paladio 167	279
III.VI.1.9. Síntesis del complejo de paladio 168	280
III.VI.1.10. Síntesis del complejo de paladio 169	280
III.VI.1.11. Síntesis del complejo de paladio (R_a,R)- 170	281
III.VI.1.12. Síntesis del complejo de paladio (S_a,R)- 170	282
III.VI.1.13. Síntesis del complejo de paladio (R_a,R)- 171	282
III.VI.1.14. Síntesis del complejo de paladio (R_a,R)- 172	283
III.VI.1.15. Síntesis del complejo de paladio (S_a,R)- 172	284
III.VI.2 Reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva catalizada por los complejos de paladio 150-154, 158-172.	
Procedimiento general	285
III.VII. Síntesis de nuevas especies de nitrógeno (I)	285
III.VII.1. Síntesis del compuesto 196	285
III.VII.2. Síntesis del compuesto 197	286
III.VII.3. Síntesis del compuesto 198	286
III.VII.4. Síntesis del compuesto 200	287
III.VII.5. Síntesis del compuesto 201	288
III.VII.6. Síntesis del compuesto 204	288
III.VII.7. Síntesis del compuesto 205	289
III.VII.8. Síntesis del compuesto 206	289
III.VII.9. Síntesis del compuesto 212	290
III.VII.10. Síntesis del compuesto 219	290
III.VII.11. Síntesis del compuesto 220	291
III.VII.12. Síntesis del compuesto 221	292
III.VII.13. Síntesis del compuesto 222	292
III.VII.14. Síntesis del compuesto 223	293
III.VII.15. Síntesis del compuesto 224	293

Abreviaturas

Ar: Arilo	HOMO: Highest occupied molecular orbital
BINAM: 2,2'-Bis(diamino)-1,1'-binaftilo	HPLC: High-performance liquid chromatography
BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	ICy: <i>N,N'</i> -(Diciclohexil)imidazol-2-ilideno
BINIM: Binaftalendiimina	IMes: <i>N,N'</i> -(Mesitil)imidazol-2-ilideno
BINOL: 2,2'-Dihidroxi-1,1'-binaftilo	IPr: <i>N,N'</i> -2,6-(Di- <i>iso</i> -propilfenil)-imidazol-2-ilideno
BOM: Benciloximetilo	IR: Infrarrojo
BOX: <i>Iso</i> -propilidenbisoxazolona	KHMDS: Hexametildisilazida potásica
Cat: Catalizador	LUMO: Lowest unoccupied molecular orbital
CG: Cromatografía de gases	MAO: Metilaluminoxano
CNH: Carbeno <i>N</i> -heterocíclico	NBS: <i>N</i> -Bromosuccinimida
COD: 1,5-Ciclooctadieno	NOBIN: 2-Amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno
col: Colaboradores	PHOX: Fosfinooxazolinás
Conv.: Conversión	PMP: 1-Fenil-3-metil-5-pirazolona
Cp*: Pentametilciclopentadienilo	ppm: Partes por millón
CuTC: Tiofenocarboxilato de cobre	PyBOX: 2-Amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno
DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano	QUINAP: 1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
DBA: Dibencilidénacetona	re: relación enantiomérica
DBU: 1,8-Diazabicycloundec-7-eno	RMN: Resonancia magnética nuclear
DCE: Dicloroetano	Rto: Rendimiento
DFT: Teoría del funcional de densidad	SIMes: <i>N,N'</i> -(Mesitil)imidazolidin-2-ilideno
DIAD: Azodicarboxilato de di- <i>iso</i> -propilo	TBAI: Yoduro de tetrabutilamonio
DIPEA: Di-(<i>iso</i> -propil)etilamina	TBD: 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
DMA: Dimetilamina	THF: Tetrahidrofurano
DMAP: 4-Dimetilaminopiridina	
DME: Dimetoxietano	
DMF: Dimetilformamida	
DPPA: Difenilfosforilazida	
ee: exceso enantiomérico	
Ent.: Entrada	
G.S.: Grupo saliente	
FAP: Bis-ferrocenil fosfamida	

TMAD: Tetrametilazodicarboxamida

Tr: Tiempo de retención

TASF: Difluorotrimetilsilicato de
tris(dimetilamino)sulfonio

Introducción

Introducción

Uno de los aspectos más importantes de la Química como ciencia aplicada es la de poder sintetizar moléculas que puedan ser de utilidad en la vida diaria. En la mayoría de los procesos fisiológicos hay una serie de interacciones por las cuales los receptores biológicos distinguen los enantiómeros de moléculas bioactivas. Hay numerosos ejemplos en los que el efecto diferencial de los enantiómeros es básicamente una curiosidad, como puede ser la diferencia de olor y sabor entre uno y otro, mientras que en otros es de vital importancia, y puede conducir a actividades distintas, por ejemplo en drogas o fármacos. Con frecuencia los receptores quirales interactúan sólo con una molécula externa que posee la apropiada configuración absoluta, originando como resultado diferencias notables en la actividad farmacológica de ambos enantiómeros. Un ejemplo clásico de este último caso es la administración de Talidomida en los años 60 a mujeres embarazadas. La (*R*)-Talidomida presenta efectos sedantes mientras que al enantiómero (*S*)- produce malformaciones en el feto.¹

El desarrollo de nuevos procesos de síntesis enantioselectivos constituye un campo de enormes repercusiones para la preparación de compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos con aplicaciones comerciales (productos farmacéuticos, agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas). En los últimos años se han desarrollado de manera exponencial los métodos para llevar a cabo síntesis enantioselectivas y de alto rendimiento de compuestos orgánicos mediante procedimientos de naturaleza catalítica.² Las transformaciones catalíticas enantioselectivas proporcionan la mejor “economía atómica”, debido a que en ellas es posible evitar la introducción estequiométrica de un auxiliar quiral que después hay que eliminar de diversas formas más o menos efectivas. Este tipo de catálisis implica la obtención catalítica, selectiva y reproducible de un enantiómero dado a partir de reactivos proquirales o racémicos. Los catalizadores para este tipo de transformaciones han de ser, sin excepción, quirales y no racémicos. En este aspecto de la catálisis asimétrica entra en juego el diseño racional y la optimización de nuevos catalizadores, tareas en las que el

¹ Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* **1979**, *29(II)*, 1640.

² Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) “Comprehensive Asymmetric Catalysis” 2^a ed. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, **2004**.

resultado se beneficia adicionalmente de elementos como la originalidad, un aspecto en el que es importante la contribución de la imaginación. Nuestro conocimiento acerca de la estructura exacta y función del catalizador, por un lado, y del mecanismo involucrado en la reacción catalítica asimétrica es, en ocasiones, limitado. Esta limitación puede ser debida parcialmente a la ausencia de estudios mecanísticos, que con frecuencia resultan ser bastante más complejos que los que a priori se podría predecir. Tener una idea de la estructura tridimensional del catalizador permite comprender cómo es transmitida la asimetría o información quiral desde el catalizador al sustrato. Esto es particularmente difícil de conocer si el ligando tiene un elevado grado de flexibilidad conformacional cuando está enlazado al centro metálico. En los estudios mecanísticos es necesario tener en cuenta que aunque el método más común de transferencia de asimetría radica en interacciones estéricas, es destacable la importancia de la existencia de enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, o las interacciones π en grupos aromáticos. Como consecuencia de todo ello, con frecuencia, estados de transición que llevan a diferentes enantiómeros presentan diferencias de energía bastante pequeñas que complican la optimización racional del catalizador. Debido a esto, dicha optimización es llevada a cabo habitualmente por una mezcla de diseño racional, de intuición, y en algunos casos, por mera serendipia.

En esta Tesis Doctoral se presentarán los resultados obtenidos en el empeño de diseñar nuevos catalizadores C_2 -simétricos y C_1 -simétricos basados en carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales. Se describirá la optimización de dichos catalizadores mediante la modificación estructural de los ligandos presentes en los mismos, para obtener colecciones de compuestos en las que se puedan identificar las interacciones relevantes con el sustrato, ya sean estéricas, electrónicas o combinaciones de ambas. Por otro lado, también se expondrá y comentará la aplicación de dichos catalizadores en catálisis enantioselectiva. Adicionalmente se presenta el estudio de diferentes ligandos basados en nitrógeno (I). Todos los resultados se expondrán en los siguientes apartados:

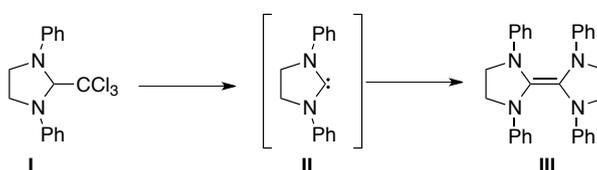
Apartado I. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos complejos carbeno *N*-heterocíclico funcionalizados con tioéteres quirales.

Apartado II. Síntesis y propiedades de coordinación de ligandos basados en nitrógeno (I).

Capítulo I. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos complejos de carbenos N-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales

I. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos complejos de carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales

En la década de 1910, los trabajos pioneros de Staudinger sobre la descomposición de diazocompuestos y cetonas condujeron al reconocimiento de los carbenos como nuevas especies reactivas. Sin embargo, no se retomaron las investigaciones sobre estabilidad de estas nuevas especies hasta la década de los 60, cuando Wanzlick en sus estudios sobre imidazol-2-ilidenos postuló que la estabilidad de los carbenos debía aumentar con sustituyentes nitrogenados sobre el carbono carbénico.³ En aquellos experimentos intentó la obtención del 1,3-difenilimidazolin-2-ilideno a partir de **I** por eliminación térmica de cloroformo (Esquema 1), aunque lo que obtuvo fue la forma dimérica **III**, que puede, supuestamente, obtenerse a partir del carbeno intermedio **II**.



Esquema 1.

Sin embargo, no fue hasta hace relativamente poco tiempo que se estableció la existencia de los carbenos como especies estables. Concretamente, se realizaron dos descubrimientos casi simultáneos que demostraron la estabilidad de dos especies que contienen un átomo de carbono en estado de oxidación II: el fosfinosililcarbeno **IV** aislado en 1988 como un líquido rojo⁴ y el imidazol-2-ilideno **V** aislado en 1991 como un cristal de alto punto de fusión (Figura 1).⁵ Desde la síntesis y aislamiento del primer carbeno *N*-heterocíclico (CNH) **V** por Arduengo y colaboradores el interés despertado por los carbenos estables ha motivado un esfuerzo creciente de diversos grupos de investigación encaminado a la síntesis de distintos aminocarbenos con la mayor variedad estructural posible.

³ Wanzlick, H. W.; Kleiner, H. H. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1962**, *1*, 75.

⁴ Igau, A.; Grützmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.

⁵ Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

**Figura 1.**

A principios de los 90, 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. Entre ellos se encuentran los imidazol-2-ilidenos de Arduengo y los 1,2,4-triazol-5-ilidenos aislados posteriormente (**VI**, Figura 2). Sin embargo, no mucho más tarde pudieron prepararse imidazolidin-2-ilidenos (**IX**, Figura 2), que constituyen ejemplos de especies saturadas, más ricas en electrones y no aromáticas. Una extensión lógica de estos trabajos lo constituyó el aislamiento de tetrahidropirimidin-2-ilidenos (**XI**, Figura 2), con anillos de seis miembros, y de estructuras acíclicas (**XXI**, **XXVI**, **XXVII**, Figura 3), especies que también poseen dos nitrógenos vecinos al carbono carbénico, aunque carecen de la conjugación asociada a los seis electrones π .

Todos los casos mencionados constituyen ejemplos de diaminocarbenos, en los que el carbono carbénico presenta dos sustituyentes nitrogenados con un fuerte carácter donador π , requerimiento que en una etapa inicial se consideró esencial para la estabilidad. Sin embargo, con posterioridad se han descrito aminocarbenos estables con un sustituyente donador π más débil, como un alcóxido (**XXII**, Figura 3), o un sulfinilo (**XXIII**, Figura 3), e incluso monoaminocarbenos (**XXIV**, **XXV**, Figura 3) que demuestran la posibilidad de estabilizar el carbeno con un único átomo de nitrógeno en especies con alta congestión estérica. Esta diversidad estructural proporciona a su vez capacidad de modulación de la reactividad y propiedades de los distintos carbenos y es, por tanto, fundamental para el diseño y desarrollo de aplicaciones.

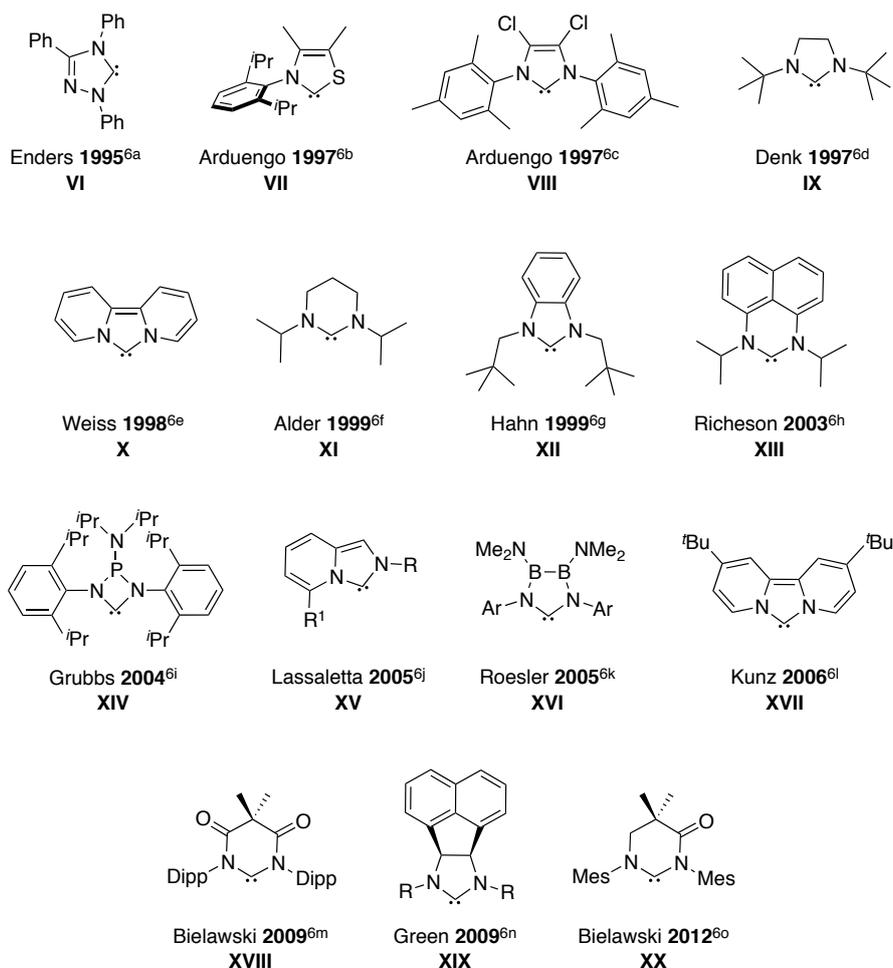


Figura 2. Diversidad estructural de aminocarbenos cíclicos estables.⁶

⁶ (a) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021. (b) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *Liebigs Ann.* **1997**, 365. (c) Arduengo, A. J.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.; Khasnis, D.; Marshall, W. J.; Prakasha, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742. (d) Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607. (e) Weiss, R.; Reichel, S.; Handke, M.; Hampel, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 344. (f) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortalotti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem. Commun.* **1999**, 241. (g) Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Bläser, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931. (h) Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314. (i) Despagnet-Ayoub, E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198. (j) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290; Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207. (k) Krahulic, K. E.; Enright, G. D.; Parvez, M.; Roesler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4142. (l) Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Commun.* **2006**, 1378. (m)

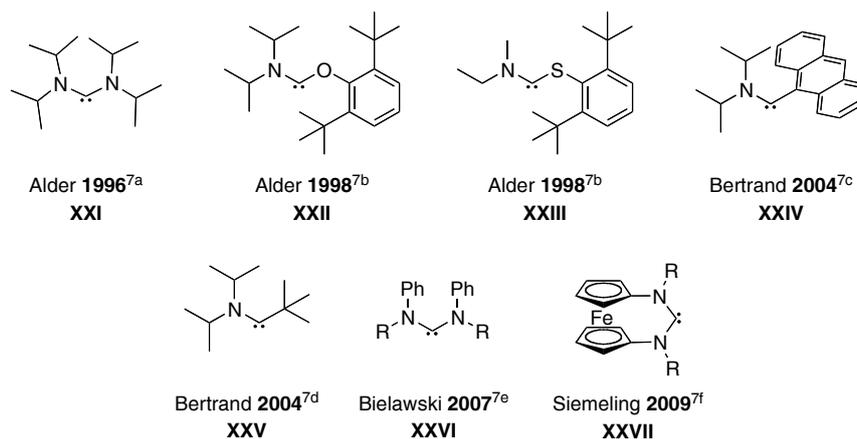


Figura 3. Diversidad estructural de aminocarbenos acíclicos estables.⁷

La mayor parte de las investigaciones realizadas en la última década en el campo de los CNHs 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, erigiéndose como una alternativa convincente al uso de los tradicionales ligandos de tipo fosfina.⁸

Es de destacar que han aparecido contribuciones significativas en el campo de la catálisis asimétrica en las que se han empleado CNHs quirales como ligandos o catalizadores, pero el número de reacciones que alcanzan altas enantioselectividades es

Hudnall, T. W.; Bielawski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16039. (n) Dastgir, S.; Coleman, K. S.; Cowley, A. R.; Green, M. L. H. *Dalton Trans.* **2009**, 7203. (o) Blake, G. A.; Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2012**, *31*, 3373.

⁷ (a) Alder, R. W.; Allen, P. R.; Murray, M.; Orpen, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1121. (b) Alder, R. W.; Butts, C. P.; Orpen, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526. (c) Lavallo, V.; Mafhouz, J.; Canac, Y.; Donnadiou, B.; Schoeller, W.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670. (d) Cattoen, X.; Gornitzka, H.; Bourisson, D.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1342. (e) Rosen, E. L.; Sanderson, M. D.; Saravanakumar, S.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 5774. (f) Siemeling, U.; Färber, C.; Leibold, M.; Bruhn, C.; Mücke, P.; Winter, R. F.; Sarker, B.; von Hopffgarten, M.; Frenking, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4607.

⁸ Revisiones del tema se encuentran en: (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290. (b) Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, *48*, 1. (c) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. (d) Crudden, A. M.; Allen, D. P. *Coor. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. (e) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis (Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg)* **2007**, 21.

relativamente limitado en número y condiciones.^{8d,8e,9} Es por ello que el desarrollo de nuevos catalizadores quirales de esta naturaleza con propiedades modulables sigue siendo un aspecto esencial para el desarrollo de nuevas y más eficientes aplicaciones en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva.

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

- Síntesis y estudio de la estructura de nuevas familias de sales de azolio quirales.
- Síntesis de los correspondientes carbenos a partir de las sales de azolio sintetizadas y/o de los complejos metálicos en los que estas familias de carbenos quirales actúen como ligandos.
- Estudio estructural y evaluación de las propiedades donadoras de los nuevos carbenos *N*-heterocíclicos en comparación con otros de estructura relacionada.
- Estudio de las posibles aplicaciones de estos carbenos en catálisis enantioselectiva.

En los comienzos de esta investigación destacamos que un análisis detallado de los resultados descritos revelaba varias limitaciones que reducen el alcance de la aplicación de estos ligandos. Así, aunque la demanda estérica es convenientemente modificada utilizando distintos tipos de sustituciones, la capacidad donadora de los CNHs sólo puede modificarse ligeramente mediante, principalmente, la elección del heterociclo precursor, mientras que el efecto de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno heterocíclico parecía ser muy limitado. Sorprendentemente, cuando comenzó el interés de nuestro grupo en este tema, no encontramos precedentes del efecto de sustituyentes de tipo *N*-alcoxi o *N*-amino en sistemas de diaminocarbeno. Por ello, nos propusimos como objetivo, en una primera etapa, el desarrollo de una estrategia novedosa para la introducción de quiralidad en carbenos *N*-heterocíclicos basada en la presencia de grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales como sustituyentes de uno o ambos átomos de nitrógeno de distintos diaminocarbenos de estructura básica bien establecida (Figura 4). La idea de partir de hidracinas enantioméricamente puras de simetría C_2 como fuente de quiralidad resultó ser adecuada, no sólo por la diversidad estructural de estas sustancias de partida, sino porque se mantienen las propiedades del fragmento de imidazolin-2-

⁹ Artículos de revisión: (a) César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619. (b) Perry, M. C.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 951.

ilideno o imidazolidin-2-ilideno,¹⁰ e incluso se mejora ligeramente la capacidad donadora σ , lo que sugiere una leve interacción conjugativa $n \rightarrow \pi$ de los grupos dialquilamino exocíclicos.

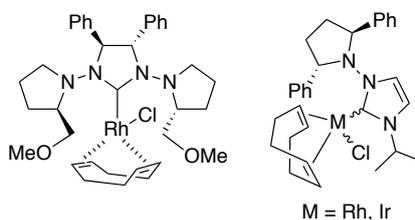


Figura 4. Ejemplos de CNHs con grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales.

En esta misma línea se han sintetizado *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos¹¹ modelo, así como sus correspondientes complejos de Rh(I) (Figura 5), que han permitido una evaluación inicial del efecto del sustituyente *N*-dialquilamino en la capacidad donadora σ . Los resultados obtenidos en este aspecto sugieren la existencia de efectos mesomérico e inductivo opuestos, que conducen a una capacidad donadora similar a la observada para derivados *N*-aril sustituidos.

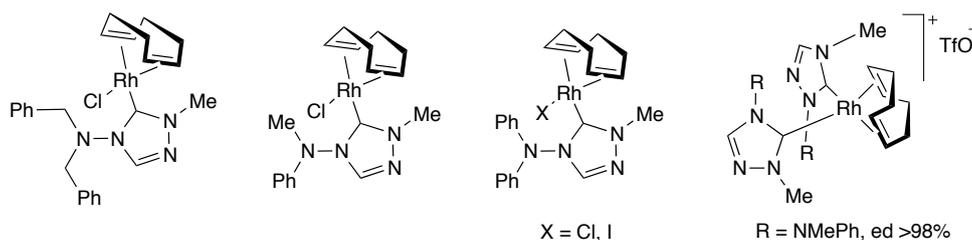


Figura 5. Complejos de Rh(I) de *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos.

En lo que se refiere al desarrollo de nuevas arquitecturas carbénicas de interés, caben destacar los nuevos diaminocarbenos con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos^{6j} (Figura 6) con cuya síntesis se persigue el estudio de la influencia que el anillo

¹⁰ (a) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Alonso, E.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lahoz, F. J.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13242. (b) Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 6039.

¹¹ Alcarazo, M.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5979.

de piridina condensado con el de imidazol ejercía en las propiedades electrónicas de los carbenos resultantes con respecto a los imidazol-2-ilidenos.

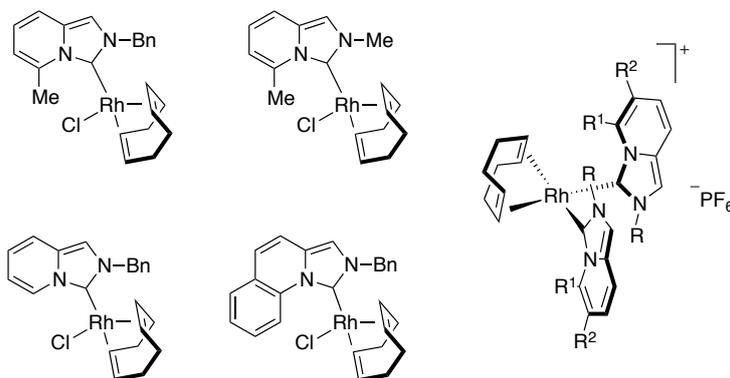


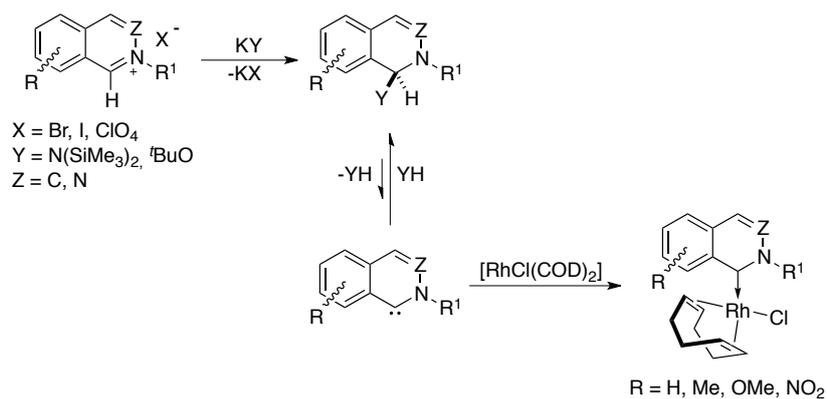
Figura 6. Complejos de Rh(I) de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos.

Adicionalmente, hemos abordado la síntesis de isoquinolin-¹² y ftalacin-1-ilidenos¹³ (Esquema 2), que constituyen los primeros ejemplos de aminoaril carbenos cíclicos. Estos carbenos presentan excelentes propiedades como ligandos de metales de transición. Por otra parte, la conjugación del anillo bencénico con el carbono carbénico, altamente eficiente como consecuencia de la planaridad forzada del sistema bicíclico, debe hacer posible la modulación de las propiedades electrónicas del ligando mediante la introducción de los sustituyentes adecuados. Sin embargo, se considera que la presencia de un nitrógeno adicional en la posición 3 en estas estructuras debe reducir la basicidad del ligando carbeno, haciendo por tanto más ácidas las correspondientes sales de ftalacinio, y por tanto más fáciles de desprotonar.¹⁴

¹² Magriz, A.; Gómez-Bujedo, S.; Alvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 5941.

¹³ Gómez-Bujedo, S.; Alcarazo, M.; Pichon, C.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, 1180.

¹⁴ De acuerdo con esta hipótesis, existen datos que corroboran que las sales de ftalacinio son mucho más ácidas que las análogas de isoquinolinio: p*K*_a 2-metilisoquinolinio = 16.3; p*K*_a 2-metilftalacinio = 11.0: Bunting, J. W.; Chew, V. S.-F.; Sinhuatmadja, S. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3195.



Esquema 2.

En el marco de dicha investigación, en esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo una nueva aportación a este campo mediante el estudio de nuevos CNH como ligandos mixtos C/S. Los objetivos concretos a desarrollar han sido los siguientes:

- Síntesis, estudio estructural y estudio de la actividad catalítica de nuevos complejos con ligandos mixtos S/C/S tridentados tipo *pincer* basados en imidazol-2-ilidenos como estructura básica.
- Síntesis, estudio estructural y de la actividad catalítica de complejos con ligandos mixtos C/S bidentados de diferente estructura base y quiralidad.
- Adicionalmente, como fruto de una investigación iniciada durante una estancia en el Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, se ha estudiado la síntesis y propiedades de coordinación de ligandos basados en nitrógeno (I).

I.I. Carbenos *N*-heterocíclicos. Aspectos fundamentales

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

I.I.1. Naturaleza, estructura y estabilidad de los CNH

Un carbeno es una especie divalente neutra en la que el átomo de carbono tiene únicamente seis electrones en su capa de valencia y estado de oxidación II.

Estructuralmente un carbeno puede tener geometría lineal o angular. La geometría lineal se caracteriza por una hibridación sp del átomo de carbono carbénico con dos orbitales degenerados de no enlace (p_x y p_y). Para la geometría angular, esta degeneración se rompe y el carbono carbénico adopta una hibridación sp^2 . El orbital p_y apenas se altera quedando como orbital p_π , y el orbital que inicialmente era p_x puro se estabiliza adquiriendo algo de carácter s , quedando como orbital σ (Figura 7).

La geometría lineal es un caso extremo y la mayoría de los carbenos tienen geometría angular, denominándose los orbitales frontera σ y p_π . Los diaminocarbenos, en general, presentan una distribución angular, cuyos ángulos experimentales oscilan entre los 100° y 120° dependiendo de las restricciones estéricas o estructurales de las moléculas que los contienen.

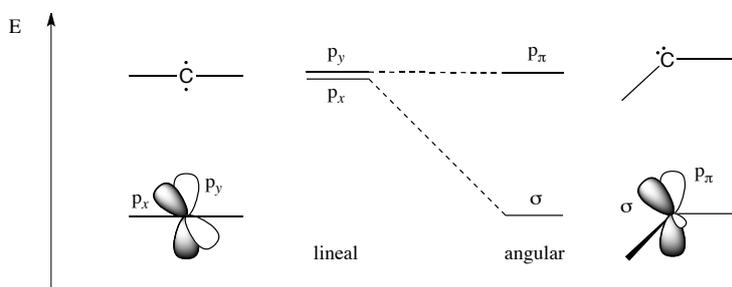


Figura 7.

Una vez establecida la geometría angular (C_{2v}), son posibles cuatro configuraciones electrónicas distintas para estos carbenos (Figura 8).

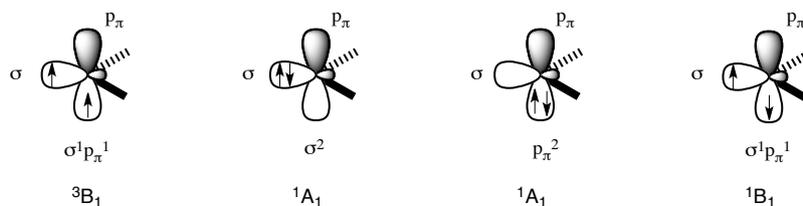


Figura 8.

Los dos electrones de no enlace pueden situarse en dos orbitales diferentes con spines paralelos dando lugar al estado triplete del carbeno descrito por la configuración

$\sigma^1 p\pi^1$ (3B_1). Sin embargo, para carbenos singletes, los dos electrones de no enlace están apareados (estado 1A_1) aunque pueden estar en el orbital σ o en el orbital $p\pi$, siendo generalmente más estable el σ^2 que el $p\pi^2$. La cuarta configuración electrónica que puede ser considerada es la 1B_1 , una configuración excitada del estado singlete.

La multiplicidad de spin es fundamental para predecir la reactividad del carbeno.¹⁵ Los carbenos singletes tienen un orbital lleno y otro vacío, por lo que se supone una reactividad ambifílica. Sin embargo, los carbenos tripletes tienen un electrón en cada orbital, por lo que se predice una reactividad tipo diradicales. La multiplicidad de spin del estado fundamental vendrá dada por la diferencia de energía entre los orbitales σ y $p\pi$. El estado singlete está favorecido por una diferencia de energía grande entre ambos orbitales. Hoffmann determinó que dicha diferencia tiene que ser de al menos 2 eV para que se dé el estado singlete. Valores inferiores a 1.5 eV favorecen el estado triplete del carbeno.¹⁶

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

Efectos electrónicos.

Dentro de los efectos electrónicos se pueden diferenciar dos aspectos, el debido a la electronegatividad de los sustituyentes (efecto inductivo) y el debido al efecto mesómero.

Con respecto a la electronegatividad de los sustituyentes, en los carbenos es conocido que los sustituyentes σ -atractores de electrones favorecen el estado singlete con respecto al triplete; es más, se pasa de estado triplete a estado singlete cuando nos desplazamos desde sustituyentes electropositivos como litio o hidrógeno hacia elementos más electronegativos como el flúor (Figura 9).¹⁷

¹⁵ Schuster, G. B. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1987**, 22, 311.

¹⁶ Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1475.

¹⁷ (a) Harrison, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4112. (b) Harrison, J. F.; Liedtke, C. R.; Liebman, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7162.

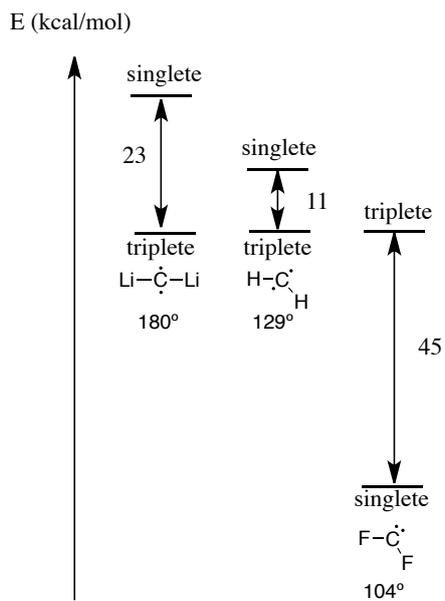


Figura 9.

Este efecto se puede racionalizar teniendo en cuenta los diagramas de perturbación de orbitales (simetría C_{2v}). De hecho, se observa que los sustituyentes σ -atractores de electrones estabilizan inductivamente el orbital σ por incrementar su carácter s , dejando el orbital $p\pi$ inalterado (Figura 10, a). La diferencia de energía entre los orbitales σ - $p\pi$ aumenta, y por tanto se favorece el estado singlete para el carbeno. Al contrario, sustituyentes σ -donadores de electrones inducen una menor diferencia de energía entre los orbitales σ y $p\pi$, favoreciendo un estado triplete para los carbenos de este tipo (Figura 10, b).

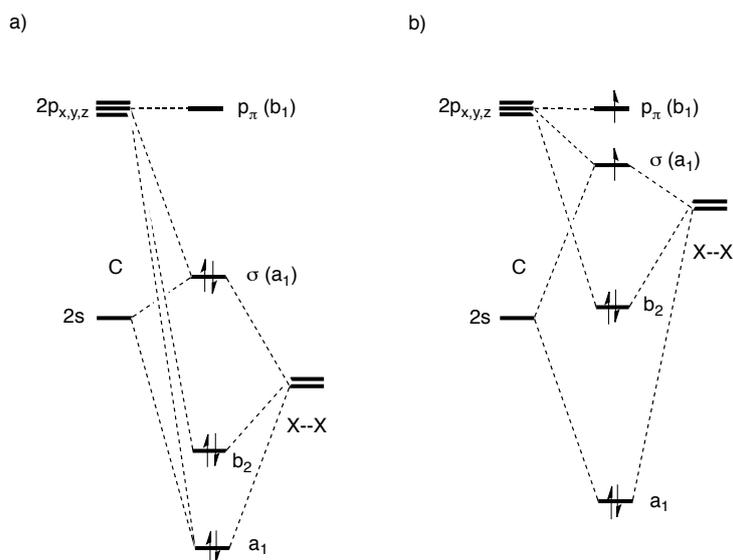


Figura 10.

Aunque en algunos carbenos, como en el carbeno triplete Li-C-Li, el efecto inductivo determina el estado fundamental, el efecto mesómero juega un papel fundamental para la determinación de la multiplicidad de un gran número de carbenos. Los sustituyentes que interaccionan con el centro carbénico pueden clasificarse en grupos X π -donadores (X = -F, -Cl, -Br, -OR, -NR₂, -SR...) o grupos Z π -aceptores (Z = -COR, -CN, -BR₂-SiR₃...). Por tanto, los carbenos singletes pueden clasificarse de acuerdo con sus sustituyentes en carbenos (X,X), que resultan ser angulares, y carbenos (Z,Z) y (Z,X), que son lineales o casi lineales. En todos los casos, el efecto mesómero consiste en la interacción de los orbitales del carbono carbénico (s, p π o p π /p σ) con los orbitales p o π de los dos sustituyentes (Figura 11).

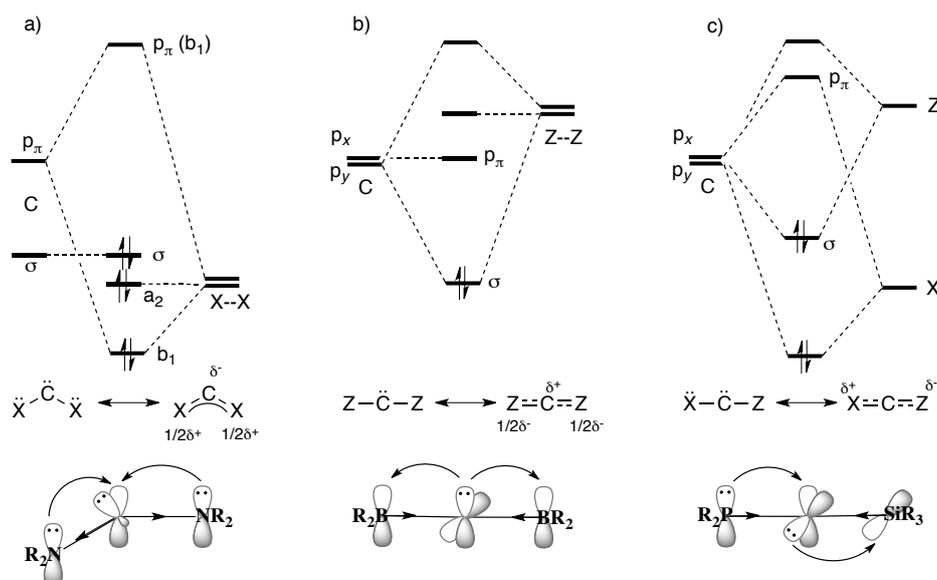


Figura 11.

Los carbenos con dos sustituyentes π -donadores de electrones (X,X) son carbenos singletes con geometría angular. La energía del orbital vacío p_π aumenta por la interacción con la combinación simétrica de los pares de electrones libres de los sustituyentes (b_1). Puesto que el orbital σ queda prácticamente inalterado, la diferencia de energía entre los orbitales σ y p_π aumenta y se favorece el estado singlete (Figura 11, caso a). En esta situación el orbital σ y la combinación no simétrica de los pares de electrones libres de los sustituyentes (a_2) están próximos en energía, dependiendo su posición relativa de la electronegatividad de los sustituyentes X con respecto al carbono. La donación de los pares de electrones libres de los sustituyentes X origina un sistema π polarizado de tres centros y cuatro electrones, en el que los enlaces C-X adquieren carácter de doble enlace, por lo que este tipo de carbenos se pueden representar más adecuadamente como una superposición de dos estructuras *zwitteriónicas* con una carga negativa centrada en el carbono carbénico. Ejemplos de este tipo de carbenos son los dimetoxicarbenos,¹⁸ dihalocarbenos¹⁹ y los estables y ampliamente descritos diaminocarbenos.^{8c}

¹⁸ (a) Moss, R. A.; Wlostowski, M.; Shen, S.; Krogh-Jespersen, K.; Matro, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4443. (b) Du, X. M.; Fan, H.; Goodman, J. L.; Kesselmayr, M. A.; Krogh-Jespersen, K.; La Villa, J. A.; Moss, R. A.; Shen, S.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1920.

¹⁹ (a) Mitsch, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 758. (b) Moss, R. A.; Mallon, C. B. *J. Am. Chem.*

La mayoría de los carbenos con dos sustituyentes π -atractores (Z,Z) presentan una geometría lineal. En este tipo de compuestos la combinación simétrica de los orbitales vacíos de los sustituyentes interacciona con el orbital p_y , que es perpendicular al plano de valencia (Figura 11, caso b). Esta interacción no afecta al orbital p_x , por lo que se rompe la degeneración de los dos orbitales p_x y p_y , haciendo que estos carbenos tengan una multiplicidad singlete, aun siendo de geometría lineal. Para este tipo de compuestos se propone un sistema π polarizado de tres centros con dos electrones. También en este caso los enlaces C-Z tienen algo de carácter de doble enlace, pudiéndose representar estos carbenos mediante una superposición de dos estructuras *zwitteriónicas* que presentan una carga positiva en el átomo de carbono. Dentro de este grupo de carbenos podemos situar a los dicarbometoxicarbenos²⁰ y a los diborilcarbenos.^{8c}

Por último, los carbenos (X,Z) que presentan ambas interacciones electrónicas, un sustituyente π -donador y uno π -atractor, tienen una geometría prácticamente lineal. El par de electrones del sustituyente X π -donador interacciona con el orbital p_y mientras que el orbital vacío del sustituyente Z π -atractor interacciona con el orbital p_x . Ambos efectos provocan una estabilización y por tanto un predominio por el estado singlete; el orbital p_y vacío está desestabilizado, mientras que el orbital lleno p_x está estabilizado (Figura 11, caso c). Estas dos interacciones dan lugar a un sistema polarizado tipo aleno con ambos enlaces X-C y C-X con carácter de doble enlace. Dentro de este grupo de carbenos encontramos a los fosfinosililcarbenos y fosfinofosfoniocarbenos estables.^{8c}

Efectos estéricos.

Los sustituyentes voluminosos claramente estabilizan cinéticamente a todos los tipos de carbenos. Es más, en el caso de que los efectos electrónicos sean despreciables, los efectos estéricos pueden ser determinantes para dictar la multiplicidad del carbeno. Dado que la estabilización electrónica del estado triplete en relación al singlete es máxima cuando los orbitales frontera del carbeno están degenerados, una geometría lineal favorecerá el estado triplete. Este efecto viene ilustrado por la influencia de ángulo de enlace del carbeno en la multiplicidad de spin del estado fundamental del carbeno. Así, cuando se incrementa el efecto estérico de los sustituyentes sobre el carbeno, el ángulo de

Soc. **1975**, 97, 344.

²⁰ (a) Wang, J. L.; Toscano, J. P.; Platz, M. S.; Nikolaev, V.; Popik, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5477. (b) Visser, P.; Zuhse, R.; Wong, M. W.; Wentrup, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12598.

enlace se abre, y progresivamente se va favoreciendo el estado triplete (Figura 7). Ejemplos de esto se observan con el dimetilcarbeno,²¹ que tiene un estado singlete y un ángulo de 111° en el estado fundamental, mientras que el di(*terc*-butil)carbeno²² y el diadamantilcarbeno²³ son carbenos tripletes con ángulos de enlace de 143° y 152° respectivamente. No resulta extraño que el ciclopentilideno²⁴ tenga un estado fundamental singlete debido a la tensión angular, al igual que el ciclopropenilideno,²⁵ que combina tensión angular y aromaticidad.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que para la estabilización de un carbeno singlete, en unión a los efectos estéricos, hay que conseguir la neutralidad eléctrica del carbono carbénico. Los diaminocarbenos se estabilizan por la acción sinérgica de efectos *pull,pull*-inductivos y *push,push*-mesómeros, ya que el par de electrones libres se estabiliza por el efecto inductivo de los dos átomos de nitrógeno electronegativos, mientras que la deficiencia electrónica del carbono carbénico queda reducida por la donación de los dos pares de electrones libres del nitrógeno (Figura 12).

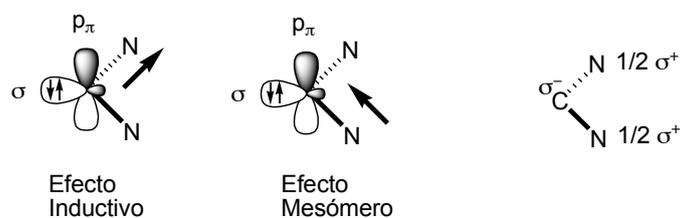


Figura 12.

Los carbenos *N*-heterocíclicos se definen como carbenos singletes en los que el carbono carbénico está directamente enlazado a, al menos, un átomo de nitrógeno dentro del heterociclo. La deficiencia electrónica del carbono carbénico está estabilizada por la donación de carga que ejercen los átomos de nitrógeno, mientras que los electrones libres

²¹ Richards, C. A. Jr; Kim, S. J.; Yamaguchi, Y.; Schaefer, H. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10104.

²² Gano, J. E.; Wettach, R. H.; Platz, M. S.; Senthilnathan, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2326.

²³ Myers, D. R.; Senthilnathan, V. P.; Platz, M. S.; Jones, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4232.

²⁴ Xu, G.; Chang, T. M.; Zhou, J.; McKee, M. L.; Shevlin, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7150.

²⁵ (a) Reisenauer, H. P.; Maier, G.; Reimann, A.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 641. (b) Lee, T. J.; Bunge, A.; Schaefer, H. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 137.

del carbeno están estabilizados por el efecto inductivo de dichos nitrógenos. En este tipo de carbenos el par de electrones del carbono carbénico se sitúan en un orbital perteneciente al carbono, que corresponde al HOMO, de energía razonable para poder predecir que pueden ser muy buenos ligandos σ -donadores (basicidad), incluso mejores que las fosfinas básicas como PCy_3 .^{8a} El LUMO es un orbital de elevada energía, de lo que se deduce que es poco probable que este tipo de carbenos puedan alojar electrones y actuar como ligando π aceptores (acidez- π).²⁶ Finalmente, con metales deficientes en electrones, los CNH pueden participar en una donación $\pi \rightarrow d$, en la que la densidad electrónica es donada desde una combinación apropiada de orbitales π llenos y vacíos del carbeno a orbitales d vacíos del metal (basicidad- π) (Figura 13).²⁷ En definitiva, aunque estos carbenos puedan tener un comportamiento ambifílico, el carácter electrófilo es despreciable con respecto al comportamiento nucleófilo, ya que el LUMO es un orbital de antienlace y muy alto en energía.

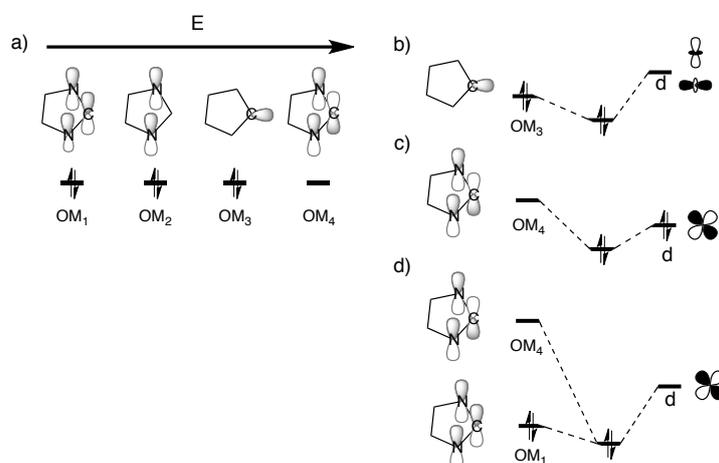


Figura 13. a) Representación esquemática de los orbitales moleculares de los carbenos N -heterocíclicos que intervienen en el enlace con el centro metálico. Representación esquemática de las posibles interacciones CNH-M (orbitales de enlace mostrados): b) donación σ (CNH) \rightarrow d (M). c) retrodonación d (M) \rightarrow π^* (CNH). d) donación π (CNH) \rightarrow d (M).

²⁶ (a) Hu, X. L.; Tang, Y. J.; Gantzel, P.; Meyer, K.; *Organometallics* **2003**, *22*, 612. (b) Hu, X. L.; Castro-Rodriguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 755.

²⁷ Scott, N. M.; Dorta, R.; Stevens, E. D.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3516.

I.I.2. Reactividad de los CNHs. Formación de complejos metálicos

Entre las reacciones más comunes de los CNH se encuentran las migraciones, dimerizaciones, adiciones a enlaces múltiples, inserciones y la formación de complejos metálicos. Como ya hemos mencionado con anterioridad, posiblemente sea esta última la aplicación más extensamente usada de los carbenos *N*-heterocíclicos, la de ligandos para la formación de complejos de metales de transición. Los carbenos *N*-heterocíclicos se comportan como *excelentes donadores σ* , constituyendo una alternativa a los ligandos clásicos más donadores de dos electrones en química de coordinación: aminas, éteres, tioéteres y, sobre todo, fosfinas. De hecho, los carbenos *N*-heterocíclicos no son sólo ligandos similares a los fosforados; existe evidencia experimental de que catalizadores basados en carbenos *N*-heterocíclicos sobrepasan en muchos casos a sus análogos basados en fosfinas tanto en actividad como en rango de aplicabilidad.⁸ El catalizador de Grubbs de segunda generación puede servir como ejemplo destacado.²⁸

Para facilitar la discusión de los complejos de carbenos *N*-heterocíclicos, resulta conveniente hacer unas breves consideraciones sobre los carbenos de Schrock y Fischer en relación con los CNHs. Los diagramas de orbitales de la Figura 14 describen, simplificada, la naturaleza de los enlaces M=C en cada uno de estos sistemas, que depende de las características del fragmento metálico y de los grupos que se enlazan al átomo de carbono.

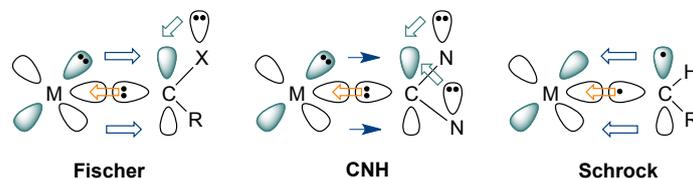


Figura 14.

Los *carbenos de Fischer* se caracterizan por la presencia de un heteroátomo enlazado al átomo de carbono ($X = O, N$ o S) y se encuentran en estado singlete. La estabilidad de complejos de carbenos de Fischer viene determinada por la retrodonación π desde el metal al orbital p vacío, que requiere metales en bajo estado de oxidación. El

²⁸ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

enlace en estos carbenos se puede describir como una combinación de dos componentes, una donadora σ y otra aceptora de tipo π ($M \rightarrow C$, $X \rightarrow C$). Esta interacción es dominada por la componente σ , lo que conduce a una polarización con la carga positiva centrada en el átomo de carbono. Este átomo de carbono carbénico presenta carácter electrófilo y sus propiedades químicas son comparables con las de un carboxilo de éster.

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

Atendiendo a las anteriores consideraciones, los carbenos *N*-heterocíclicos, al formar los correspondientes complejos metálicos, se podrían clasificar como próximos a los de tipo Fischer, con la diferencia de que los primeros presentan una limitada y mínima capacidad de retrodonación (Figura 14).

Dadas sus propiedades donadoras, se conocen complejos de carbenos *N*-heterocíclicos con metales alcalinos,^{6f} alcalino-térreos,²⁹ la inmensa mayoría de los metales de transición^{8a} e incluso lantánidos y actínidos.³⁰ Cambios en las propiedades electrónicas y/o estéricas de los ligandos de tipo carbeno pueden provocar modificaciones importantes en la capacidad donadora de los mismos y por tanto en la eficiencia catalítica de los correspondientes complejos metálicos.

Para estimar la capacidad donadora relativa de los carbenos se puede utilizar en principio un método inicialmente descrito para fosfinas.³¹ 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

²⁹ (a) Herrmann, W. A.; Runte, O.; Artus, G. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, C1. b) Fröhlich, N.; Pidun, U.; Stahl, M.; Frenking, G. *Organometallics* **1997**, *16*, 442.

³⁰ Arnold, P. L.; Mungur, S. A.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5981 y referencias allí citadas.

³¹ C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

un CO en posición relativa *trans* a uno de los carbonos.³² 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 15). Como el orbital del CO al que llega este flujo electrónico es el π^* , esta donación debilita la fuerza del enlace $C \equiv O$ y por tanto provoca una disminución del valor de ν_{CO} en IR, efecto que será tanto más acusado cuanto más donador sea el carbeno. A partir de la comparación de los valores de ν_{CO} de distintos carbonos se puede evaluar la capacidad donadora relativa de los mismos.

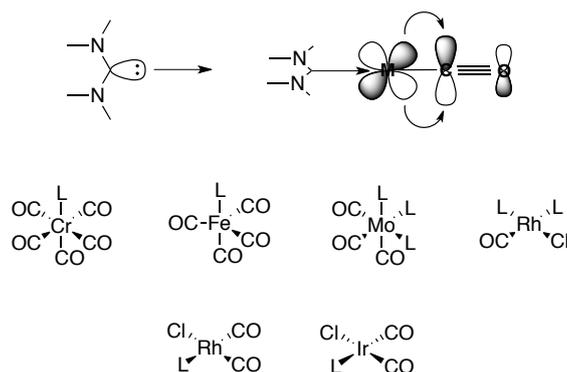


Figura 15. Método de evaluación relativa de la capacidad donadora σ de los carbonos (L = carbeno).

Considerando el caso concreto de los CNH de cinco miembros, los parámetros estructurales que pueden modificar sus propiedades electrónicas y por tanto su capacidad donadora son: a) el esqueleto heterocíclico; b) la naturaleza de los sustituyentes en los carbonos 4 y 5 del heterociclo; c) los sustituyentes de los nitrógenos.

Con respecto a la naturaleza del puente en el esqueleto heterocíclico, no se han observado efectos significativos en la comparación de complejos basados en CNH directamente relacionados, como son el imidazolidin-, imidazol- y bencimidazol-2-ilideno.³³ Estos resultados sugieren que tanto el esqueleto saturado como el insaturado

³² 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.

³³ (a) Kelly, R. A., III; Clavier, H.; Giudice, S.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Bordner, J.; Samardjiev, I.; Hoff, C. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2008**, 27, 202. (b) Dorta, R.;

transfieren la misma proporción de densidad electrónica al metal. La conclusión de que los cambios en el puente del esqueleto heterocíclico puedan tener pequeños efectos sobre las propiedades electrónicas del CNH es bastante sorprendente, teniendo en cuenta que los catalizadores derivados de SIMes (imidazolidin-2-ilideno con dos sustituyentes mesitilo) e IMes (imidazolin-2-ilideno con dos sustituyentes mesitilo) a menudo muestran un comportamiento catalítico muy diferente. No está realmente claro todavía si esas mínimas diferencias en las propiedades electrónicas de los ligandos pueden conferir tales diferencias catalíticas o si por el contrario, otros efectos como la flexibilidad o volumen estérico deben ser asumidos.

Se pueden encontrar mayores diferencias al cambiar la naturaleza de los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 del heterociclo. En los complejos tipo $[\text{IrCl}(\text{CO})_2(\text{NHC})]$, el reemplazar átomos de hidrógeno por átomos de cloro en el derivado IPr, se produce un cambio significativo en la frecuencia de vibración media del CO desde 2023.9 a 2028.3 cm^{-1} . Se pueden encontrar efectos similares en los sistemas $[\text{RhCl}(\text{CO})_2(\text{CNH})]$, como se muestra en la Figura 16, en los que grupos electroatrayentes como el grupo nitrilo (CN) son capaces de desplazar la frecuencia de vibración media del CO en 12 cm^{-1} .³⁴

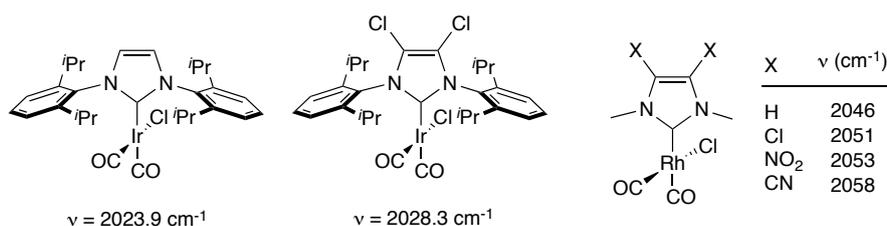


Figura 16. Efecto de los sustituyentes en el puente del heterociclo en la frecuencia de vibración.

En último lugar, diferentes sustituyentes sobre los nitrógenos pueden provocar variaciones todavía mayores en cuanto a las propiedades electrónicas del ligando carbeno. La energía de disociación de enlace en los complejos del tipo $[\text{RhClCp}^*(\text{CNH})]$ puede diferir en 3-5 kcal/mol dependiendo de que los sustituyentes sean un *N*-alquilo o un

Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485.

³⁴ Khramov, D. M.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 6042.

N-arilo.³⁵ Se pueden observar efectos electrónicos acusados cuando se introducen sustituyentes donadores o atractores de electrones en las posiciones *para* de anillos aromáticos enlazados directamente a los átomo de nitrógeno del heterociclo (Figura 17). Se puede llegar a incrementar la frecuencia media de vibración en 8 cm^{-1} al pasar de un sustituyente donador de electrones como NEt_2 a un grupo fuertemente atractor como el *p*-toluensulfonilo.³⁶

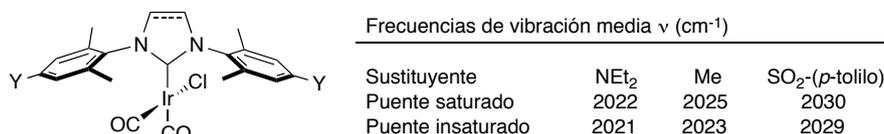


Figura 17. Efecto de los sustituyentes del anillo en la frecuencia de vibración.

Por otra parte, un aspecto importante a analizar en lo concerniente a la formación de complejos es el análisis del efecto estérico de los ligandos de tipo carbénico.³⁷ Para cuantificar este efecto estérico, en particular en el caso de los CNHs, no resulta adecuado el modelo definido por Tolman para las fosfinas,³¹ ya que en los primeros es imposible definir un “cono”. En uno de los modelos desarrollados a este efecto,³⁸ los CNHs se visualizan como una “valla” con una “longitud” y “altura”, parámetros que se emplean para cuantificar el efecto estérico (Figura 18). Este modelo muestra limitaciones para determinar el comportamiento de carbenos comunes como el ICy y por ello quedó en desuso.³⁸

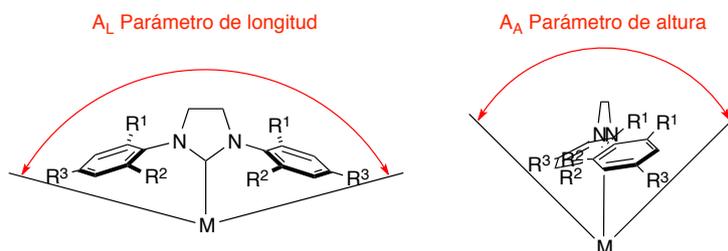


Figura 18.

³⁵ Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322.

³⁶ Leuthäuser, S.; Schwarz, D.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7195.

³⁷ (a) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940. (b) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.

³⁸ Huang, J.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370.

Un modelo desarrollado posteriormente analiza el porcentaje de volumen ocupado por el ligando en torno al metal,³⁹ siendo éste un parámetro capaz de describir razonablemente bien las propiedades estéricas de los CNHs. Este porcentaje de volumen ocupado es la fracción de volumen de la primera esfera de coordinación en torno al metal ocupado por un ligando L.⁴⁰

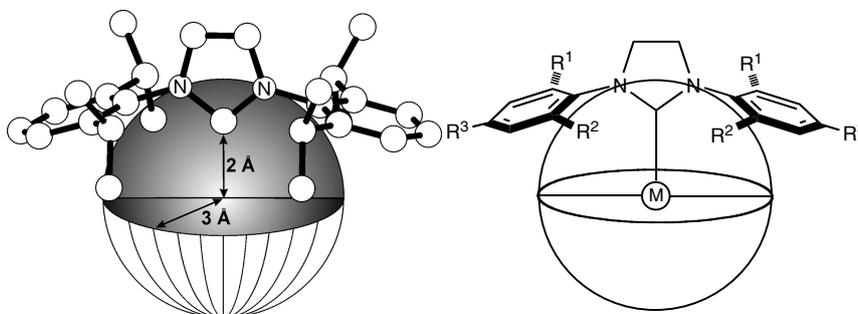


Figura 19.

El porcentaje de volumen ocupado fue usado inicialmente para racionalizar la tendencia en las energías de disociación de enlace de ligandos CNH en complejos del tipo $[\text{RuClCp}^*(\text{CNH})]$.³⁵ La correlación prácticamente lineal entre las energías de disociación de enlace y el porcentaje de volumen ocupado indica que las propiedades estéricas de CNH son el parámetro clave que controla el comportamiento de enlace en estos sistemas. El porcentaje de volumen ocupado también ha sido empleado para racionalizar las energías de dimerización.⁴¹

Una de las ventajas de utilizar el porcentaje de volumen ocupado como descriptor molecular para caracterizar las propiedades estéricas de ligandos es su generalidad. Esto ha permitido incluir en la misma escala tanto a fosfinas terciarias como a CNHs para su comparación.³⁵

³⁹ En la página web del profesor Luigi Cavallo se encuentra una interesante aplicación denominada SamVca para calcular el volumen ocupado por diferentes ligandos: <https://www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca.php>

⁴⁰ Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759.

⁴¹ Poater, A.; Ragone, F.; Giudice, S.; Costabile, C.; Dorta, R.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Organometallics* **2008**, 27, 2679.

I.I.3. Síntesis de complejos metálicos con ligandos carbeno *N*-heterocíclico

Como se ha comentado anteriormente, los carbenos *N*-heterocíclicos se han establecido como una familia muy importante dentro de los diferentes ligandos de metales de transición, y han tomado en cierta medida el relevo de las fosfinas como ligandos en catálisis orgánica y organometálica debido a diversas razones:

- En primer lugar, la capacidad donadora σ de estos carbenos es comparable o mejor que la de las fosfinas más básicas. Además, los catalizadores basados en CNHs se caracterizan por enlaces metal-carbono excepcionalmente fuertes que les proporcionan una alta estabilidad térmica, lenta velocidad de disociación y, consecuentemente, mejor resistencia frente a la oxidación o pérdida gradual de eficiencia por fenómenos disociativos, haciendo innecesario el empleo de exceso de ligando.^{38,42}
- Desde un punto de vista práctico, las sales precursoras de carbenos son relativamente estables a altas temperaturas y al aire, mientras que las fosfinas se degradan u oxidan. Esto facilita la síntesis y el almacenamiento de sus catalizadores a gran escala.
- Finalmente, la versatilidad estructural de los CNHs amplía enormemente el rango de aplicabilidad de estas especies en el panorama actual de la química (Figura 20).

⁴² (a) Chianese, A. R.; Li, X.; Janzen, M. C.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1663. (b) Peris, E.; Loch, J. A.; Mata, J.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 201. (c) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 1194. (d) Schwarz, J.; Bohm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Hermann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773.

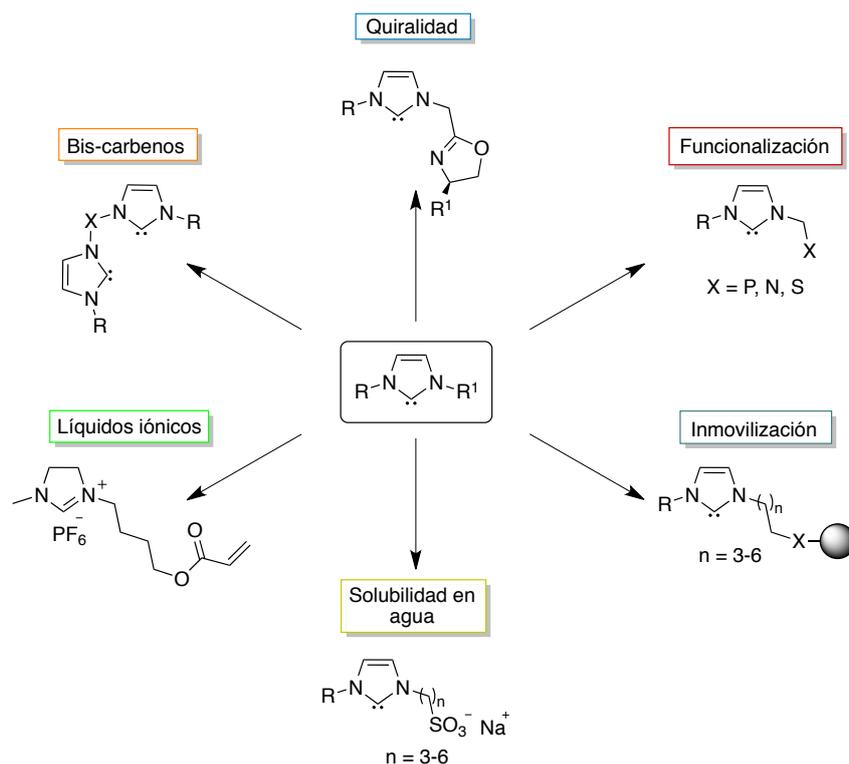


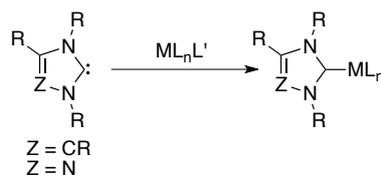
Figura 20. Versatilidad de aplicaciones de los CNHs.

La síntesis de los complejos metal-CN H por todo ello ha tenido gran repercusión en los últimos años, desarrollándose diferentes *metodologías de síntesis* para este tipo de especies. Entre ellas se pueden destacar las siguientes:

a) Reacción del carbeno libre sobre un precursor metálico ML_nL' con desplazamiento de un ligando donador de dos electrones (Esquema 3), como THF, CO, fosfinas, nitrilos o piridina. Triazol-2-ilidenos e imidazol-2-ilidenos pueden ser sintetizados mediante esta vía.⁴³ En algunos casos la sustitución puede ser tal que se lleguen a obtener complejos bis- y triscarbeno.⁴⁴

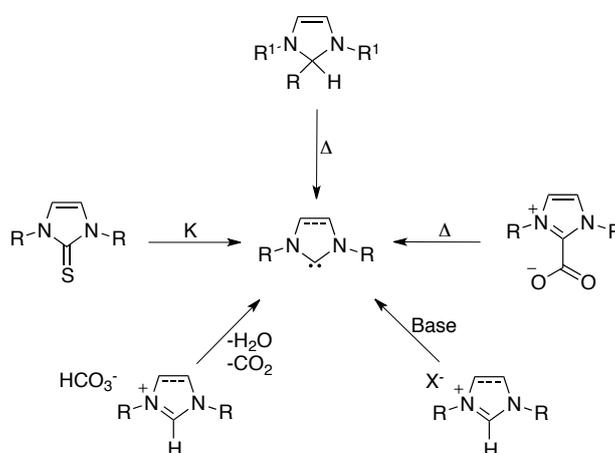
⁴³ (a) Öfele, K.; Herrmann, W. A.; Mihalios, D.; Elison, M.; Herdtweck, E.; Scherer, W.; Mink, J. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 177. (b) Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Elison, M.; Kühn, F. E.; Roesky, P. W. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, C7.

⁴⁴ Öfele, K.; Herberhold, M. *Z. Naturforsch.* **1973**, 28b, 306.



Esquema 3.

Para la obtención previa del carbeno libre existen diferentes rutas de síntesis (Esquema 4), bien sea por desulfuración reductiva, por α -eliminación térmica de precursores apropiados de carbenos o desprotonación de sales de azolio.⁴⁵ Una reciente metodología introducida por Taton y col. consiste en la eliminación de ácido carbónico a partir de sales de azolio apropiadas.⁴⁶



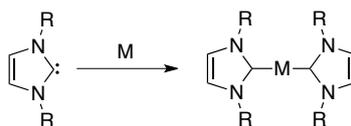
Esquema 4. Diferentes rutas de síntesis de carbenos libres.

Un caso particular aislado de esta metodología se encuentra en la síntesis de carbenos de metales de transición dicoordinados homolépticos por co-condensación de vapor de metales del grupo 10 con imidazol-2-ilideno (Esquema 5). Sin embargo esta ruta de síntesis está limitada por las condiciones experimentales de reacción.⁴⁷

⁴⁵ (a) Hahn F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122. (b) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862.

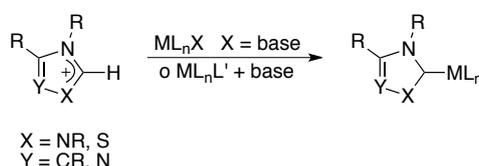
⁴⁶ Fèvre, M.; Pinaud, J.; Leteneur, A.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6776

⁴⁷ Arnold, P. L.; Cloke, F. G. N.; Geldbach, T.; Hitchcock, P. B. *Organometallics* **1999**, *18*, 3228.



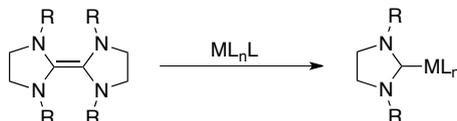
Esquema 5.

b) Desprotonación de sales con estructura *N*-heterocíclica, como puedan ser sales de imidazolio, quinolinio, isoquinolinio, triazolío, etc. Esta desprotonación se puede llevar a cabo a partir de precursores metálicos que contengan un ligando lo suficientemente básico como para desprotonar la sal, o acompañando con una base al precursor metálico (Esquema 6). Este método introducido por Öfele⁴⁸ es bastante más general que el anterior, ya que existe un gran número de compuestos heteroaromáticos ácidos y no es necesario tener aislado el carbeno libre.



Esquema 6.

c) Complejos de imidazolidin-2-ilidenos pueden prepararse a partir del correspondiente dímero haciéndolo reaccionar con fragmentos organometálicos mono- o dinucleares (Esquema 7). Se han podido sintetizar empleando este método complejos metálicos con hasta cuatro fragmentos de carbeno.⁴⁹



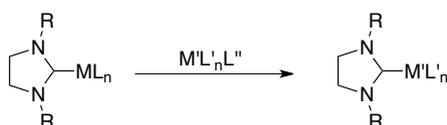
Esquema 7.

d) Transmetalación. Es de resaltar su utilidad como herramienta de síntesis, ya que es una metodología sencilla, que emplea condiciones generalmente suaves, y en ella se pueden

⁴⁸ (a) Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, P42. (b) Öfele, K.; Kreiter, C. G. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 529.

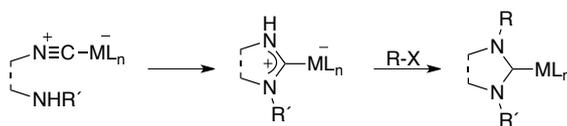
⁴⁹ Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 358, 185.

emplear condiciones aerobias e incluso presencia de agua. Suele partir de los complejos de Ag(I)⁵⁰ y es posible transmetalizar a complejos de numerosos metales de transición y obtener una gran diversidad de estructuras (Esquema 8). Se pueden obtener complejos de Au(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II), Rh(I), Rh(III), Ir(I), Ir(III), Ru(I), Ru(III), Ru(IV). El metal más usado para la transferencia del CNH a partir de complejos de plata de entre todos los citados es el Pd(II),⁵¹ aunque también los carbenos *N*-heterocíclicos de plata son muy usados para transmetalizar a complejos de Au,^{26b,52} Cu^{26b,53} y Rh.^{51g,54}



Esquema 8.

e) Adición inter- o intramolecular de nucleófilos nitrogenados a isocianuros coordinados para la obtención de complejos diaminocarbeno de metales de transición (Esquema 9).⁵⁵



Esquema 9.

f) Para combinaciones de imidazol-, imidazolin- o bencimidazol-2-ilidenos y metales de transición como Pd, Pt ó Ni existe un procedimiento de síntesis a través de una adición

⁵⁰ Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978.

⁵¹ (a) Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 546. (b) Tulloch, A. A. D.; Winston, S.; Danopoulos, A. A.; Eastham, G.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2003**, 699. (c) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741. (d) Lee, H. M.; Zeng, J. Y.; Hu, C.-H.; Lee, M.-T. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6822. (e) Roland, S.; Audouin, M.; Mangeney, P. *Organometallics* **2004**, *23*, 3075. (f) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972. (g) Simons, R. S.; Custer, P.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1979.

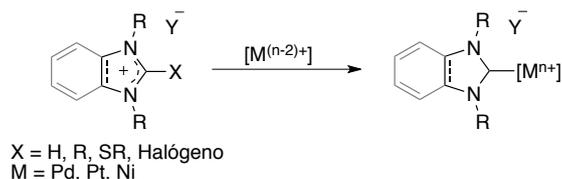
⁵² Catalano, V. J.; Malwitz, M. A.; Etogo, A. O. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5714.

⁵³ (a) Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2087. (b) Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2340.

⁵⁴ Coleman, K. S.; Chamberlayne, H. T.; Turberville, S.; Green, M. L. H.; Cowley, A. R. *Dalton Trans.* **2003**, 2917.

⁵⁵ Liu, C. Y.; Chen, D. Y.; Lee, G. H.; Peng, S. M.; Liu, S. T. *Organometallics* **1996**, *15*, 1055

oxidante al enlace C2-X,⁵⁶ siendo X sustituyentes de distinta naturaleza (Esquema 10).



Esquema 10.

I.I.4. Quiralidad en carbenos *N*-heterocíclicos

La ausencia de fenómenos de disociación en los complejos con ligandos de tipo CNH es especialmente atractiva para el desarrollo de aplicaciones en catálisis enantioselectiva, mediada por complejos metálicos quirales, ya que permite minimizar posibles pérdidas de enantioselectividad como consecuencia de reacciones parcialmente catalizadas por el fragmento metálico disociado de su ligando quiral. Además, la ausencia de disociación permite plantear el anclaje de los complejos a soportes sólidos para su reutilización, incluso en continuo. Estos aspectos y la extraordinaria actividad catalítica ya mencionada, han estimulado una intensa actividad dirigida al diseño y aplicaciones de ligandos CNH quirales.

En los últimos años se han desarrollado numerosas estrategias para la introducción de elementos quirales en los carbenos *N*-heterocíclicos: ejes quirales contenidos en unidades de biarilo, quiralidad planar de metallocenos (Figura 21), centros estereogénicos en las cadenas laterales o en los heterociclos (Figura 22).

⁵⁶ (a) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. *Chem. Commun.* **2001**, 355. (b) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Yates, B. F.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8317. (c) Baker, M. V.; Brown, D. H.; Hesler, V. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 250. (d) Kremzow, D.; Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1833. (e) Cabeza, J. A.; da Silva, I.; del Río, I.; Sánchez-Vega, M. G. *Dalton Trans.* **2006**, 3966.

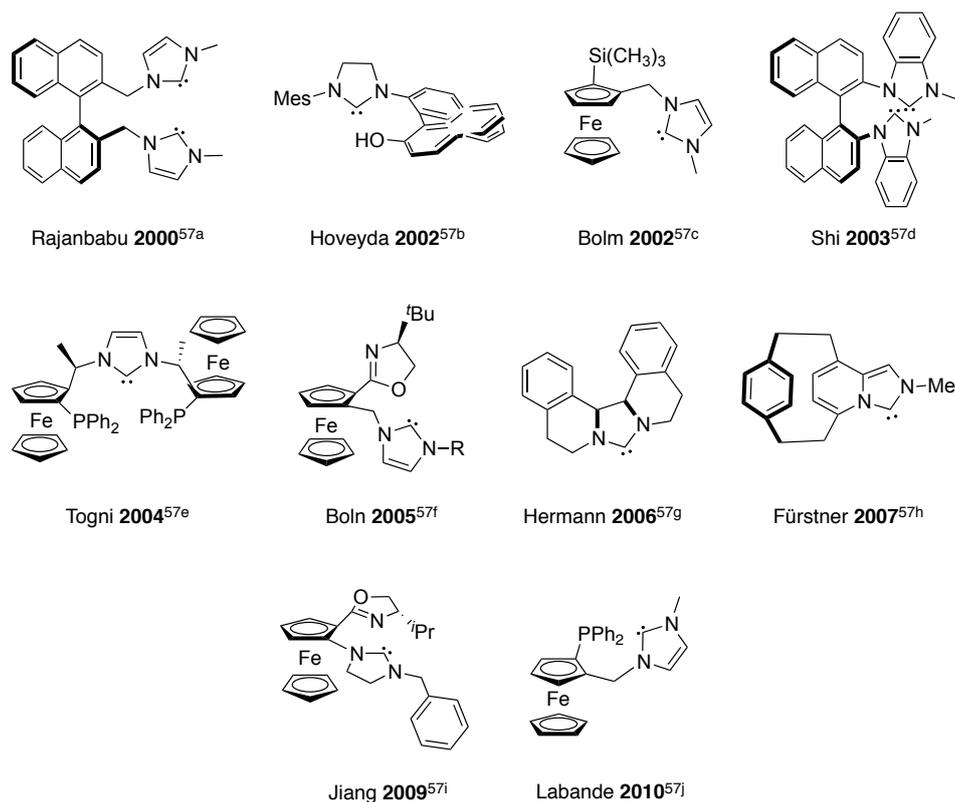


Figura 21. Diversidad estructural de CNHs: quiralidad axial y planar.⁵⁷

⁵⁷ (a) Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Galluci, J. C.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125. (b) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. (c) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707. (d) Duan, W. L.; Shi, M.; Rong, G. B. *Chem. Commun.* **2003**, 2916. (e) Gischig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2004**, *23*, 2479. (f) Yuan, Y.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5747. (g) Hermann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F.; Rodefeld, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449; Estructuras análogas: Baskakov, D.; Hermann, W. A.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D. *Organometallics* **2007**, *26*, 626. (h) Fürstner, A.; Alcarazo, M.; Krause, H.; Lehmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12676. (i) Kuang, Y.; Sun, X.; Chen, H.; Liu, P.; Jiang, R. *Cat. Comm.* **2009**, *10*, 1493. (j) Debono N.; Labande A.; Manoury E.; Daran J.-C.; Poli R. *Organometallics* **2010**, *29*, 1879.

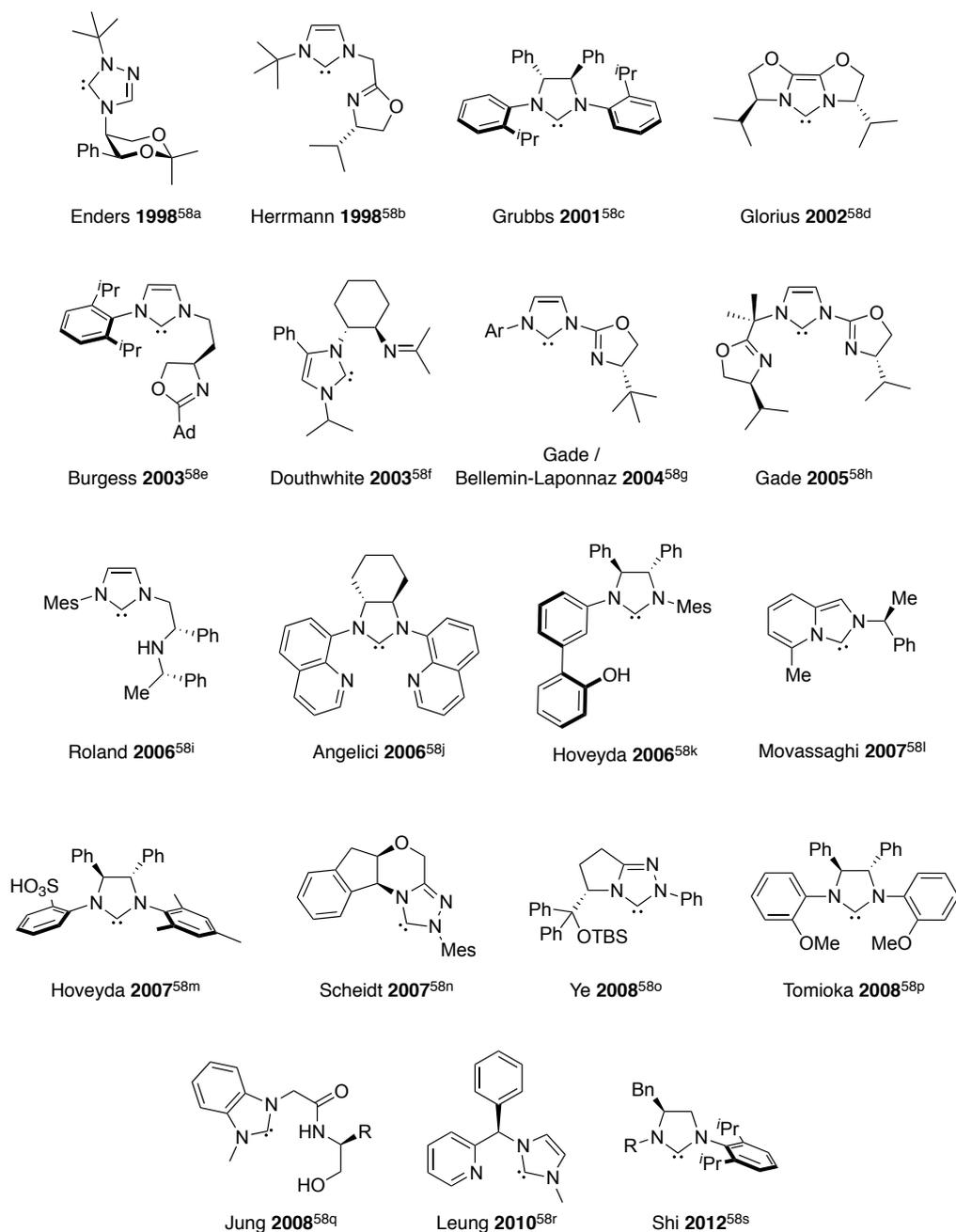
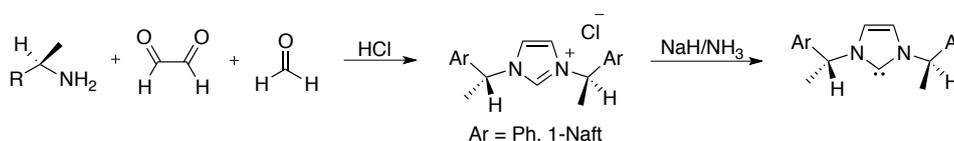


Figura 22. Diversidad estructural de CNHs: centros estereogénicos en las cadenas laterales y/o en los heterociclos.⁵⁸

⁵⁸ (a) Enders, D.; Gielen, H.; Runsink, J.; Breuer, K.; Brode, S.; Boehn, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913. (b) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, 17, 2162.

Se han desarrollado un gran número de catalizadores con ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclico que se pueden clasificar por la posición del *motivo quiral* con respecto a la posición carbénica.^{9a} Entre ellas se pueden destacar las siguientes posibilidades:

a) Carbenos *N*-heterocíclicos que presentan un centro estereogénico en el carbono adyacente a los nitrógenos del anillo. Son los primeros que se sintetizaron y el primer ejemplo de esta familia fue descrito por Herrmann y col. a partir de una amina quiral enantiopura (Esquema 11),⁵⁹ la cual se transformó en el heterociclo mediante una reacción desarrollada por Arduengo.⁶⁰ Complejos de este ligando obtenidos por metalación *in situ* con $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ han sido empleados en la hidrosililación de cetonas.⁵⁹



Esquema 11.

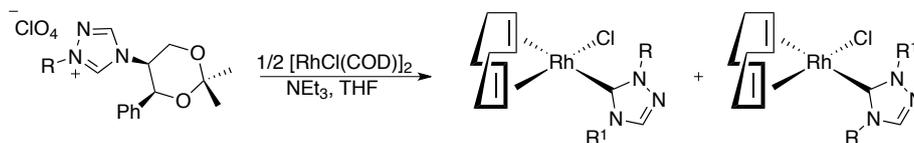
Un ejemplo a contemplar dentro de este apartado es el desarrollado por Enders y col. en el que el elemento quiral se basa en un anillo de 1,3-dioxano. La síntesis del

(c) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. (d) Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704. (e) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113. (f) Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187. (g) Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014. (h) Schneider, N.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 4886. (i) Flahaut, A.; Baltaze, J. P.; Roland, S.; Mangeney, P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3498. (j) Michon, C.; Allern, A.; Angelici, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 4549. (k) Lee, K. S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182. (l) Schmidt, M. A.; Movassaghi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 101. (m) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. (n) Phillips, E. M.; Wadamoto, M.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3107. (o) Zhang, Y.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 398. (p) Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4578. (q) Sakaguchi, S.; Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Lee, J. H.; Stewart, T.; Jung, K. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9326. (r) Chiang, M.; Li, Y.; Krishnan, D.; Sumod, P.; Hong Ng, K.; Leung, P. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1413. (s) Yang, L.; Guan, P.; He, P.; Chen, Q.; Cao, C.; Peng, Y.; Shi, Z.; Pangb, G.; Shi, Y. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5020.

⁵⁹ Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Kocher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2805.

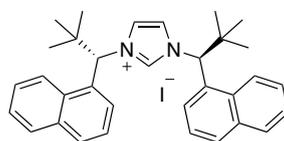
⁶⁰ A. J. Arduengo, III, U. S. Patente N° 5.182.405, 1993.

correspondiente complejo de rodio (I) origina una mezcla de diastereoisómeros (Esquema 12) debido al carácter de enlace simple C-Rh, que resulta en la disimetría del ligando carbeno que se dispone ortogonalmente al plano del metal (plano cuadrado).



Esquema 12.

En general, estos ligandos presentan solamente una inducción moderada en la reacción de hidrosililación de cetonas, lo que puede atribuirse a la rápida rotación interna de los sustituyentes en torno al enlace C-N y a la propia flexibilidad de los sustituyentes. Los carbenos *N*-heterocíclicos con sustituyentes quirales en los nitrógenos pueden ser eficientes como ligandos estereodirectores si dichos sustituyentes son estéricamente impedidos o tienen una configuración fijada. Se espera que la inducción sea mayor cuanto más próximo esté el elemento de quiralidad en el sustituyente con respecto al centro metálico. En este sentido, Kündig y col.⁶¹ han descrito recientemente el empleo de un ligando con una alta congestión estérica (Figura 23) en el carbono que se encuentra como sustituyente sobre los nitrógenos del imidazol en una reacción asimétrica de acoplamiento por activación C-H, que permite la síntesis altamente enantioenriquecida de indolinas *trans*-fusionadas.



Kündig 2011⁶¹

Figura 23.

b) Carbenos *N*-heterocíclicos con centros estereogénicos en los carbonos del heterociclo. Los imidazolidin-2-ilidenos contienen en las posiciones 4 y 5 del anillo carbonos sp³ susceptibles de albergar centros estereogénicos (Figura 24).

⁶¹ (a) Nakanishi, M.; Katayev, D.; Besnard, C.; Kündig, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438.
(b) Kündig, E. P.; Seidel, T. M.; Jia, Y.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484.

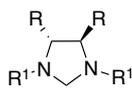
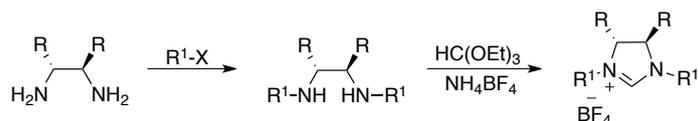


Figura 24. CNHs con sustituyentes quirales en los átomos de carbono del heterociclo.

La síntesis de este tipo de catalizadores se realiza de forma general a partir de una diamina quiral C_2 -simétrica que se alquila y cicla posteriormente para obtener la sal de imidazolidinio, que es precursora directa del carbeno N -heterocíclico quiral (Esquema 13).



Esquema 13.

c) Carbenos N -heterocíclicos que contienen un elemento de quiralidad axial. El BINOL es una de las moléculas más representativas de este tipo de quiralidad. Noyori, a finales de los años 70, demostró que el BINOL es un excelente ligando quiral para la reducción estequiométrica de cetonas con $LiAlH_4$ para la obtención de alcoholes enantioméricamente puros.⁶² Este mismo autor introdujo el BINAP (Figura 25) en la hidrogenación catalítica asimétrica con Rh y Ru.⁶³

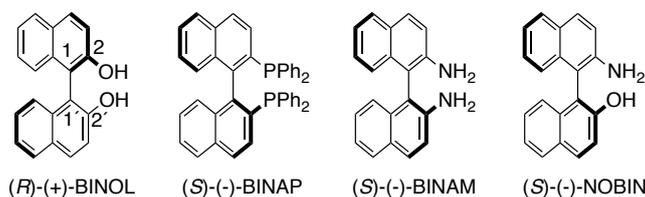


Figura 25.

⁶² (a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129. (b) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5843

⁶³ (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932. (b) Miyashita, A.; Takaya, H.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245. (c) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629. (d) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508.

Este pionero trabajo de Noyori abrió el camino para el gran desarrollo de ligandos de estructura binaftilo en reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición. RajanBabu y colaboradores en el año 2000^{57a} publicaron la síntesis y coordinación del primer CNH quiral conteniendo la unidad de 1,1'-binaftilo, el cual presenta dos anillos de imidazol unidos al binaftilo por las posiciones 2 y 2' con metilenos puente (Figura 26).

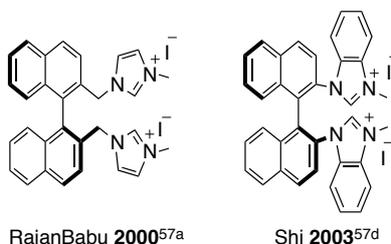


Figura 26.

El modo de coordinación con este tipo de ligandos depende del metal y del método de formación del carbeno. Así por ejemplo, para el precursor de carbeno con metileno puente, la coordinación al níquel es exclusivamente *trans* independientemente de la metodología de formación del carbeno. La misma configuración se observa en complejos de paladio (II), generándose el biscarbeno libre antes de la posterior metalación. Sin embargo, la metalación directa a partir de la sal y el precursor metálico de paladio en DMSO a reflujo origina una mezcla *cis/trans*. Esto resulta posible por la flexibilidad que el puente metileno confiere al ligando, por lo que este tipo de ligandos no se suelen emplear en catálisis. Una sal muy relacionada con la anterior es la diseñada por Shi y col. que se sintetiza en cuatro pasos a partir del BINAM enantioméricamente puro,^{57d} que presenta una estructura más rígida, ya que los anillos de imidazol están enlazados directamente al anillo de binaftilo. El complejo hexacoordinado de rodio (III) obtenido mediante la metodología de Crabtree⁶⁴ se empleó en la hidrogenación asimétrica de cetonas, proporcionando una excelente inducción para arilalquilcetonas y excesos más moderados para dialquilcetonas.^{57d}

d) Carbenos *N*-heterocíclicos que contienen quiralidad planar. Ligandos que contienen un elemento de quiralidad planar, en particular derivados de ferroceno, son en muchos casos

⁶⁴ Albrecht, M.; Crabtree, R. H.; Mata, J.; Peris, E. *Chem. Commun.* **2002**, 32.

excelentes ligandos estereodirectores para catálisis asimétrica. Dentro de este grupo se encuentran el Josiphos⁶⁵ o Pigiphos⁶⁶ diseñados por Togni, y derivados de dimetilaminopiridina desarrollados por el grupo de Fu⁶⁷ (Figura 27).

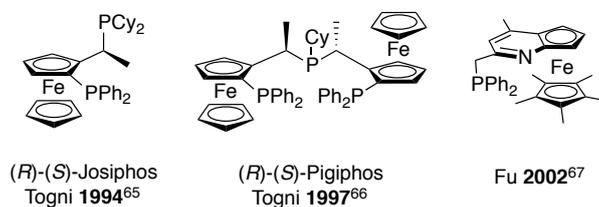


Figura 27.

En realidad, el primer CNH con quiralidad planar fue sintetizado por Bolm y col. (Figura 28).^{57c} Sin embargo, este ligando no resultó efectivo para la hidrosililación de cetonas catalizadas por rodio, originado mezclas racémicas de alcoholes secundarios.^{57c} En la Figura 28 se ilustran otros carbenos con quiralidad planar, en este caso C_2 -simétricos, como el desarrollado en el grupo de Togni⁶⁸ derivado de la 1-ferroceniletilamina quiral de Ugi⁶⁹ o el carbeno relacionado con el Pigiphos sintetizado en el mismo grupo.^{57c,68}

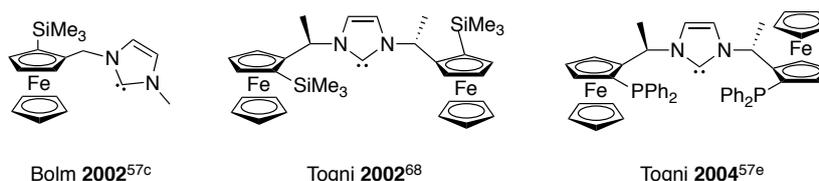


Figura 28.

Estos últimos ligandos carbeno quirales contienen dos tipos de elementos de quiralidad, la quiralidad planar proporcionadas por los ferrocenos y los centros

⁶⁵ Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijjani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.

⁶⁶ Barbaro, P.; Bianchini, C.; Togni, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 3004.

⁶⁷ (a) Fu, G. C.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412. (b) Tao, B.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3892.

⁶⁸ Broggini, D.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2518.

⁶⁹ Gokel, G.; Ugi, I. *J. Chem. Educ.* **1972**, *49*, 294.

estereogénicos en los átomos de carbono que unen los ferrocenos al anillo de imidazol. Esta combinación es frecuente en carbenos quirales derivados de ferroceno. Sin embargo, la selectividad en la inducción de quiralidad en la diversas transformaciones depende enormemente del tipo de reacción que se lleva a cabo y no se pueden obtener conclusiones generales. En el caso de hidroaminaciones catalíticas, el grupo de Togni obtuvo buenos rendimientos y selectividades con este tipo de catalizadores en la adición de aminas secundarias alifáticas cíclicas a nitrilos α,β -insaturados (Figura 29).⁷⁰

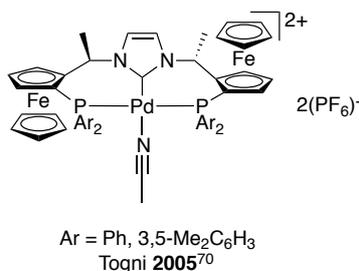
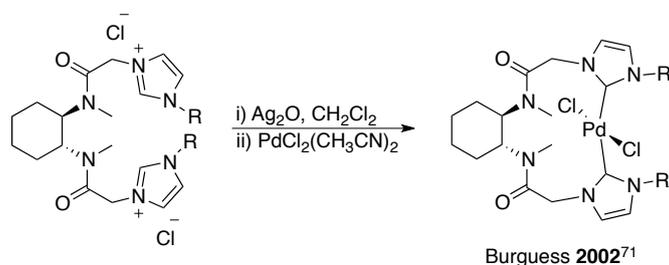


Figura 29.

e) Carbenos *N*-heterocíclicos conteniendo *trans*-ciclohexanodiamina. Ligandos basados en diaminas quirales son extensamente empleados en catálisis enantioselectiva. En concreto, los *trans*-1,2-diaminociclohexanos enantioméricamente puros son muy populares. La primera síntesis de este tipo de catalizadores se realizó en el grupo de Burgess,⁷¹ que aislaron el correspondiente carbeno de paladio por transmetalación *vía* carbeno de plata (Esquema 14).



Esquema 14.

⁷⁰ Gischig, S.; Togni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4745.

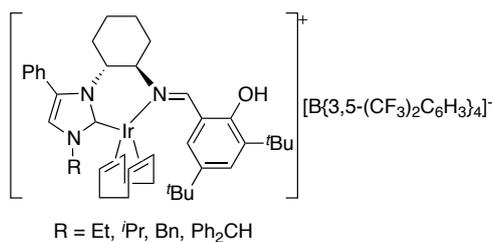
⁷¹ Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1969.

Por otra parte, el carbeno de paladio derivado de la sal de imidazolio-imina que se representa en la Figura 30 sintetizado por Douthwaite y col.^{58f} se empleó en la alquilación alílica del acetato de difenilpropenilo y malonato de metilo con buenos resultados de reactividad y enantioselectividad.



Figura 30.

En un trabajo más reciente de los mismos autores se describió la síntesis de complejos de iridio que contienen como ligandos estructuras de esta familia (Figura 31) y su posterior aplicación en la transferencia de hidrógeno enantioselectiva, alcanzándose excelentes rendimientos en ciertos derivados de la acetofenona con selectividades moderadas.⁷²



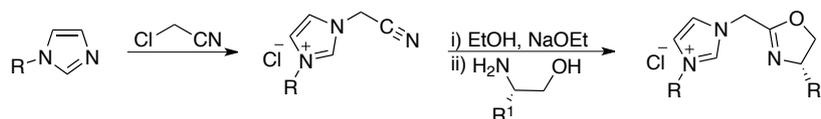
Douthwaite 2009⁷²

Figura 31.

f) Carbenos *N*-heterocíclicos que contienen oxazolinas. Las unidades de oxazolina se encuentran con frecuencia presentes en gran número de catalizadores quirales por una serie de características a destacar. Entre ellas se encuentran su rigidez, planaridad, su fácil accesibilidad por condensación de un aminoalcohol y derivados de ácidos carboxílicos, y su resistencia a nucleófilos, bases y radicales, a pesar de su sensibilidad a ácidos. La coordinación por el nitrógeno del anillo de oxazolina provoca que el sustituyente de la

⁷² Dyson, G.; Frison, J.-C.; Whitwood, A. C.; Douthwaite, R. E. *Dalton Trans.* **2009**, 7141.

misma quede muy próximo al centro activo, ejerciendo un gran estereocontrol sobre la reacción. La primera combinación de oxazolinas y carbenos *N*-heterocíclicos empleada en catálisis fue realizada en el grupo de Herrmann.^{58b} La sal precursora de este ligando se sintetizó a través de la ciclación catalizada por ácido del imidazol funcionalizado con el grupo nitrilo y un amino alcohol (Esquema 15). El complejo bidentado de rodio (I) formado a partir de la sal de azolio fue empleado como catalizador en la hidrosililación de cetonas, alcanzando excesos enantioméricos del 70%.⁷³



Esquema 15.

La primera α -arilación asimétrica intramolecular de amidas catalizada por paladio para la síntesis de oxoindoles fue realizada por Hartwig y col.⁷⁴ aunque con moderados excesos enantioméricos con ligandos carbeno derivados de (-)-isopinocanfenilamina y (+)-bornilamina (Figura 32). En un trabajo del grupo de Glorius se mejoraron estos resultados incluso con cloruros de arilo, en principio menos reactivos, con excelentes rendimientos y selectividades utilizando un CNH derivado de la (-)-Mentona.⁷⁵

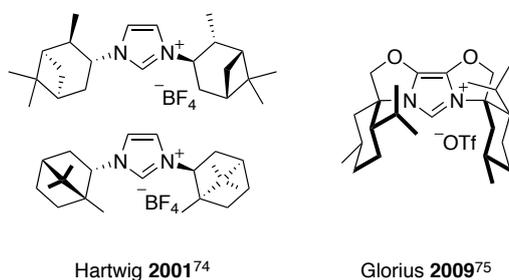


Figura 32.

⁷³ Ver referencia 4h en: Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.

⁷⁴ Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402.

⁷⁵ Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344.

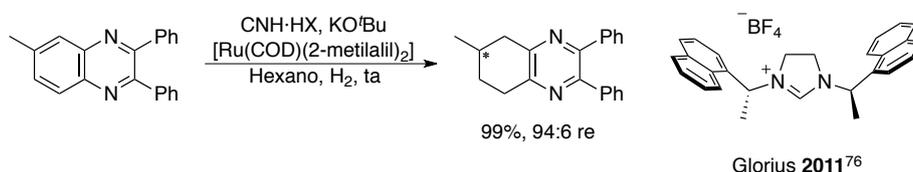
I.II. Aplicaciones en catálisis enantioselectiva de carbenos *N*-heterocíclicos quirales

I.II.1. Carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos de metales de transición

Como ya se ha comentado, si bien el número y variedad de estructuras carbénicas quirales son muy elevados, los éxitos de su aplicación en catálisis enantioselectiva no corren una suerte paralela. Sin embargo, el interés de las aplicaciones descritas hasta el momento en las que estas especies forman parte de catalizadores altamente enantioselectivos determina la importancia de las mismas. En los últimos años, la actividad catalítica de los complejos imidazol-2-ilideno e imidazolidin-2-ilideno ha sido estudiada y comparada con la de los extensamente establecidos complejos de tipo fosfina. Los ligando de tipo CNH disocian difícilmente, hecho que resulta de gran importancia práctica en catálisis homogénea con lo que se evita la necesidad de excesos de ligando y evita la pérdida de actividad del catalizador. Entre las reacciones orgánicas en las que encontramos a CNH como ligandos en catálisis metálica enantioselectiva destacan las siguientes:

a) Hidrogenación de alquenos y alquinos

Complejos CNH de rodio, rutenio, iridio, paladio y oro han sido estudiados como catalizadores en la hidrogenación de alquenos con hidrógeno molecular. Glorius y col.⁷⁶ recientemente desarrollaron la primera hidrogenación catalítica asimétrica de compuestos heteroaromáticos con excelente regioselectividad utilizando un complejo quiral CNH de rutenio (Esquema 16).



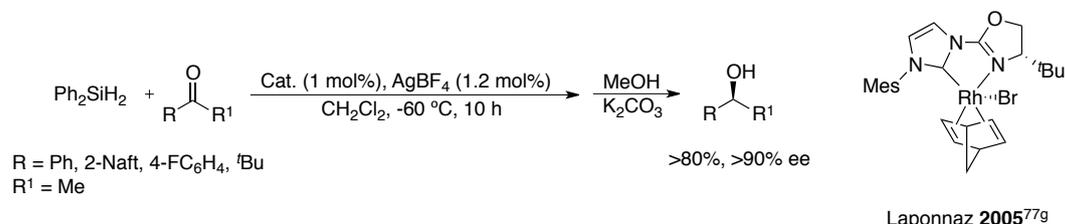
Esquema 16.

b) Reacciones de hidrosililación

Las hidrosililaciones de alquenos y alquinos son procesos catalíticos muy importantes para la síntesis de alquil- y alquenilsilanos respectivamente, los cuales

⁷⁶ Urban, S.; Ortega, N.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803.

pueden ser transformados en aldehídos, cetonas o alcoholes, y pueden ser además usados como nucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado. Es una reacción muy estudiada por ello, en la que se emplean complejos carbénicos de Pt, Ir, Rh, Ni, y Cu.⁷⁷ Como ejemplo de este tipo de reacciones, Laponnaz y col.^{77g} describieron la hidrosililación de alquil aril cetonas catalizada por un carbeno *N*-heterocíclico de rodio quiral basado en una oxazolina con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 17).



Esquema 17.

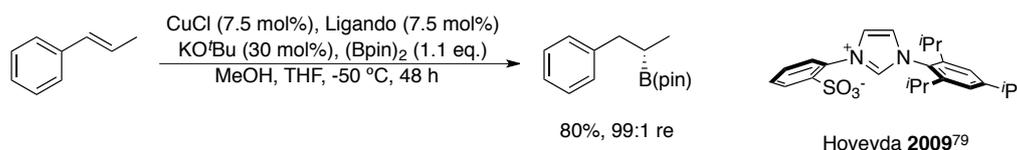
c) Reacciones de hidroboración y diboración

La hidroboración y diboración de alquenos y alquinos catalizada por metales⁷⁸ da lugar a alquil- o alqueniilboronatos o diboronatos, que son importantes intermedios para posteriores transformaciones catalíticas en compuestos orgánicos de interés. Hoveyda y col.⁷⁹ han desarrollado la hidroboración de alquenos arílicos cíclicos y acíclicos con complejos carbénicos de Cu(I) con buenos rendimientos y excelentes selectividades (Esquema 18).

⁷⁷ (a) Berthon-Gelloz, G.; Buisine, O.; Briere, J. F.; Michaud, G.; Sterin, S.; Mignani, G.; Tinant, B.; Declercq, J. P.; Chapon, D.; Marko, I. E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6156. (b) Sprengers, J.W.; Mars, M. J.; Duin, M. A.; Cavell, K. J.; Elsevier, C. J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *679*, 149. (c) De Bo, G.; Berthon-Gelloz, G.; Tinant, B.; Marko, I. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1881. (d) Poyatos, M.; Mas-Marza, E.; Mata J. A.; Sanau, M.; Peris, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1215. (e) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 349. (f) Faller, J. W.; Fontaine, P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5887. (g) Cesar, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2862. (h) Schneider, N.; Kruck, M.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 493.

⁷⁸ (a) Mann, G.; John, K. D.; Baker, R. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2105. (b) Baker, R. T.; Nguyen, P.; Marder, T. B.; Westcott, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1336. (c) Dai, C.; Robins, E. G.; Scott, A. J.; Clegg, W.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **1998**, 1983. (d) Lillo, V.; Mata, J.; Ramirez, J.; Peris, E.; Fernández, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 5829. (e) Peris, E.; Corberan, R.; Lillo, V.; Mata, J.; Fernández, E. *Organometallics* **2007**, *26*, 4350. (f) Lillo, V.; Mata, J. A.; Segarra, A. M.; Peris, E.; Fernandez, E. *Chem. Commun.* **2007**, 2184.

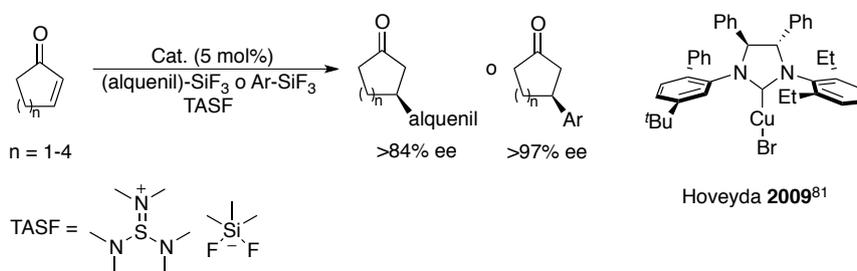
⁷⁹ Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160.



Esquema 18.

d) Reacciones de adición

La adición conjugada de compuestos organometálicos como dialquilcinc o reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos α,β -insaturados catalizada por cobre (II) se acelera con la presencia de carbenos *N*-heterocíclicos generados *in situ* o por transmetalación desde el carbeno de cobre.^{58p,80} Hoveyda y col.⁸¹ han descrito la adición 1,4 de alquenil- o ariltrifluorosilanos a enonas cíclicas en presencia de TASF [difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio] con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 19).



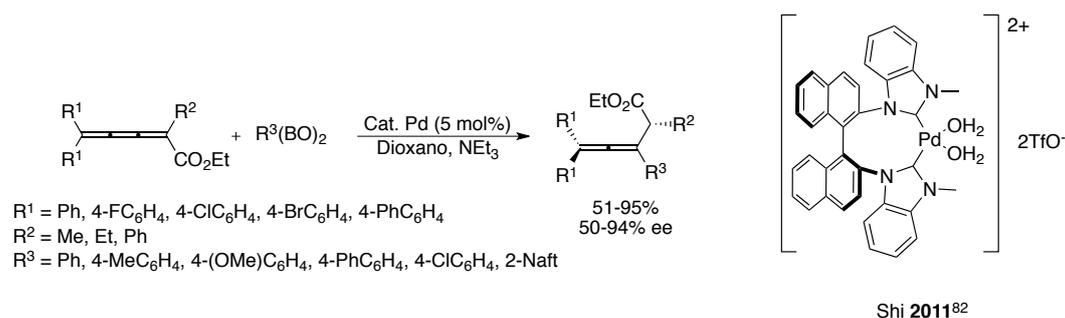
Esquema 19.

Un trabajo muy reciente de Shi y col.⁸² describe el uso de catalizadores basados en CNHs con simetría axial en la adición de ácidos arilborónicos a derivados de cumuleno. Concretamente utilizan para ello un diacuocomplejo quiral C_2 -simétrico de paladio, obteniendo ésteres alénicos con rendimientos de buenos a excelentes y muy buena selectividad (Esquema 20).

⁸⁰ (a) Fraser, P. K.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2747. (b) Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5672. (c) Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. G.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1612. (d) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemain, J.-C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5237. (e) Martin, D.; Kehrli, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416.

⁸¹ Lee, K.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4455.

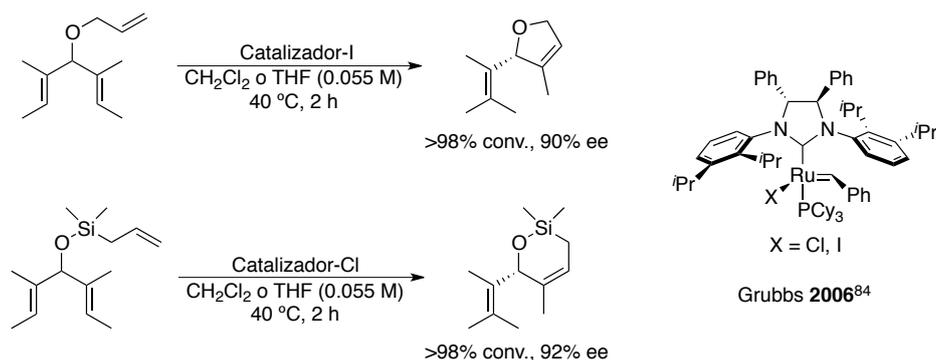
⁸² Liu, Z.; Gu, P.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5796.



Esquema 20.

e) Metátesis de olefinas

Durante la pasada década se han desarrollado diferentes catalizadores quirales de rutenio con ligandos CNHs para su aplicación en la metátesis de olefinas.^{58c,83} Grubbs y col.⁸⁴ desarrollaron catalizadores quirales, monodentados, basados en carbenos *N*-heterocíclicos y describieron su aplicación en la metátesis asimétrica de cierre de anillo (Esquema 21). Estos catalizadores conservan la elevada reactividad de los análogos de la versión aquiral con elevadas selectividades.



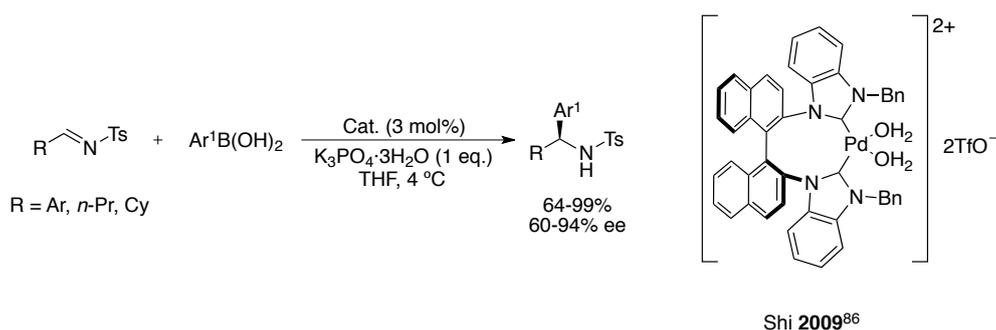
Esquema 21.

⁸³ (a) Fournier, P. A.; Collins, S. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 2945. (b) Fournier, P. A.; Savoie, J.; Stenne, B.; Bédard, M.; Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690. (c) Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1826. (d) Grisi, F.; Costabile, C.; Gallo, E.; Mariconda, A.; Tedesco, C.; Longo, P. *Organometallics* **2008**, *27*, 4649. (e) Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.

⁸⁴ Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.

f) Arilación de iminas

La arilación nucleofílica de iminas es una transformación importante debido al hecho de que los fragmentos diarilamina son subunidades importantes de compuestos biológicamente activos.⁸⁵ La arilación de un gran número de *N*-tosiliminas con diferentes ácidos arilborónicos ha sido llevada a cabo en condiciones suaves por el grupo de Shi y col. empleando carbenos con restos de binaftilo.⁸⁶ La presencia de sustituyentes atractores o donadores de electrones en ambos reactivos de partida no parece afectar a la reacción, obteniéndose diarilaminas quirales con excelentes rendimientos y altos excesos enantioméricos (Esquema 22).



Esquema 22.

g) Reacción de Heck oxidativa

La reacción de Heck oxidativa es una alternativa muy interesante a las ya establecidas reacciones de Suzuki-Miyaura⁸⁷ y Mizoroki-Heck.⁸⁸ Se han diseñado numerosos sistemas para la reacción de Heck oxidativa,⁸⁹ incluyendo versiones

⁸⁵ Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454.

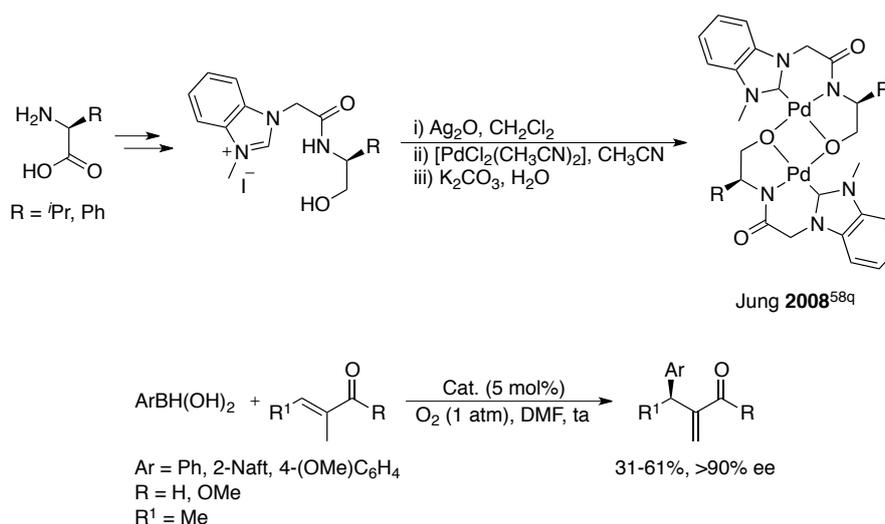
⁸⁶ Ma, G.-N.; Zhang, T.; Shi, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 875.

⁸⁷ Varseev, G. N.; Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4767.

⁸⁸ (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley Jr, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (c) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379.

⁸⁹ (a) Yoo, K. S.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16384. (b) Enquist, P.-A.; Nilsson, P.; Sjöberg, P.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8779. (c) Du, X.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3313; (d) Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; Larhed, M. *Mol. Diversity* **2003**, 7, 97. (e) Jung, Y. C.; Mishra, R. K.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2231. (f) Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; Larhed, M. *Chem. Commun.* **2004**, 218. (g) Enquist, P.-A.; Lindh, J.; Nilsson, P.; Larhed, M. *Green Chem.* **2006**, 8, 338. (h) Lindh, J.; Enquist, P.-A.; Pilotti, Å.; Nilsson, P.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7957. (i) Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2424. (j) Su, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2009**, 11,

asimétricas de dicha reacción.⁹⁰ Un reciente trabajo, de los escasos existentes hasta la fecha, de Jung y col.^{58q} describe un dímero quiral de paladio estable al aire y a la humedad que contiene un ligando CNH tridentado y su aplicación en la reacción de Heck oxidativa asimétrica (Esquema 23). Los ligandos quirales se obtuvieron con buenos rendimientos a partir de α -aminoácidos. Estos complejos catalizaron el acoplamiento de ácidos arilborónicos con olefinas acíclicas con rendimientos moderados pero excelentes selectividades.



Esquema 23.

I.II.2. Carbenos *N*-heterocíclicos en organocatálisis

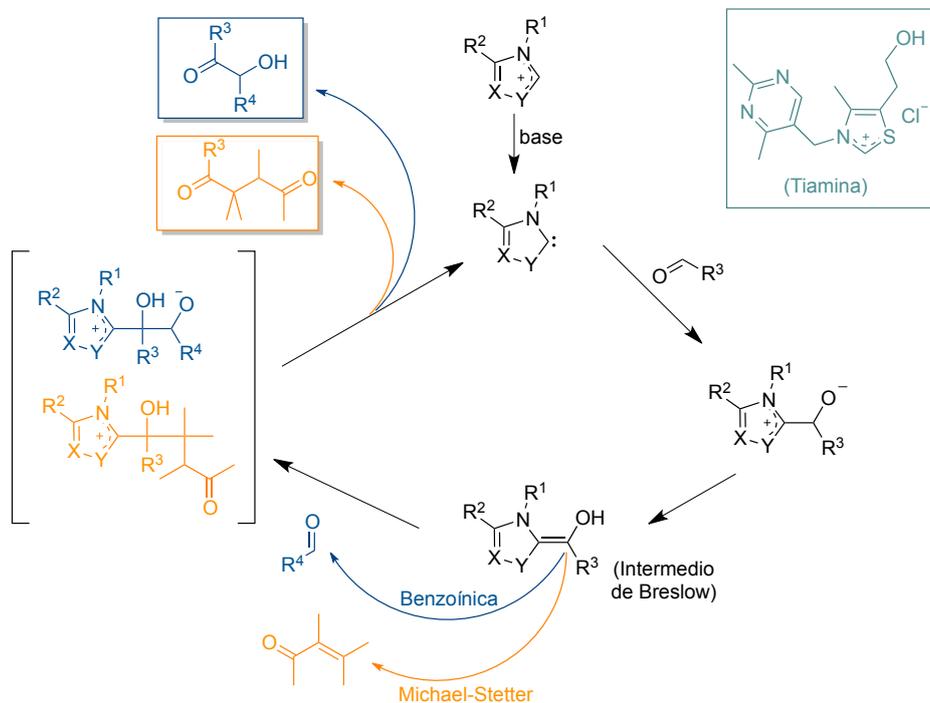
Un aspecto de gran interés relacionado con la utilidad sintética de los carbenos *N*-heterocíclicos, lo constituye el hecho conocido de que sales de azolio catalizan reacciones de condensación benzoinica y acilación nucleofílica (entre otras)⁹¹ en un proceso que recuerda a la acción de la tiamina (vitamina B₁) bajo condiciones fisiológicas. El mecanismo aceptado para el mismo consiste en la desprotonación de la sal de azolio para dar el correspondiente carbeno que, siendo un excelente nucleófilo, se adiciona al electrófilo. La posterior tautomerización del producto de adición conduce a la formación

2980.

⁹⁰ (a) Akiyama, K.; Wakabayashi, K.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1569. (b) Yoo, K. S.; Park, C. P.; Yoon, C. H.; Sakaguchi, S.; O'Neill, J.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3933.

⁹¹ Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.

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 (Esquema 24).



Esquema 24.

Estas reacciones, que suponen la introducción de equivalentes de grupo acilo, constituyeron los primeros ejemplos del empleo de estrategias de tipo *umpolung* en el campo de la organocatálisis. Desde entonces se han realizado esfuerzos para desarrollar una amplia variedad de reacciones organocatalizadas por CNHs, que pueden presentar diferentes modos de acción, como se muestra en la Figura 33.

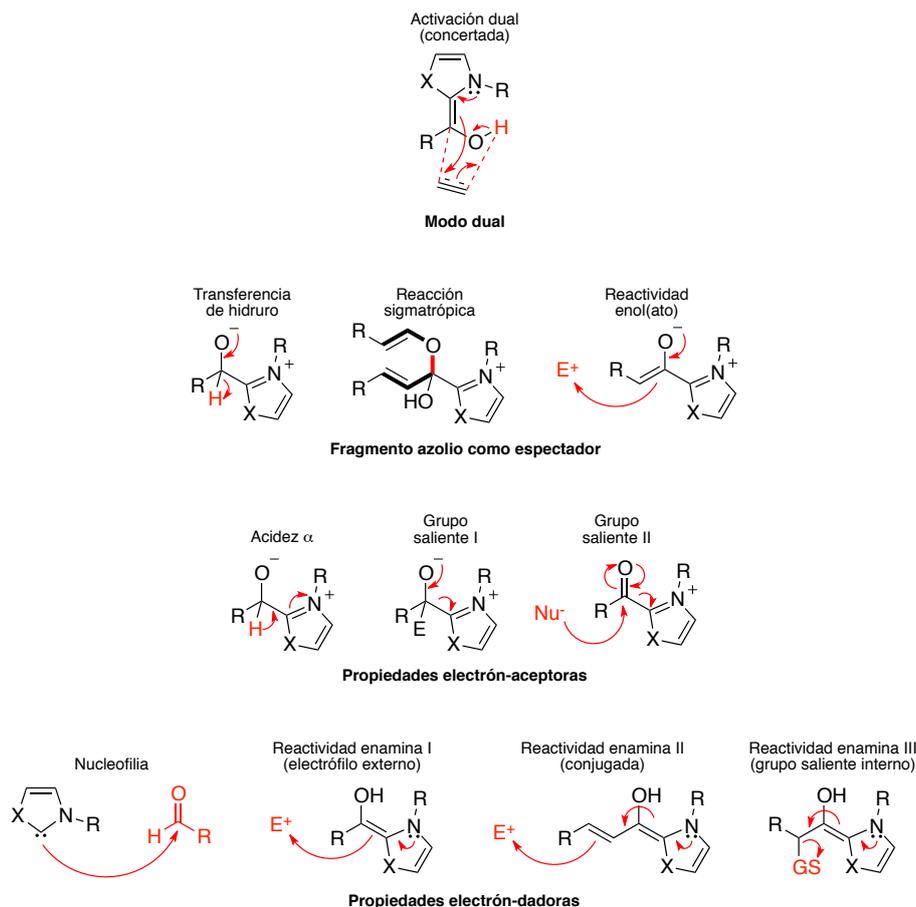


Figura 33. Modos de acción en organocatálisis con CNHs.

Aunque la versión aquiral de muchos de estos procesos tiene lugar de manera eficiente con una gran variedad de sustratos y catalizadores,^{6a,92} los ejemplos de la versión asimétrica van en aumento,⁹³ destacando el desarrollo de versiones catalíticas asimétricas

⁹² Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrer, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61 y referencias allí citadas.

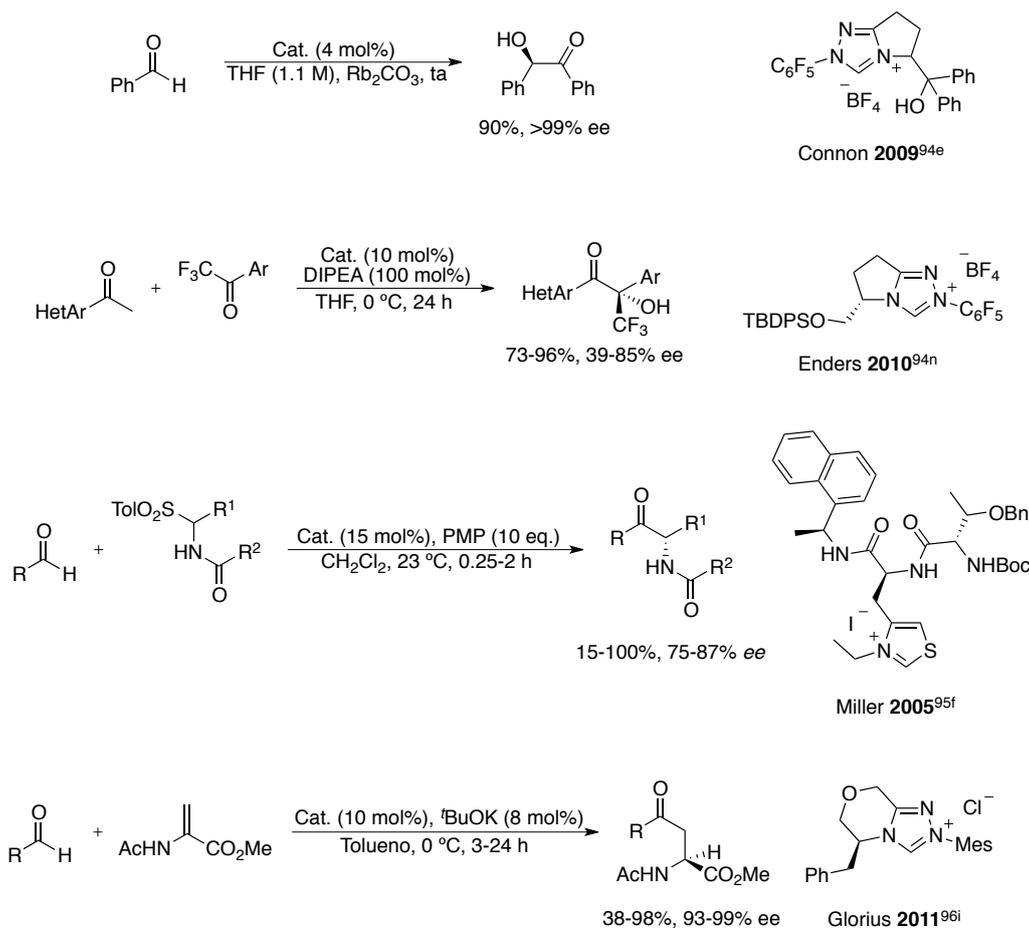
⁹³ (a) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899. Para ejemplos más recientes ver: (b) Enders, D.; Kalfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1743. (c) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298. (d) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *8*, 534. (e) Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876. (f) Bulman, P. B.; Buckley, B. R.; Heaney, H.; Blacker, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 375. (g) Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284. (h) Liu, Q.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552. (i) Benzoínica-Oxi-Cope: Chiang, P. C.; Kaobamrung, J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520.

de reacciones de condensación benzoínica,^{91,94} benzoínica empleando iminas⁹⁵ y Stetter⁹⁶ con sales derivadas de tiazol y triazol como catalizadores (Esquema 25).

⁹⁴ (a) Sheehan, J. C.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666. (b) Sheehan, J. C.; Hara, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196. (c) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217. (d) R. L. Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1891. (e) Baragwanath, L.; Rose, C. A.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9214. (f) Kuhl, N.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2011**, 573. (g) O'Toole, E.; Rose, C. A.; Gundala, S.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 347. (h) Piel, I.; Pawelczyk, M. D.; Hirano, K.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5475. (i) Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432. (j) Enders, D.; Niemeier, O.; Balensiefer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463. (k) Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492. (l) Li, Y.; Feng, Z.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2008**, 2263. (m) Enders, D.; Henseler, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1749. (n) Enders, D.; Grossmann, A.; Fronert, J.; Raabe, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6282. (o) Demir, A. S.; Esiringü, I.; Gollü, M.; Reis, Ö. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2197. (p) Rose, C. A.; Gundala, S.; Fagan, C.-L.; Franz, J. F.; Connon, S. J.; Zeitler, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 736. (q) Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4558.

⁹⁵ (a) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696. (b) Castells, J.; López-Calahorra, F.; Bassedas, M.; Urrios, P. *Synthesis* **1988**, 314. (c) Mattson, A. E.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4363. (d) Li, G.-Q.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2007**, 852. (e) Wu, K.-J.; Li, G.-Q.; Li, Y.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 493. (f) Mennen, S. M.; Gipson, J. D.; Kim, Y. R.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1654.

⁹⁶ (a) Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3989. (b) Enders, D.; Bockstiegel, B.; Dyker, H.; Jegelka, U.; Kipphardt, H.; Kownatka, D.; Kuhlmann, H.; Mannes, D.; Tiebes, J.; Papadopoulos, K. *DECHEM A Monogr.* **1993**, *129*, 209. (c) Liu, Q.; Perreault, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066. (d) Liu, Q.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856. (e) DiRocco, D. A.; Oberg, K. M.; Dalton, D. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872. (f) DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10402. (g) Um, J. M.; DiRocco, D. A.; Noey, E. L.; Rovis, T.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11249. (h) Fang, X.; Chen, X.; Lv, H.; Chi, Y. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11782. (i) Jousseau, T.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410. (j) Sánchez-Larios, E.; Thai, K.; Bilodeau, F.; Gravel, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4942.



Esquema 25. Reacciones de condensación benzoínica y Stetter catalizadas por sales de tiazolio y triazolío.

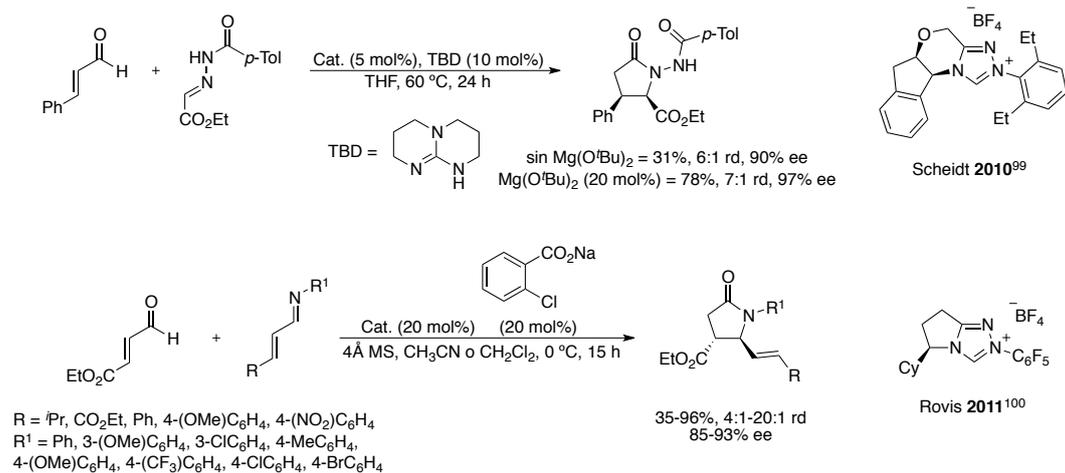
Estas reacciones ilustran el potencial de este tipo de procesos y abren nuevas alternativas sintéticas.^{91,97} La extensión a aldehídos α, β -insaturados como sintones d³ para la síntesis de γ -butirolactonas⁹⁸ es un ejemplo señalado en el que los mejores resultados se obtienen utilizando diferentes co-catalizadores ácidos de Lewis⁹⁹ o de Brønsted¹⁰⁰ (Esquema 26).

⁹⁷ Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506.

⁹⁸ Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.

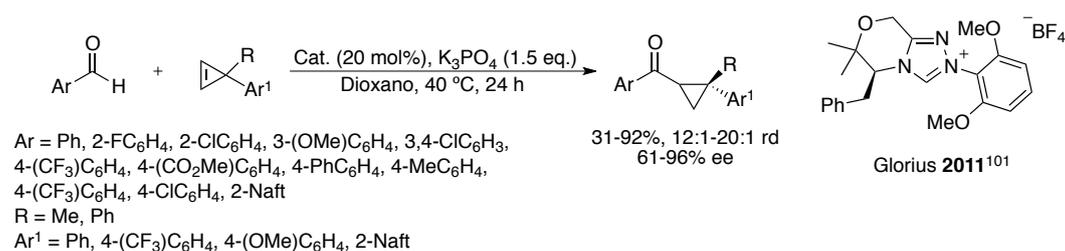
⁹⁹ (a) Raup, D. E. A.; Cardinal-David, B.; Holte, D.; Scheidt, K. A. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766. (b) Cardinal-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345.

¹⁰⁰ Zhao, X.; DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466.



Esquema 26.

También se pueden destacar dentro de las reacciones organocatalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos las hidroacilaciones, para las que Glorius y col. han desarrollado un nuevo catalizador derivado de una sal de triazolio rico en electrones que ofrece elevados niveles de reactividad y selectividad (Esquema 27).¹⁰¹

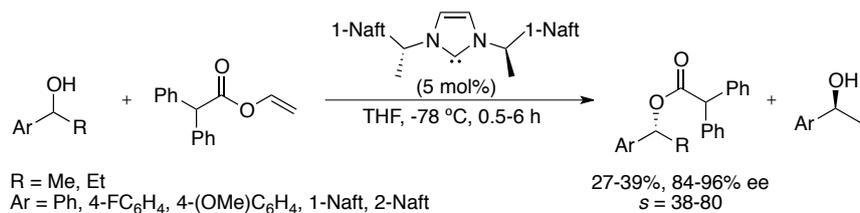


Esquema 27.

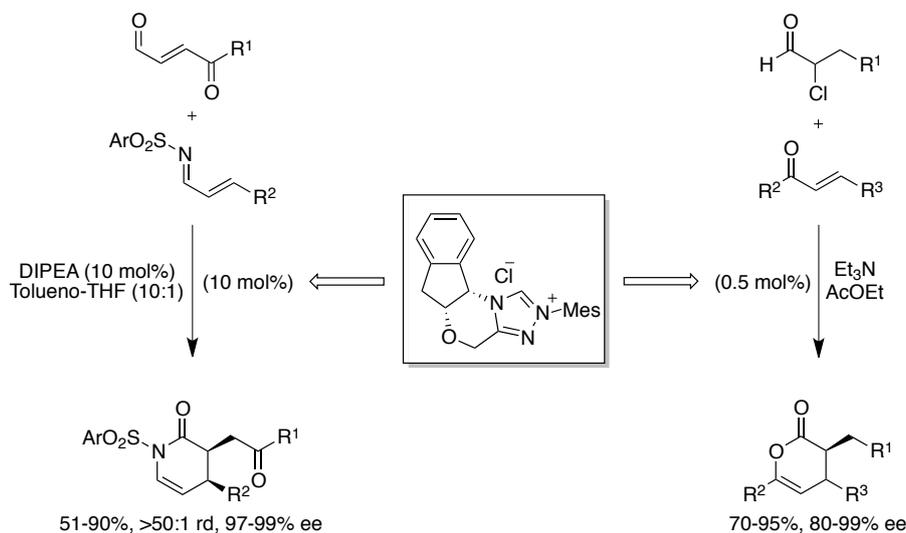
Otros ejemplos interesantes de empleo de CNHs en organocatálisis son la resolución cinética de alcoholes¹⁰² (Esquema 28) y las reacciones de oxa- y aza-Diels-Alder (Esquema 29).¹⁰³

¹⁰¹ Liu, F.; Bugaut, X.; Schedler, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12626.

¹⁰² (a) Suzuki, Y.; Yamauchi, K.; Muramatsu, K.; Sato, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2770. (b) Suzuki, Y.; Muramatsu, K.; Yamauchi, K.; Morie, Y.; Sato, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302. (c) Kano, T.; Sasaki, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1347. (d) Desimetrización de *meso*-dioles: Reynolds, N. T.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518.



Esquema 28.



Esquema 29.

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

¹⁰³ (a) He, M.; Gerson, J. U.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088. (b) He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418. (c) He, M.; Beahm, B. J.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3817. (d) Fang, X.; Chen, X.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4708.

I.III. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos complejos metálicos que contienen ligandos quirales carbeno *N*-heterocíclico/tioéter

Dentro de los ligandos basados en carbenos *N*-heterocíclicos, merecen especial atención los ligandos mixtos heterobidentados CNH/X (Figura 34). Estos ligandos se encuentran presentes en catalizadores que se han mostrado efectivos en un número creciente de transformaciones orgánicas de interés.

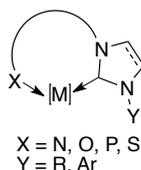


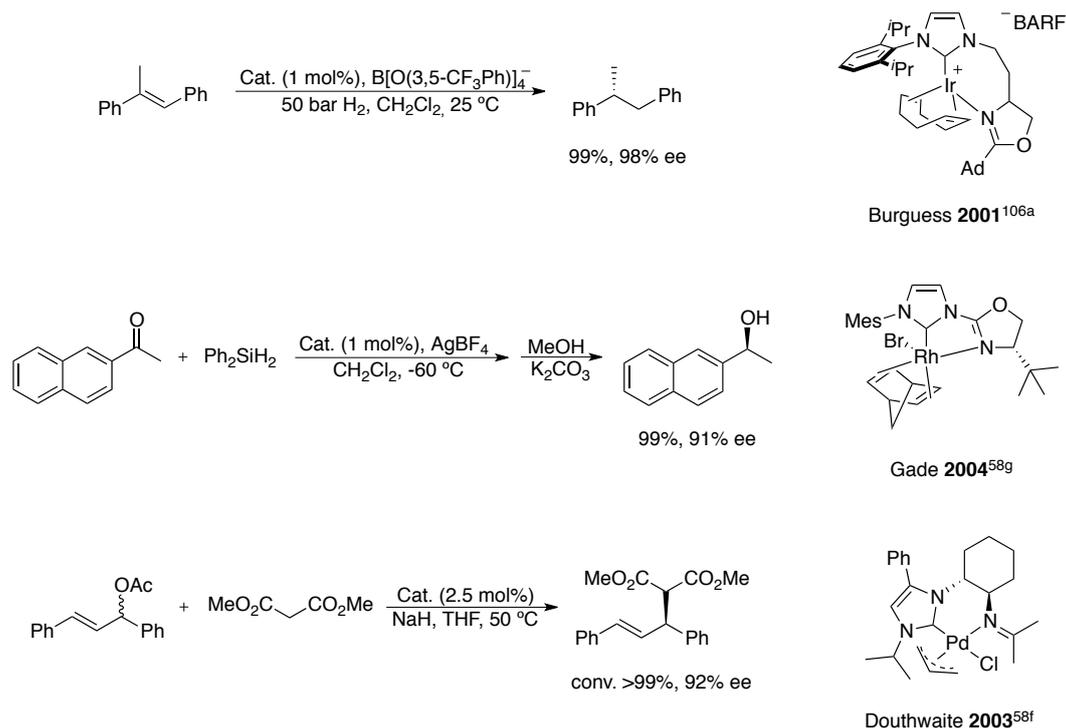
Figura 34. Ligandos heterobidentados CNH/X.

Por ejemplo, ligandos mixtos conteniendo prolina se han empleado en la adición conjugada de ácidos arilborónicos a enonas,¹⁰⁴ ligandos mixtos CNH-oxazolina¹⁰⁵ se han utilizado en hidrogenaciones¹⁰⁶ e hidrosililaciones^{58g} y sus análogos conteniendo iminas, han sido aplicados a alquilaciones alílicas catalizadas por Pd(0)^{58f} e hidrogenaciones⁷² (Esquema 30).

¹⁰⁴ Tang, Y.-Q.; Lv, H.; He, X.-N.; Lu, J.-M.; Shao, L.-X. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 705.

¹⁰⁵ Gade, L. H.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 718.

¹⁰⁶ (a) Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878. (b) Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4550. (c) Jiang, R.; Sun, X.; He, W.; Chen, H.; Kuang, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 179.

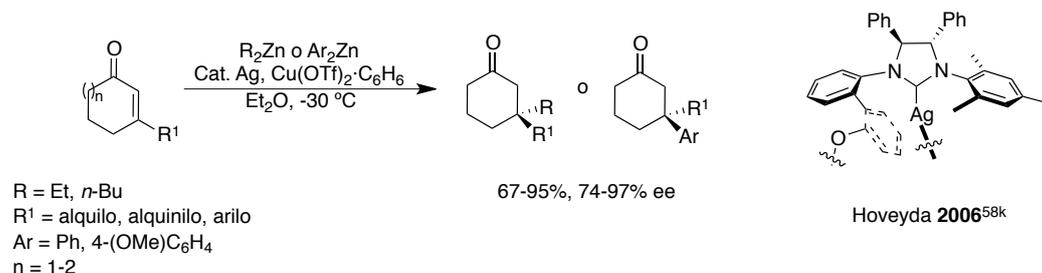


Esquema 30. Ejemplos del uso de ligando mixtos CNH/N en catálisis enantioselectiva.

Ligandos C/O basados en CNHs también han encontrado aplicaciones importantes en catálisis asimétrica, tales como metátesis de olefinas^{57b,83e,107} y la adición conjugada de organometálicos a enonas^{58k,80d,108} (Esquema 31).

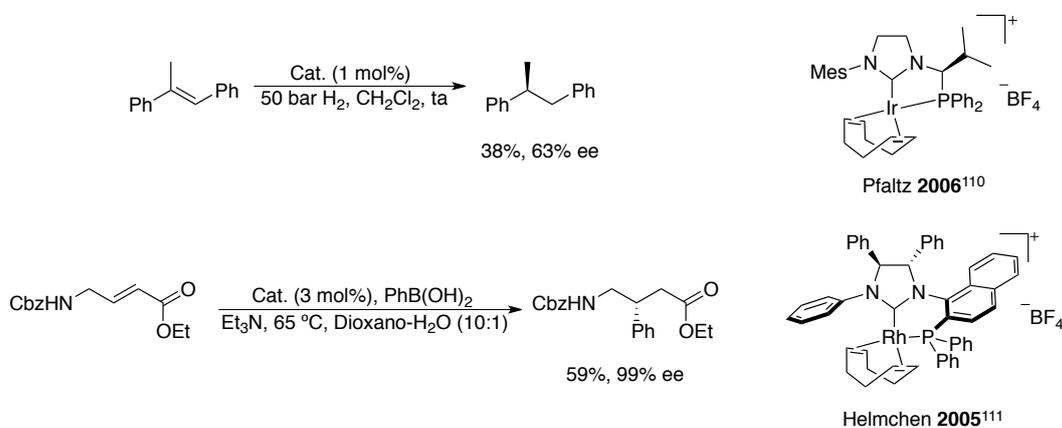
¹⁰⁷ (a) Gillingham, D. G.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288. (b) Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877. (c) Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824. (d) Tzur, E.; Szadkowska, A.; Ben-Asuly, A.; Makal, A.; Goldberg, I.; Wozniak, K.; Grela, K.; Lemcoff, N. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8726.

¹⁰⁸ (a) Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921. (b) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15604. (c) Shibata, N.; Yoshimura, M.; Yamada, H.; Arakawa, R.; Sakaguchi, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4079. (d) May, T. L.; Dabrowski, J. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736.



Esquema 31.

Los carbenos *N*-heterocíclicos se han combinado incluso con funciones basadas en fósforo, y los ligandos CNH/P resultantes han sido aplicados en hidrogenaciones de olefinas catalizadas por Rh(I)¹⁰⁹ o Ir(I)¹¹⁰ y adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos¹¹¹ (Esquema 32).



Esquema 32. Ejemplos del uso de ligandos mixtos CNH/P en catálisis enantioselectiva.

Estos resultados constituyen ejemplos del comportamiento que presentan los complejos metálicos que contienen ligandos mixtos quirales que poseen posiciones de coordinación bien diferenciadas electrónicamente, como resultado de la denominada

¹⁰⁹ (a) Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, 1789. (b) Passays, J.; Ayad, T.; Ratovelomanana Vidal, V.; Gaumont, A.-C.; Jubault, P.; Leclerc, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 562.

¹¹⁰ Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1559.

¹¹¹ Becht, J. M.; Bappert, E.; Helmchen, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1495.

“influencia *trans*”.¹¹² Este efecto implica que ligandos σ -donadores o π -aceptores fuertes afectan a propiedades termodinámicas tales como longitudes de enlace, frecuencias de vibración (IR), constantes de acoplamiento (RMN), etc. debido al debilitamiento del enlace M-L de grupos en disposición *trans* con respecto a ellos. Los ligandos P/X constituyen el ejemplo más representativo de este tipo de efecto. Las fosfino oxazolininas (PHOX) son ejemplos clásicos de esta familia de ligandos P/N desarrolladas por los grupos de Pfaltz, Helmchen y Williams,¹¹³ y más recientemente, los fosfinito tioéteres como ligandos mixtos P/S desarrollados por Evans^{114,115} (Figura 35).

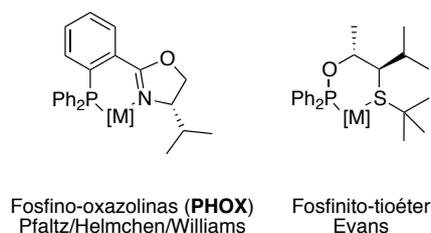


Figura 35.

Este tipo de compuestos han encontrado numerosas aplicaciones de interés, y pueden ser considerados como “ligandos privilegiados”¹¹⁶ en catálisis asimétrica.

¹¹² La “influencia *trans*” de un ligando en un complejo metálico se define como la extensión en la que ese ligando debilita el enlace *trans* al mismo en el equilibrio (fenómeno termodinámico). Es conveniente la distinción clara de este efecto debilitador del enlace de un ligando del denominado “efecto *trans*”, que es el efecto de un determinado grupo sobre la velocidad de la reacción de sustitución del grupo opuesto al mismo en un complejo dado. El efecto *trans* de un ligando describe, pues, un fenómeno cinético y constituye una descripción parcial del estado de transición de una reacción de sustitución: Appleton, T. G.; Clark, H. C.; Manzer, L. E. *Coord. Chem. Rev.* **1973**, *10*, 335.

¹¹³ (a) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. (b) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705. (c) Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206 y referencias allí citadas.

¹¹⁴ (a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. (b) Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

¹¹⁵ Estructuras relacionadas: (a) Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642. (b) Drury, W. J.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi, M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 70. (c) Black, A.; Brown, J. M.; Pichon, C. *Chem. Commun.* **2005**, 5284 y referencias allí citadas. Combinaciones P,O: (d) Dai, W. M.; Yeung, K. K. Y.; Liu, J. T.; Zhang, Y.; Williams, I. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1615. (e) Faller, J. W.; Grimmond, B. J.; D'Alliessi, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2525.

¹¹⁶ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.

Debido a todo lo que hemos expuesto anteriormente y destacando que en la bibliografía se encuentran descritos escasos ejemplos de ligandos C/S basados en carbenos *N*-heterocíclicos y funciones tioéter,¹¹⁷ en nuestro grupo de investigación nos hemos propuesto recientemente el desarrollo de una nueva familia de ligandos mixtos CNH/S.^{10b,118} Estos carbenos están inspirados en la estrategia de Evans y col. para la síntesis modular de ligandos fosfinito tioéteres (Figura 36).¹¹⁴ También relacionados con estos carbenos se han descrito en nuestro grupo de investigación resultados obtenidos con carbenos *N*-heterocíclicos de estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.^{6j}

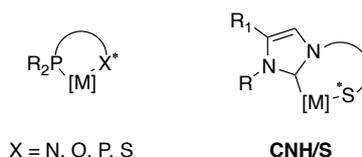


Figura 36.

Teniendo en cuenta la excelente capacidad donadora σ de los carbenos *N*-heterocíclicos respecto a la del azufre, en estos carbenos se introduce asimetría desde el punto de vista electrónico (influencia *trans*). Por otro lado, como estrategia de introducción de quiralidad, el control eficiente sobre la configuración del azufre se lleva a cabo mediante la introducción de centros estereogénicos vecinos en el puente del ligando (Figura 37). Es de destacar que, aunque el centro estereogénico generado en el azufre cuando se coordina a un metal es relativamente lábil, presentando una barrera energética para el proceso de inversión de sólo 15-20 kcal/mol,¹¹⁹ esta inversión puede ser controlada eficientemente mediante efectos de tipo estérico. Para minimizar la inversión del átomo de azufre es fundamental la existencia de quelatos de seis miembros

¹¹⁷ Algunos artículos sobre su química de coordinación: (a) Seo, H.; Park, H.; Kim, B. Y.; Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, 22, 618. (b) Cabeza, J. A.; del Rio, I.; Sánchez-Vega, M. G.; Suárez, M. *Organometallics* **2006**, 25, 1831. (c) Huynh, H. V.; Yeo, C. H.; Tan, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 3833.

¹¹⁸ Roseblade, S. J.; Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2007**, 26, 2570.

¹¹⁹ (a) Abel, E.; Bhargava, S. K.; Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, 32, 1. (b) Abel, E.; Dormer, J.; Ellis, D.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1073.

conformacionalmente estables,¹²⁰ así como la incorporación de sustituyentes voluminosos tanto en el azufre (R) como en el centro estereogénico adyacente (R_α) (Figura 37). Como se puede observar en el quelato genérico, las interacciones estéricas entre R y R_α desplazarían el equilibrio del sistema favoreciendo al diastereoisómero *anti*, mientras que la incorporación de nuevos sustituyentes en la posición β (R_β) tendría un efecto secundario adicional sobre el control conformacional del metalaciclo.

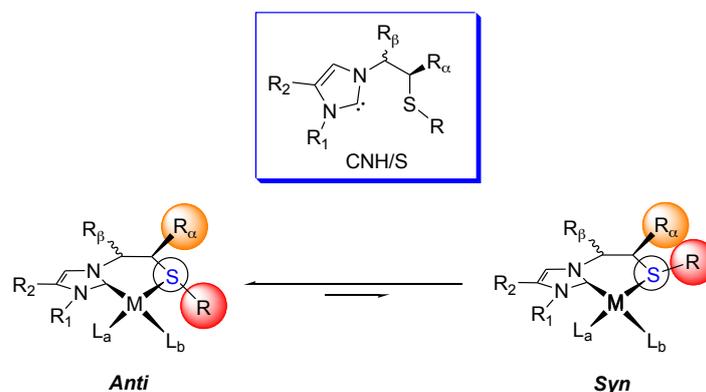


Figura 37. Equilibrio *sin/anti* en un complejo metálico CNH/S.

El quelato de seis miembros propuesto, a diferencia de los fosfinito tioéteres de Evans, debe sufrir las limitaciones conformacionales impuestas por la planaridad del sistema π del carbeno *N*-heterocíclico. Por otra parte, mientras que en el caso del sistema P/S desarrollado por Evans (Figura 35) los sustituyentes aromáticos del átomo de fósforo ejercen impedimentos estéricos fuera del plano de coordinación, los sustituyentes sobre el carbeno *N*-heterocíclico en ligandos C/S derivados de imidazopiridinas son más restrictivos en el mismo plano. Por otra parte en lo referente a la regioselectividad, la influencia *trans*, como consecuencia del superior carácter donador σ del carbeno *N*-heterocíclico frente al grupo tioéter, debe provocar que la posición más próxima al azufre (transformado tras coordinación en centro estereogénico) sea la más lábil (L_b). Teniendo en cuenta estas consideraciones, en la Figura 38 se presentan algunas estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos mixtos con funcionalidad tioéter sintetizados recientemente en nuestro grupo.¹¹⁸

¹²⁰ Quelatos P/S-M conformacionalmente flexibles sufren inversión del azufre a temperatura ambiente. Albinati, A.; Eckert, J.; Pregosin, P.; Ruegger, H.; Salzmann, R.; Stossel, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 579.

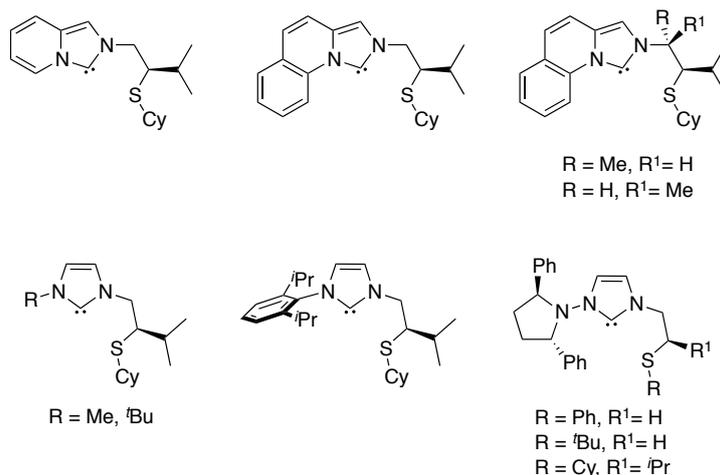
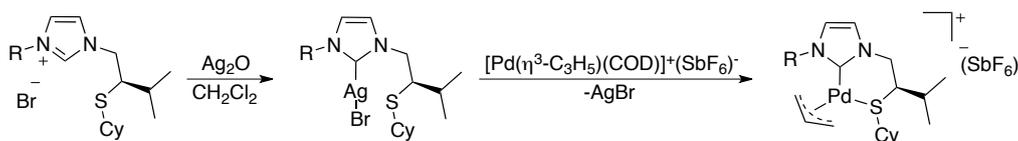


Figura 38. Carbenos *N*-heterocíclicos mixtos con funcionalidad tioéter.

A partir de estos ligandos se han sintetizado los complejos catiónicos [Pd(alilo)(CNH)SR] por transmetalación de los correspondientes carbenos de Ag(I) (Esquema 33), obtenidos con buenos rendimientos por adición de Ag_2O a una disolución de la sal correspondiente en CH_2Cl_2 .



Esquema 33.

Los complejos catiónicos de paladio derivados de estos ligandos se han empleado en la sustitución alílica del acetato de 1,3-difenilpropenilo con malonato de dimetilo, obteniéndose los compuestos deseados con buenos rendimientos y enantioselectividades que alcanzan hasta el 91% (Figura 39).^{10b,118}

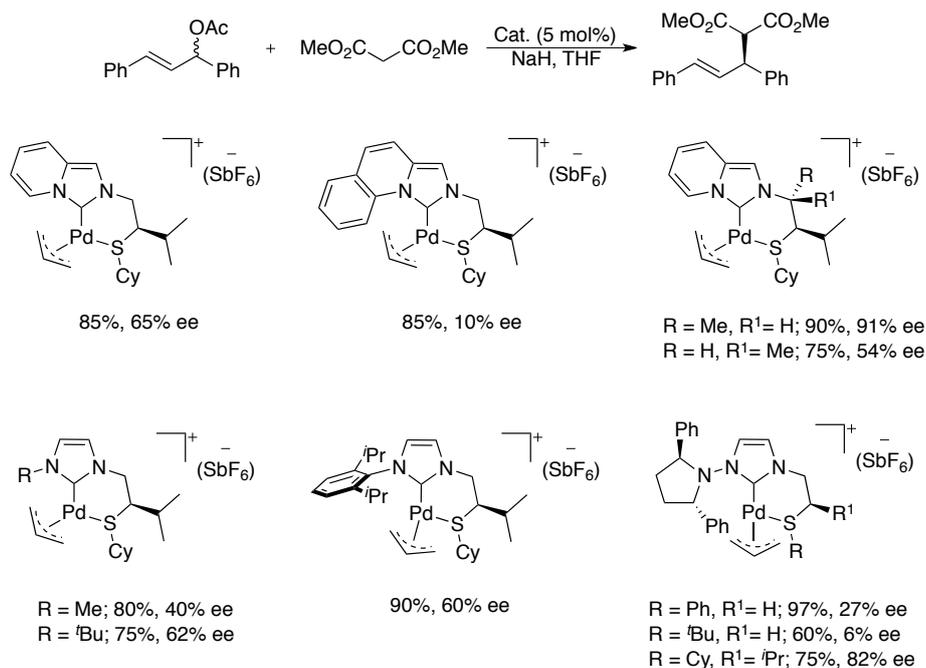


Figura 39. Empleo de complejos catiónicos de Pd derivados de CNH(Imidazol)/S en la sustitución alílica.

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

En el diseño de nuevos tipos de ligandos, la construcción de entornos quirales próximos al centro activo es esencial para discriminar estados de transición diastereoisoméricos. Uno de los procedimientos más exitosos en este contexto es el empleo de ligandos con simetría C_2 (BOX, PyBOX, BINAP, BINOL, SALEN, DuPhos, etc.), los cuales reducen el posible número de estados de transición. En la mayoría de estas estructuras el entorno asimétrico se genera debido a la presencia de elementos quirales (centros estereogénicos, ejes quirales, etc.) que se encuentran separados del centro activo por al menos dos enlaces. Si se toman como referencia complejos del tipo metal/bis-oxazolina (bidentado BOX o tridentado tipo *pincer* PyBOX), los centros estereogénicos se sitúan a unas distancias típicas de aproximadamente 3.1-3.2 Å y 3.3-3.4 Å del metal, respectivamente (Figura 40).

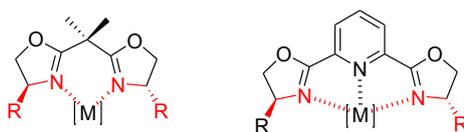


Figura 40. Complejos metálicos de los ligandos BOX (bidentados) y PyBOX (tridentados).

En este contexto se desarrolla la presente Tesis Doctoral, que se encuadra en un proyecto reciente de nuestro grupo de investigación uno de cuyos objetivos consiste en la síntesis de nuevos complejos metálicos tipo *pincer* con simetría C_2 que contienen ligandos tridentados quirales S/CNH/S con la estructura general que se muestra en la Figura 41.¹²¹

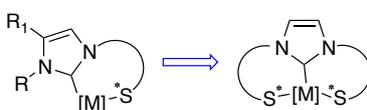


Figura 41. Ligandos RS/CNH/SR.

Es de destacar el escaso número de casos descritos en la bibliografía del empleo de ligandos tridentados basados en carbenos *N*-heterocíclicos, los cuales suelen ser derivados del ferroceno. La única estructura tridentada derivada de carbenos *N*-heterocíclicos con simetría C_2 ha sido descrita, como vimos anteriormente, por Togni y col.^{66,68} y se trata de un derivado del ligando PigiPhos, en el cual se ha sustituido la unidad PCy central por un fragmento carbénico *N*-heterocíclico (Figura 28). El tratamiento de la correspondiente precursora del carbeno con $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ genera el complejo tipo *pincer* que ha sido empleado en reacciones de hidroaminación de ciano-olefinas.⁷⁰ En estos complejos tipo *pincer* con ligandos P/CNH/P con simetría C_2 , la quiralidad reside en los fragmentos de tipo ferroceno, mientras que los átomos de fósforo no constituyen centros estereogénicos tras complejación.

La síntesis de los nuevos ligandos S/CNH/S supone una nueva modificación estructural de los ligandos anteriormente sintetizados, y se basa en la introducción de un segundo brazo funcionalizado en la estructura básica del mismo (Figura 42). Estos

¹²¹ Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Magriz, A.; Vázquez, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Dalton Trans.* **2009**, 8485.

nuevos ligandos tridentados S/CNH/S combinan las propiedades estabilizantes de los carbenos de tipo imidazol-2-ilidenos, o de sus análogos de bencimidazol, con la presencia de dos átomos de azufre que se convierten en centros estereogénicos tras la complejación con el metal.

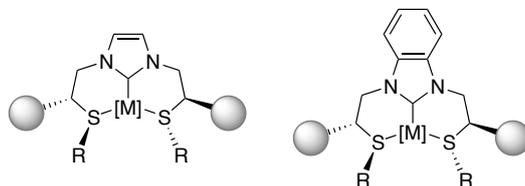
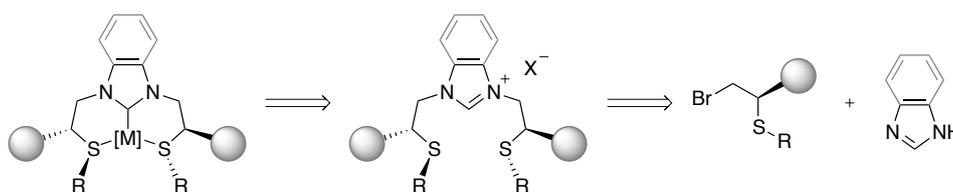


Figura 42.

El control estereoquímico en estas estructuras requiere emplear un grupo voluminoso que permita controlar la configuración relativa del centro estereogénico vecino, generado en el átomo de azufre tras su coordinación con el metal. Según se deduce de estudios estructurales previos de complejos con ligandos heterobidentados,^{118,121} el grupo isopropilo es suficientemente voluminoso como para producir este efecto.

I.III.1. Síntesis de nuevas sales *N*-heterocíclicas quirales precursoras de ligandos S/CNH/S

El análisis retrosintético de los complejos deseados (Esquema 34) sugiere su síntesis a partir de las correspondientes sales de imidazolio o bencimidazolio, que a su vez podrían obtenerse por doble alquilación de los heterociclos libres con los reactivos apropiados.



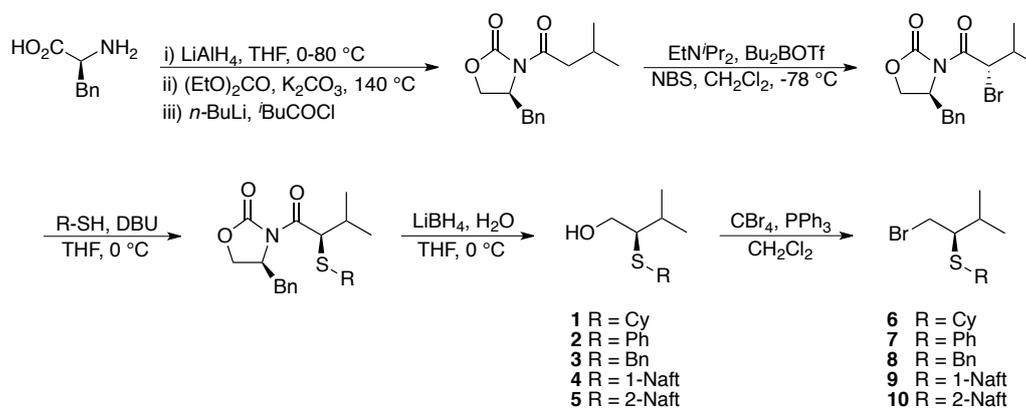
R = Alquilo, arilo

Esquema 34. Análisis retrosintético para complejos S/CNH/S C_2 -simétricos.

I.III.1.1. Síntesis de los agentes alquilantes enantiopuros 6-10 y 16

El fragmento fundamental de los complejos metálicos quirales que nos propusimos sintetizar es la cadena carbonada quiral con funcionalidad tioéter. Para ello es prioritario la síntesis de los correspondientes agentes alquilantes de forma enantiopura.

Como primera etapa de la investigación en esta Tesis Doctoral hemos llevado a cabo la síntesis de diferentes bromuros de alquilo primarios conteniendo diferentes grupos acompañando a la función tioéter. Dichos bromuros se han obtenido a partir de los correspondientes alcoholes, descritos en la bibliografía,^{114a} mediante la reacción de Apple (Esquema 35).¹²²

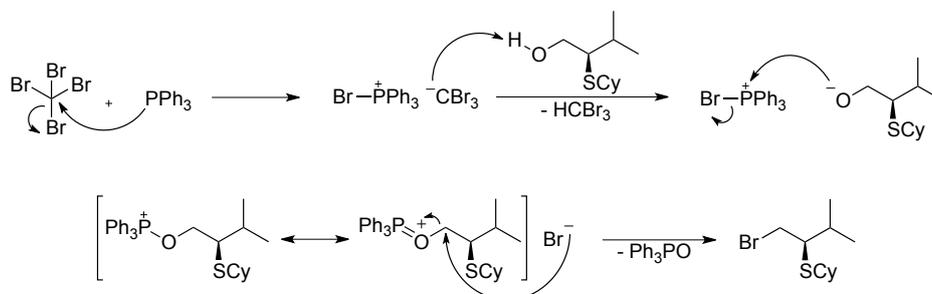


Esquema 35.

La reacción de Apple de bromación de alcoholes se inicia con la activación de la trifenilfosfina por reacción con el tetracloruro de carbono. El anión formado desprotona el alcohol sustrato, formando un alcóxido que ataca a la trifenilfosfina activada para generar un oxifosfonio intermedio. El grupo oxigenado que inicialmente se encontraba en forma de alcohol ahora se transforma en un buen grupo saliente. El desplazamiento S_N2 con el bromuro presente origina el haluro de alquilo deseado, en una reacción que procede con inversión de la configuración si el carbono es un centro estereogénico (Esquema 36). La reacción de Apple es muy útil, ya que en un solo paso de reacción se convierte el alcohol en un buen grupo saliente y se produce la sustitución por bromuro en unas condiciones de reacción muy suaves.

¹²² Apple, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *12*, 801.

En nuestro caso la bromación de los alcoholes funcionalizados con tioéteres quirales se realizó a temperatura ambiente añadiendo lentamente PPh_3 a una disolución de CBr_4 y el alcohol correspondiente en CH_2Cl_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$. No se realizó purificación por columna cromatográfica con gel de sílice debido a la observación de descomposición del bromuro formado, por lo que los subproductos no deseados se eliminaron por trituración y lavado con pentano.



Esquema 36. Mecanismo de reacción de Apple.

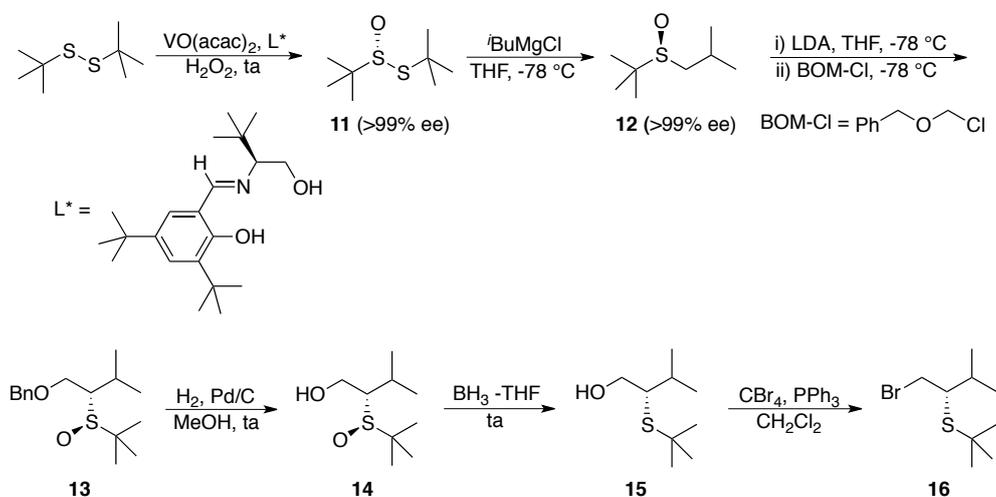
Cabe reseñar que para la síntesis del derivado **16** con un grupo *terc*-butilo sobre el azufre es necesario emplear una ruta alternativa, también desarrollada por Evans, ya que debido al impedimento estérico de este grupo, no se produce la sustitución nucleofílica por el bromuro en la oxazolidinona. La variante de la metodología de Evans para obtener el alcohol **15** se realizó aplicando una oxidación catalítica asimétrica del *terc*-butil disulfuro, reacción desarrollada por Ellman y colaboradores¹²³. Esta oxidación se llevó a cabo en un medio bifásico acuoso/orgánico utilizando como catalizador un complejo de vanadio¹²⁴ que contiene como ligando una base de Schiff quiral enantiopura. Se utilizó un agente oxidante limpio y barato como el peróxido de hidrógeno. Para alcanzar altos excesos enantioméricos (>99%) debe recristalizarse por dos veces el producto de oxidación en hexano frío. Esta metodología es ventajosa con respecto a la síntesis primitiva partiendo del sulfito quiral de Kagan,¹²⁵ debido a que es posible evitar un paso de reacción y se puede trabajar a escala de moles sin perder riqueza enantiomérica en el sulfóxido producto. Una vez sintetizado el tiosulfonato

¹²³ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

¹²⁴ (a) Butler, A.; Clague, M. J.; Meister, G. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 625. (b) Hirao, T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2707.

¹²⁵ Rebeiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.

enantioméricamente puro **11**, se realizó una adición nucleófila de cloruro de *iso*-butilmagnesio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el sulfóxido intermedio de la síntesis de Evans **12**. La reacción transcurre con inversión de la configuración y sin racemización. Una vez obtenido el (*S*)-*tert*-butil *iso*-butilsulfóxido, se siguió la metodología descrita por Evans^{114a} para obtener el alcohol correspondiente funcionalizado con un *tert*-butiltioéter (Esquema 37). Se adicionó a baja temperatura el cloruro de benciloximetilo, se llevó a cabo una hidrogenación para eliminar el grupo bencilo y obtener el alcohol, y finalmente se redujo el sulfóxido **14** al sulfuro **15** con borano, lo que originó el producto deseado. Es necesario puntualizar que por esta ruta de síntesis y con la base de Schiff empleada se obtiene finalmente el enantiómero *S* del alcohol, mientras que mediante la síntesis de Evans original se obtendría el enantiómero *R*.



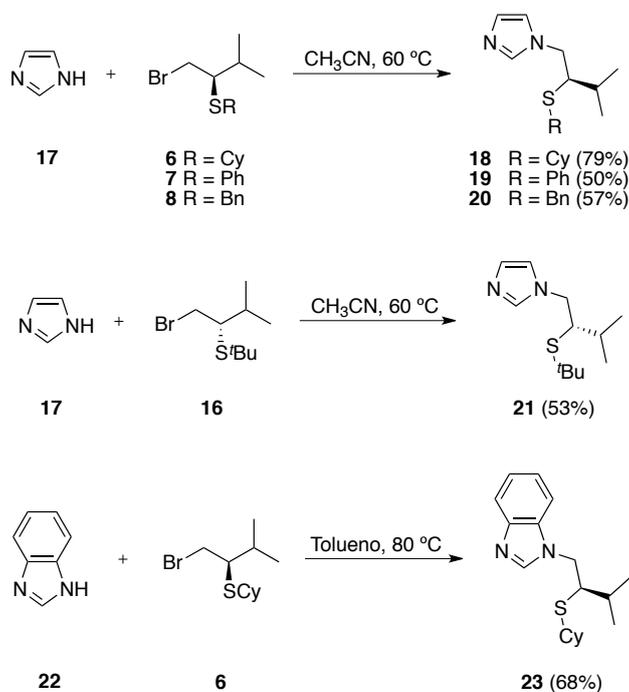
I.III.1.2. Reacción de alquilación. Síntesis de sales precursoras de CNHs

Una vez sintetizados los distintos bromuros enantiopuros indicados, se llevó a cabo la síntesis de diferentes sales monoamino- o diaminoheterocíclicas precursoras de los CNHs deseados por alquilación de los heterociclos neutros. En el proceso de optimización se consideraron diferentes variables, como disolventes, tipo de activación (calor o microondas), aditivos e incluso alquilaciones directas desde los alcoholes mediante una variante de la reacción de Mitsunobu. Las condiciones optimizadas estándar

encontradas para la mayoría de reacciones son acetonitrilo como disolvente y calentamiento a 60 °C.

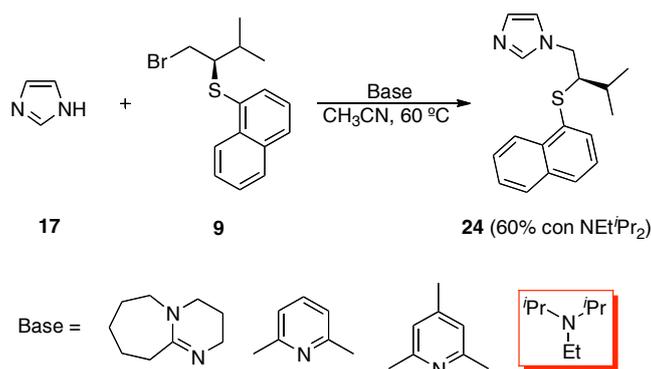
I.III.1.2.1. Síntesis de los haluros de imidazolio quirales tipo *pincer* 25-30

En una primera etapa se llevó a cabo la alquilación del imidazol con los bromuros **6-8** y **16** sintetizados, para la obtención de los compuestos monoalquilados. Los primeros ensayos de alquilación utilizando 1 equivalente de bromuro quiral, 2 equivalentes de imidazol, tolueno seco como disolvente en reacciones llevadas a cabo a 80 °C,¹²¹ no fueron del todo satisfactorios a nivel de rendimiento para grupos R en el tioéter distintos de ciclohexilo, debido a descomposición de los bromuros. Por ello se decidió realizar la alquilación a menor temperatura (60 °C) en un disolvente algo más polar como el acetonitrilo. También se sintetizaron derivados con base de bencimidazol llevando a cabo las reacciones de alquilación en tolueno seco a 80 °C con rendimientos moderados (Esquema 38).



Esquema 38. Reacción de monoalquilación del imidazol y bencimidazol.

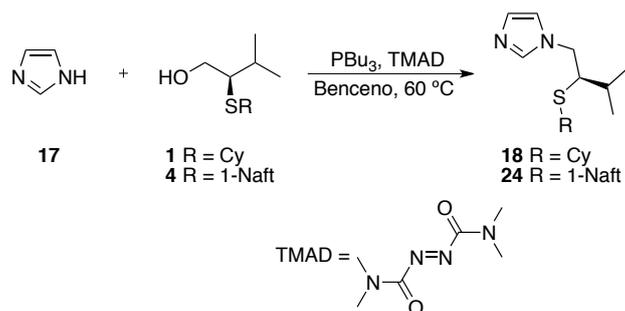
Se intentó una optimización de esta primera alquilación para el caso concreto del bromuro **9** funcionalizado con un grupo 1-naftilo, ya que en las condiciones anteriores el rendimiento era bajo. Se empleó 1 equivalente de bromuro, 1 equivalente de imidazol y 1.2 equivalentes de una base distinta al propio imidazol. Para llevar a cabo la alquilación se utilizaron diferentes tipos de bases voluminosas como DBU, 2,6-lutidina, colidina o $i\text{Pr}_2\text{NEt}$. La reacción fue lenta empleando DBU (72 horas), algo más rápida con lutidina y colidina, y óptima con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, que proporcionó el producto con un 60% de rendimiento (Esquema 39).



Esquema 39.

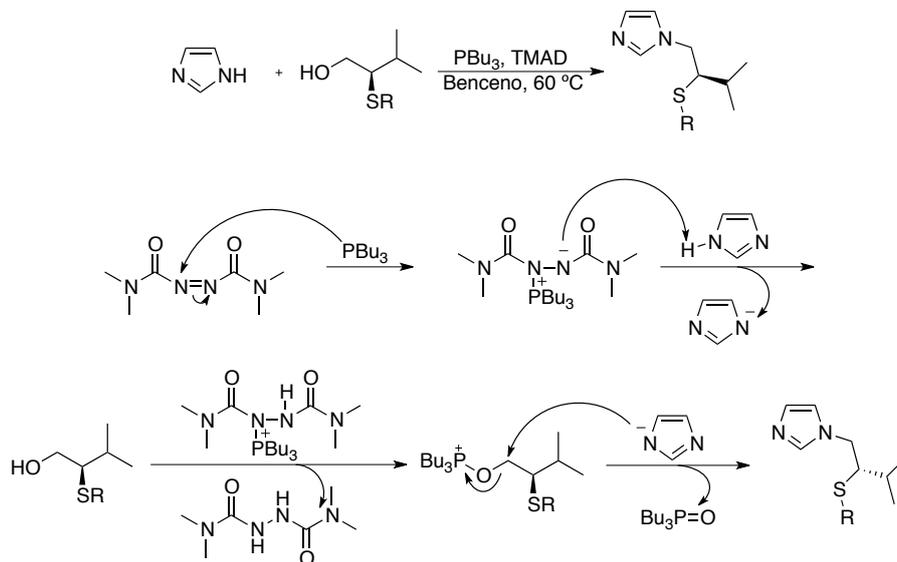
Como alternativa, y para ahorrar una etapa de la síntesis, se ensayó la obtención de los productos monoalquilados de imidazol evitando la síntesis previa de los bromuros. Se estudió para ello la reacción de alquilación directa de los alcoholes quirales precursores de los bromuros empleando una variante de la reacción de Mitsunobu¹²⁶ (Esquema 40).

¹²⁶ Kim, E. J.; Koa, S. Y.; Dziadulewicz, E. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 631.



Esquema 40. Variante de la reacción de Mitsunobu.

La reacción de Mitsunobu se inicia con la activación de la fosfina por reacción con la TMAD. Se forma una betaína intermedia capaz de desprotonar al imidazol. La reacción entre la betaína protonada y el alcohol quiral de partida genera un buen grupo saliente. La reacción de la sal de fosfonio con el anión del imidazol conduce a la sustitución y por tanto la alquilación del mismo (Esquema 41).

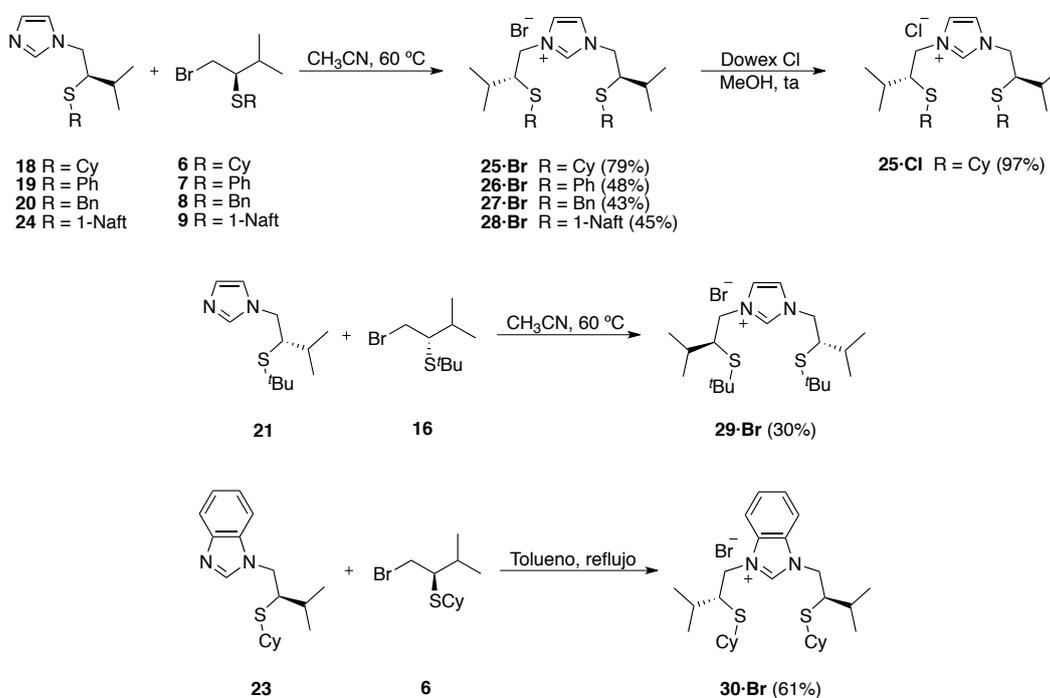


Esquema 41.

Desgraciadamente los subproductos de la reacción y el exceso de los reactivos hicieron imposible una correcta purificación en columna cromatográfica de la mezcla, por lo que se abandonó esta vía de síntesis.

Por otra parte, los intentos de llevar a cabo la alquilación utilizando microondas fueron infructuosos para diferentes rangos de temperaturas y disolventes compatibles con esta técnica de síntesis.

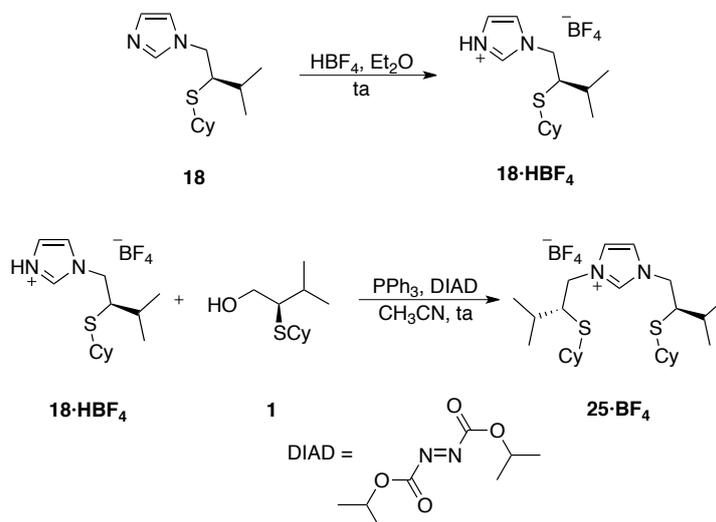
Una vez sintetizados los compuestos monoalquilados de imidazol y bencimidazol **18-21**, **23**, **24** con diferentes grupos sobre el átomo de azufre del tioéter, se procedió a realizar una segunda alquilación con los mismos bromuros quirales, para la obtención de las sales de imidazol tipo *pincer* de simetría C_2 precursoras de los carbenos *N*-heterocíclicos deseados. En general, este tipo de transformaciones transcurre con rendimientos bastante mediocres, siendo la alquilación en acetonitrilo en caliente la que proporcionó el mejor resultado (Esquema 42). Un posterior tratamiento con una resina de intercambio iónico de cloruros nos permitió obtener las sales de imidazol con un contraión cloruro, lo que en algunos casos puede ser beneficioso.



Esquema 42. Formación de sales tipo *pincer*.

En este caso, la activación mediante microondas no conllevó una mejoría de los resultados.

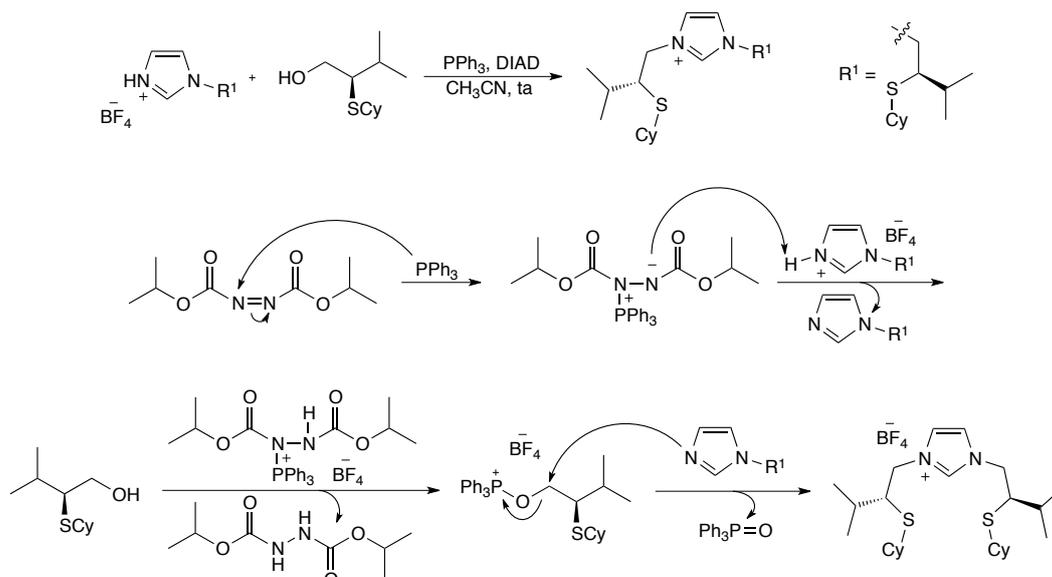
Adicionalmente se realizaron también en este caso ensayos empleando una aproximación de tipo de Mitsunobu.¹²⁷ En este caso, a diferencia de la reacción de Mitsunobu sobre el heterociclo no alquilado **17**, al no poseer el sustrato ningún protón ácido, fue necesario llevar a cabo la protonación del heterociclo neutro monoalquilado **18**, empleando para ello una cantidad estequiométrica de ácido tetrafluorobórico en éter seco a temperatura ambiente (Esquema 43).



Esquema 43. Variante de la reacción de Mitsunobu para la síntesis de sales tipo *pincer*.

Tras desprotonación de la sal de imidazolio **18·HBF₄** por la betaína, producto de la reacción de la trifenilfosfina con el azadicarboxilato de di-*iso*-propilo, el ataque nucleófilo del oxígeno del alcohol sobre la trifenilfosfina activada convierte al alcohol en un buen grupo saliente, que por sustitución por el heterociclo neutro, origina finalmente el producto de alquilación (Esquema 44). Esta reacción tampoco supuso una mejora en el proceso de obtención de los derivados dialquilados.

¹²⁷ Petit, S.; Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3663.



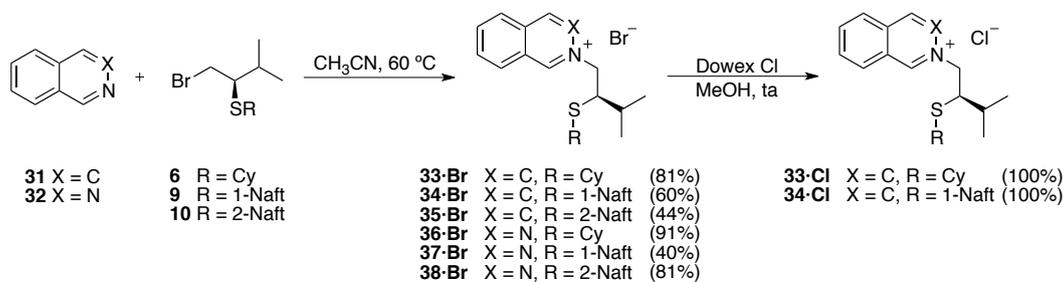
Esquema 44. Mecanismo de la reacción de Mitsunobu para la formación de sales tipo *pincer*.

I.III.1.2.2. Síntesis de las sales monoaminoheterocíclicas 33-38

Una segunda familia de compuestos precursores de carbenos que se sintetizaron, en este caso monoaminocarbenos, son las sales de isoquinolinio y ftalacinio **33-38**. Como se ha indicado previamente (Apartado I), en un trabajo previo de nuestro grupo de investigación se desarrolló la síntesis de isoquinolin- y ftalacin-2-ilidenos aquirales a partir de sus correspondientes sales. Esta nueva familia de arilaminocarbenos cíclicos presenta características estructurales que sugieren un sistema de deslocalización electrónica aril-carbeno que debe permitir el ajuste de las propiedades electrónicas del ligando.

Como continuación de este estudio, en esta Tesis Doctoral nos planteamos como objetivo la síntesis de las sales de isoquinolinio y ftalacinio precursoras de los correspondientes carbenos en forma quiral y enantiopura, llevando a cabo para ello la alquilación inicial de la ftalacina e isoquinolina con los bromuros enantiopuros **6**, **9** y **10**. Las sales deseadas se obtuvieron con buenos rendimientos por alquilación directa del heterociclo neutro con los bromuros quirales en disolución de acetonitrilo en reacciones

llevadas a cabo a 60 °C (Esquema 45). Los productos alquilados se obtuvieron en rendimientos de moderados a muy buenos. Un posterior tratamiento con una resina de intercambio iónico de cloruros nos permitió obtener las sales monoaminoheterocíclicas con un contraión cloruro, lo que en algunos casos, a la hora de una posible metalación con diferentes precursores metálicos, puede ser beneficioso.



Esquema 45.

I.III.1.2.3. Síntesis de las sales diaminoheterocíclicas 46-69, 71-72 y 80-82

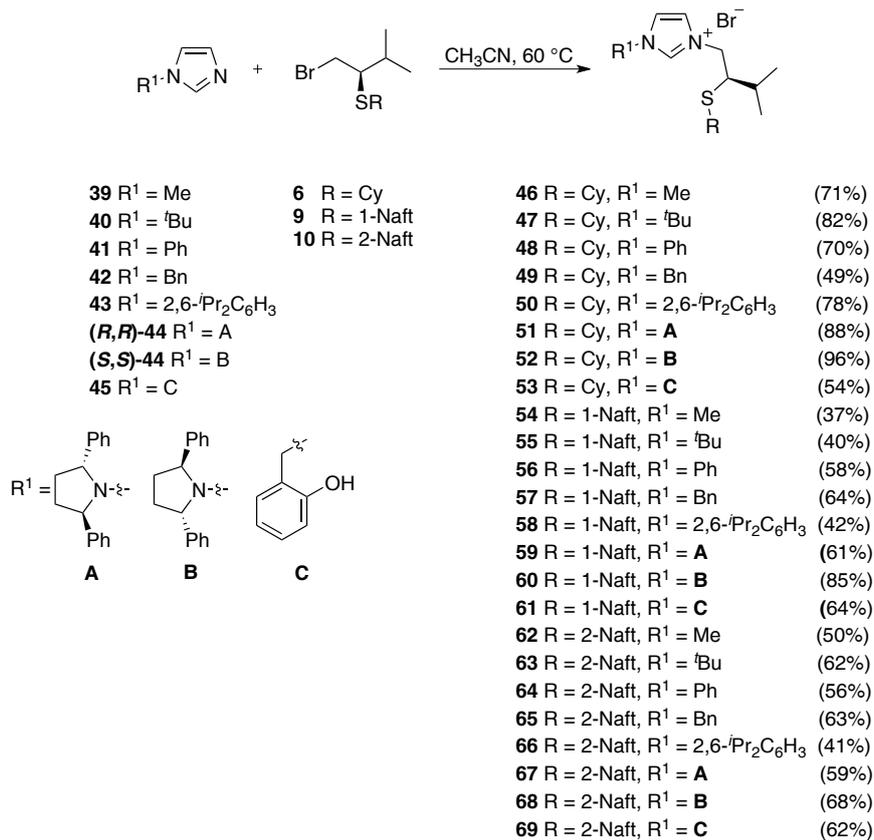
Por último, se ha sintetizado una nueva familia de sales *N*-heterocíclicas a partir de heterociclos neutros basados en el imidazol e imidazopiridina *N*-sustituidos (Esquema 46) con sustituyentes alquílicos o arílicos de diferente naturaleza tanto estérica como electrónica. Una variante estructural consiste en la introducción de grupos dialquilamino quirales sobre los átomos de nitrógeno del heterociclo, por lo que en este trabajo hemos abordado el estudio de derivados que contienen el fragmento de *trans*-2,5-difenilpirrolidina (sustituyentes **A** y **B**, Esquema 46). Esta subestructura C_2 -simétrica fue elegida con el fin de eludir posibles conformeros diferenciados relacionados con la rotación libre alrededor del enlace nitrógeno-nitrógeno. Además, también se ha tenido en cuenta la excelente inducción asimétrica ejercida por este grupo en contextos relacionados.¹²⁸ Con respecto al sustituyente **C** del Esquema 46, se ha incluido en el estudio considerando la posibilidad de que el oxígeno del grupo hidroxilo pudiera coordinarse adicionalmente al metal, de forma más o menos robusta dependiendo de si se

¹²⁸ (a) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165. (b) Taber, D. F.; Gorski, G. J.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 631. (c) Ros, A.; Álvarez, E.; Dietrich, H.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2005**, 2899. (d) Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

encuentra o no en forma desprotonada, teniendo en cuenta los datos de la bibliografía que indican que este fenómeno puede favorecer diferentes procesos catalíticos.¹²⁹

El procedimiento de síntesis consiste nuevamente en la alquilación directa de los heterociclos neutros **39-45** con los bromuros quirales **6, 9** y **10** en acetonitrilo, calentando la disolución a 60 °C. Se obtienen de esta manera las sales deseadas **46-69** con rendimientos de moderados a buenos. También se incluyó en este estudio el heterociclo imidazopiridina **70**, a partir del cual se obtuvieron los bromuros **71** y **72**.

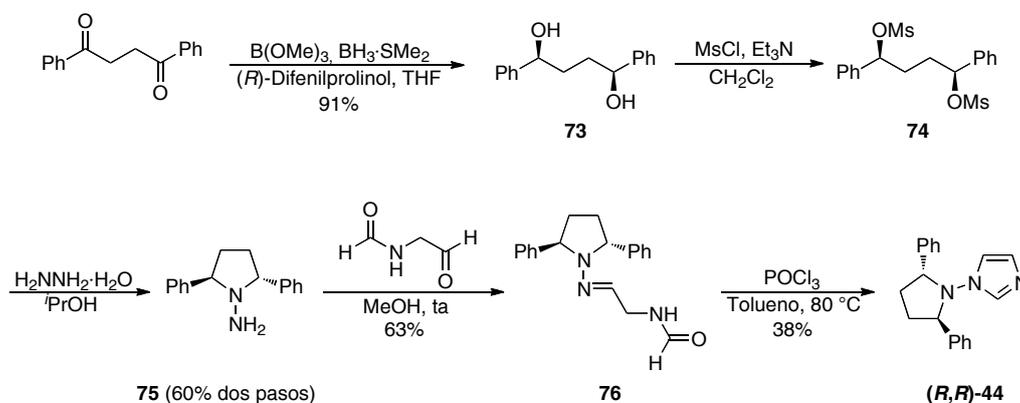
¹²⁹ Jackowski, O.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3346.



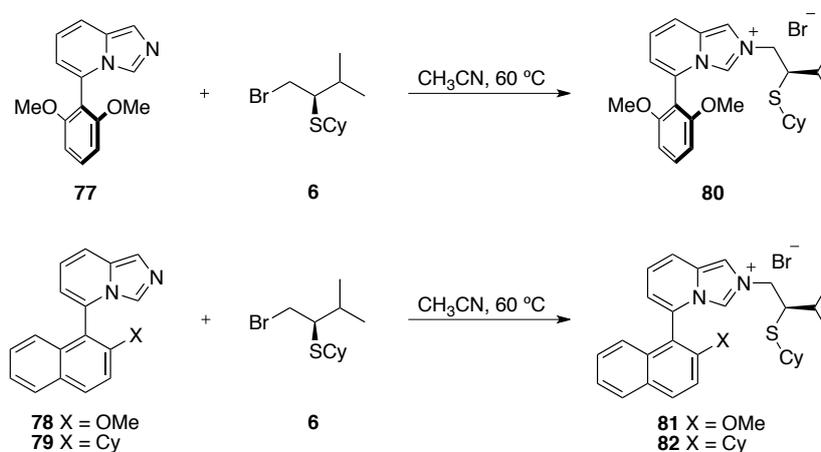
Esquema 46.

Para la síntesis del derivado de imidazol (**R,R**)-**44**, sustrato empleado para la obtención de los compuestos **51**, **59** y **67** tras alquilación, se empleó el procedimiento desarrollado en nuestro grupo de investigación para la síntesis de su enantiómero (**S,S**)-**44**,^{10b} a su vez producto de partida para la síntesis de **52**, **60** y **68**. Así, la 1,4-difenilbutanodiona se redujo al diol correspondiente **73**, en este caso en presencia de (*R*)-difenilprolinol. Tras mesilación del diol y posterior ciclación con hidracina hidrato se obtuvo la (*2R,5R*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina (**75**). Se hizo reaccionar esta hidracina

con formilaminoacetaldehído en metanol a temperatura ambiente y su posterior ciclación con POCl_3 a $80\text{ }^\circ\text{C}$ en tolueno seco dio lugar al heterociclo neutro (*R,R*)-**44** (Esquema 47).

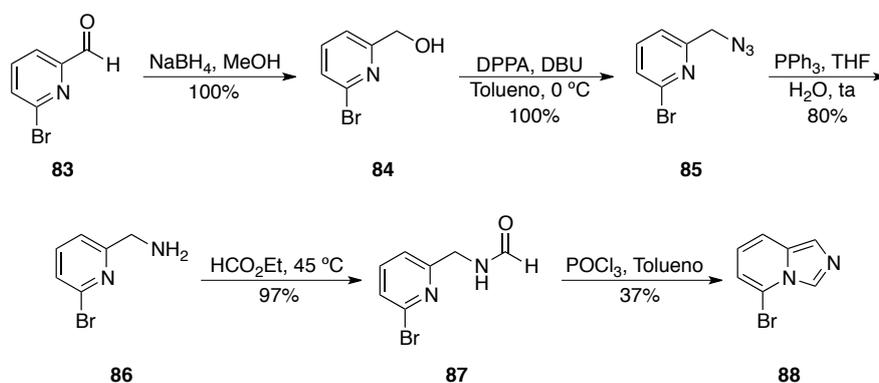


Otras estructuras heterocíclicas base estudiadas fueron las imidazopiridinas **77-79** que presentan un sustituyente aromático en la posición 5 del heterociclo. La alquilación con el bromuro **6** conduciría a la síntesis de las sales **80-82** (Esquema 48).



La síntesis de esta segunda familia de derivados sustituidos se inicia con la reducción del 6-bromo-2-piridilcarbaldehído (**83**) al correspondiente alcohol **84**. La azida

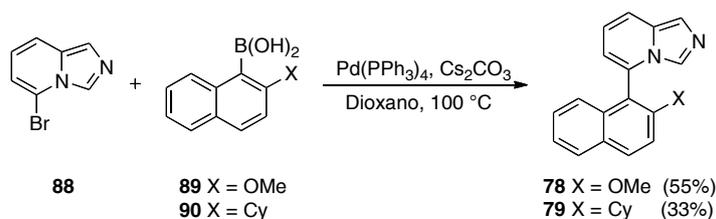
85 obtenida por tratamiento con difenilfosforilazida mediante una reacción de Staudinger origina la amina **86**. Por formilación con formiato de etilo y posterior ciclación con POCl₃ se obtiene la 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (**88**) con un buen rendimiento global de los cinco pasos (Esquema 49). Destacar que tras optimización del proceso, no son necesarias purificaciones cromatográficas en esta ruta de síntesis excepto en el segundo paso de reacción.



Esquema 49.

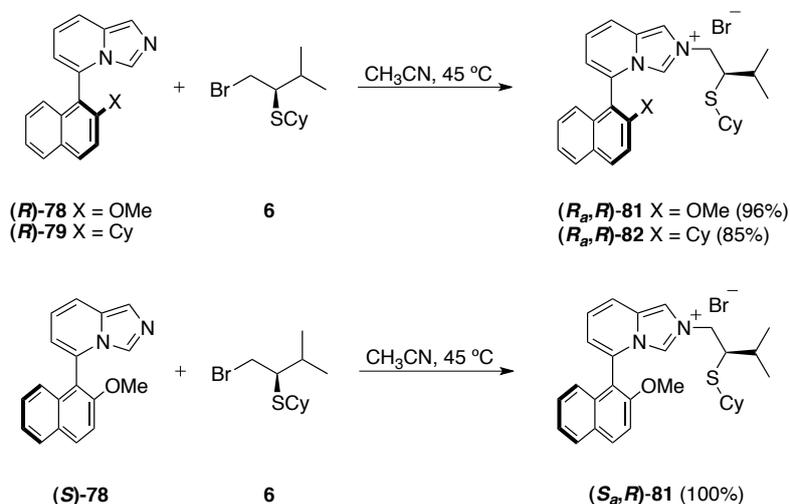
A partir de esta estructura base se pueden introducir diferentes sustituyentes en la posición cinco del heterociclo vía acoplamiento cruzado empleando diversos ácidos bóricos aromáticos. Se introdujeron por esta metodología de síntesis dos grupos aromáticos, el grupo 2-metoxinaftilo y el 2-ciclohexilnaftilo (Esquema 50), obteniéndose los productos **78** y **79** que contienen un eje de quiralidad axial. Los enantiómeros de estos compuestos se separaron mediante HPLC quiral semipreparativa¹³⁰ para emplearlos posteriormente como estructuras base de los catalizadores a sintetizar.

¹³⁰ La configuración absoluta de los enantiómeros del producto **78** se estableció a partir de la estructura de rayos X del correspondiente complejo metálico de paladio (*S_aR*)-**170** sintetizado a partir de (*S_aR*)-**81**. Para los enantiómeros del producto **79** las configuraciones se asignan por comparación de su comportamiento cromatográfico en HPLC con el del producto **78**.



Esquema 50.

Una vez separados los enantiómeros por HPLC, el procedimiento de síntesis de las sales de esta familia de ligandos (**81**, **82**) consiste en la alquilación directa del heterociclo neutro (**78**, **79**) con el bromuro quiral **6** en acetonitrilo, calentando la disolución a 45 °C. Los productos deseados se obtienen con buenos rendimientos (Esquema 51), no apreciándose racemización.

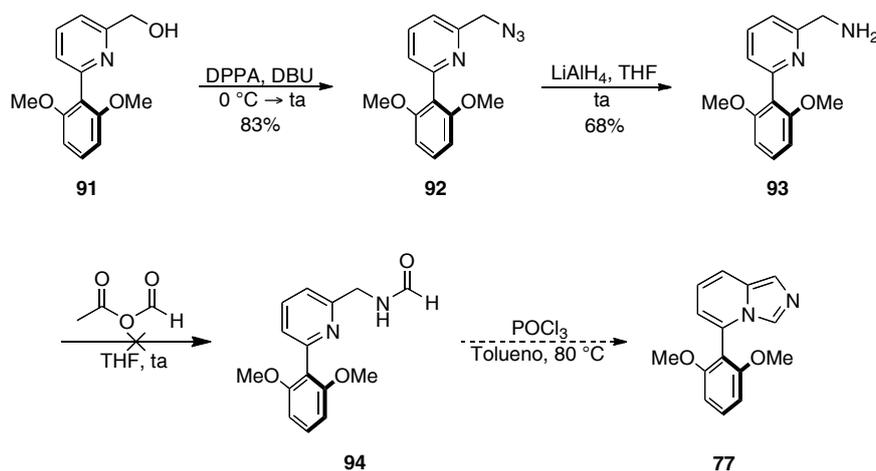


Esquema 51.

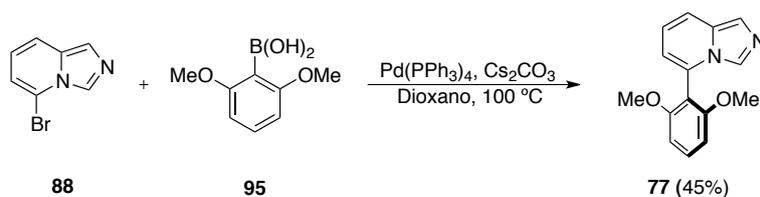
Por otra parte, para la síntesis del compuesto **77**, que presenta un grupo 2,6-dimetoxifenilo, el primer intento de síntesis que se llevó a cabo difiere ligeramente del anterior. Se empleó una aproximación desarrollada en una Tesis doctoral en curso de nuestro grupo de investigación,¹³¹ modificada ligeramente para la obtención de los productos deseados en nuestro caso. Partiendo del alcohol **91**¹³¹, por reacción con DPPA y

¹³¹ Espina Núñez, Manuela; Tesis Doctoral en curso, Universidad de Sevilla.

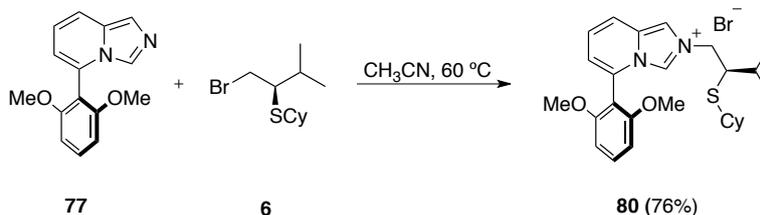
DBU se obtuvo con buen rendimiento la correspondiente azida **92** (Esquema 52). La reducción con LiAlH_4 en THF originó la amina primaria **93**, que por reacción con anhídrido acético fórmico a temperatura ambiente se esperaba que diera lugar a la formamida **94**, cuya ciclación posterior con POCl_3 originaría el heterociclo neutro deseado **77**. Desgraciadamente la formilación no tuvo lugar, incluso aumentando la temperatura a $60\text{ }^\circ\text{C}$ o empleando como agente formilante la mezcla ácido fórmico/formiato de sodio.



Debido a los inconvenientes surgidos en estos intentos de obtención del producto formilado **94**, se diseñó una nueva ruta síntesis a partir de la 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (**88**), que por acoplamiento cruzado con el ácido 2,6-dimetoxifenilborónico **95** originó el compuesto **77** con rendimientos moderados (Esquema 53).



La formación de la sal **80** precursora del carbeno *N*-heterocíclico deseado se llevó a cabo por alquilación de **77** con el bromuro **6** en acetonitrilo a 60 °C (Esquema 54).



Esquema 54.

I.III.2. Síntesis y estudio de la actividad catalítica de los complejos de plata con ligandos de tipo *pincer* S/CNH/S en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos

Una vez llevado a cabo el diseño y la síntesis de diferentes sales precursoras de carbenos *N*-heterocíclicos, se llevó a cabo la síntesis de los correspondientes carbenos de plata tridentados tipo *pincer* S/C/S para su posterior aplicación en la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones.

I.III.2.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones. Antecedentes

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar es uno de los métodos más poderosos para la construcción de heterociclos de cinco miembros altamente sustituidos, que permite acceder, mediante su versión asimétrica, a estos compuestos de forma regio- y estereocontrolada.¹³² En particular, la reacción entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones es un procedimiento efectivo para la síntesis de pirrolidinas funcionalizadas estereoisoméricamente puras,¹³³ las cuales son importantes unidades estructurales en muchas moléculas biológicamente activas,¹³⁴ tales como alcaloides o

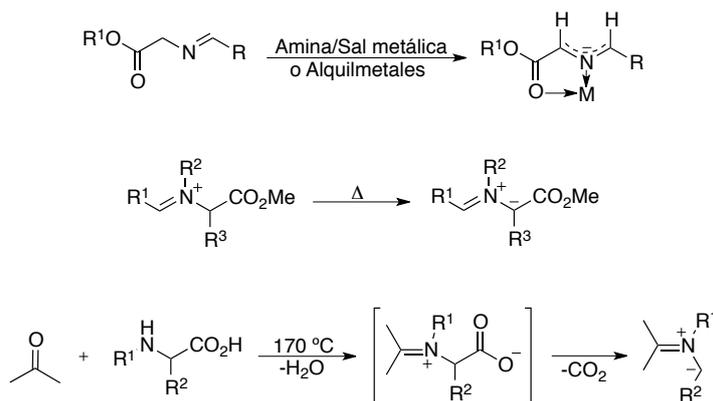
¹³² Gothelf, K. V.; Jörgensen, K. A. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley & Sons, New York, **2002**, p. 817.

¹³³ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235. (b) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484. (c) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272.

¹³⁴ Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5666.

productos farmacéuticos, además de ser empleadas como catalizadores orgánicos en diversas reacciones.¹³⁵

Los iluros de azometino son especies intermedias inestables, por lo que se generan *in situ* y no se pueden aislar. Se conocen dos tipos de iluros de azometino: aquellos que se encuentran estabilizados por un grupo electrón-atrayente unido al átomo de carbono que soporta la carga negativa, ya sea en presencia¹³⁶ o ausencia¹³⁷ de metal, y aquellos no estabilizados por ningún grupo funcional¹³⁸ (Esquema 55).



Los iluros de azometino se pueden representar como una forma *zwitteriónica* de una unidad C-N-C con cuatro electrones en tres orbitales atómicos π -paralelos perpendiculares al plano del dipolo, generando una estructura aniónica 1,3-dipolar (Figura 43).

¹³⁵ List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819.

¹³⁶ Grigg, R.; Kemp, J.; Malone, J.; Tangthongkum, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 648.

¹³⁷ Confalone, P. N.; Earl, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7175.

¹³⁸ Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.

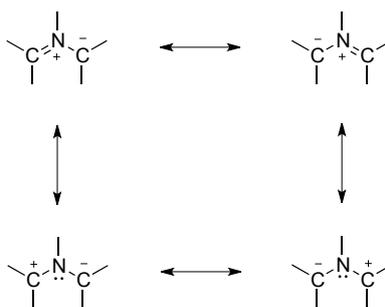


Figura 43.

Como se muestra en la Figura 43, se pueden describir cuatro estructuras resonantes, de las cuales, las dos superiores serían las más estables al cumplir la regla del octete. En ellas, el átomo central de nitrógeno está cargado positivamente, mientras que la carga negativa se encuentra deslocalizada entre los dos átomos de carbono terminales. La naturaleza y el número de sustituyentes de estos átomos determinarán el grado de carga negativa que presentan cada uno.

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

En general, los iluros de azometino son especies ricas en electrones, caracterizadas por un alto nivel energético de sus orbitales HOMO y LUMO, que reaccionarán preferentemente con alquenos deficientes en electrones, minimizándose así la diferencia energética entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo (Figura 44).

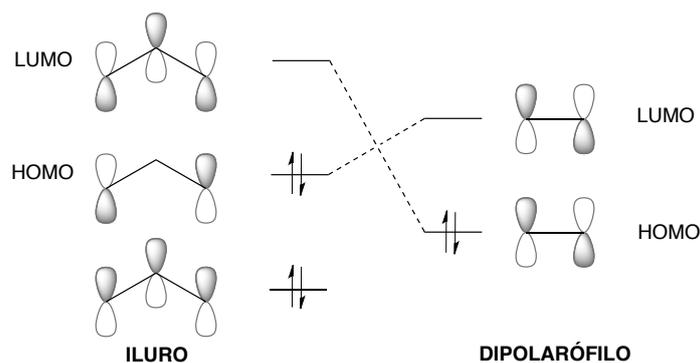


Figura 44.

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

Con respecto a la estereoquímica de los productos de la cicloadición, ésta es dependiente tanto de la geometría del dipolo como de la del dipolarófilo. Así, la estereoquímica de las posiciones 2 y 5 de los anillos de pirrolidina resultantes dependen de la geometría del iluro, mientras que las posiciones 3 y 4 de la del alqueno. En la Figura 45 se muestra la estereoquímica de las posiciones 2 y 5 de las pirrolidinas resultantes en función de la disposición que adopte el iluro en la reacción. Las pirrolidinas 2,5-*cis*-disustituidas provienen de una disposición del dipolo en forma de W o U, mientras que el producto 2,5-*trans*-disustituido procede de los dos posibles iluros con conformación en forma de S. Una mezcla de estereoisómeros puede provenir de la isomerización del iluro.

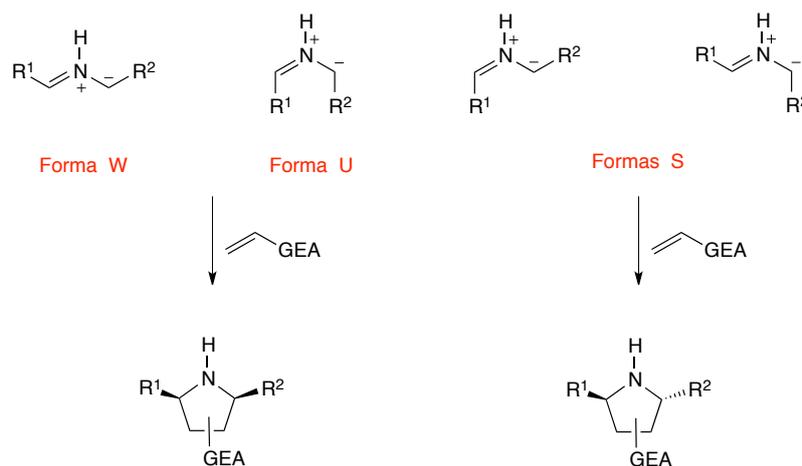
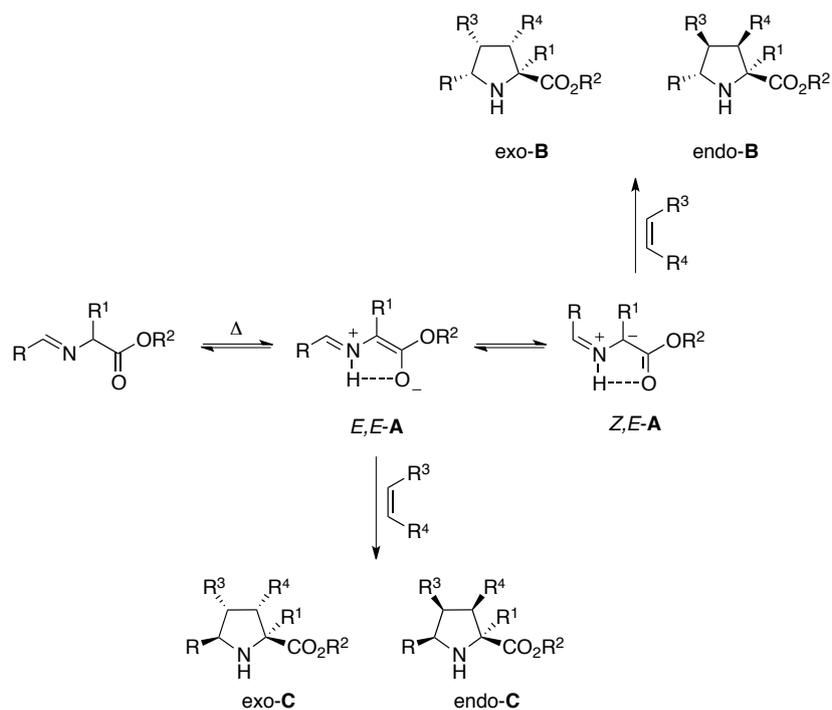


Figura 45.

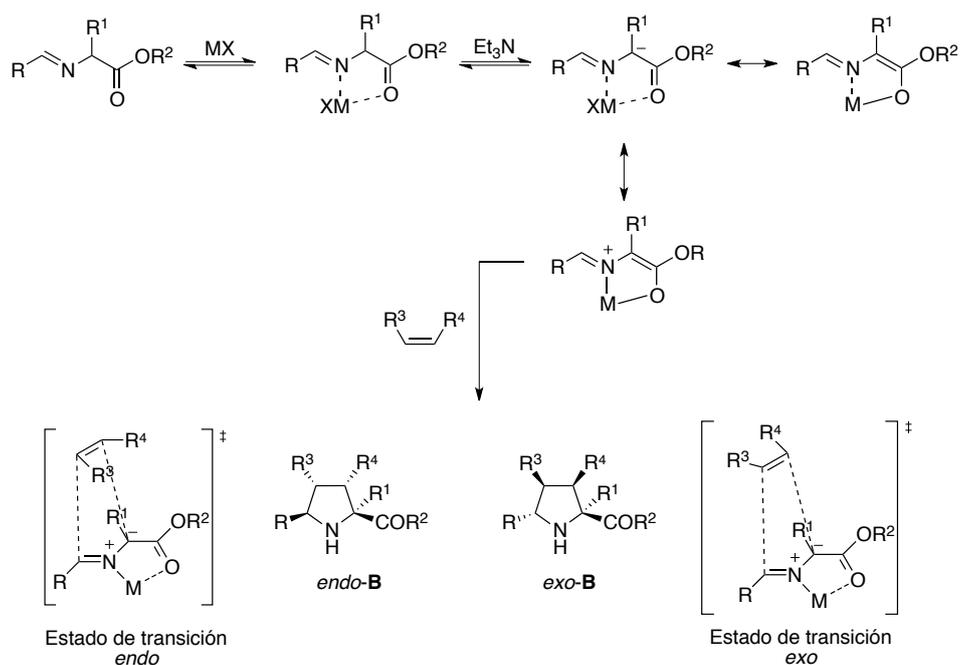
De manera similar, debido a que las cicloadiciones son reacciones concertadas, las pirrolidinas 3,4-*cis*-disustituidas derivan de alquenos (dipolarófilos) *cis*-disustituidos y las 3,4-*trans*-disustituidas de alquenos *trans*-disustituidos.

Otra de las características de las cicloadiciones es su elevada diastereoselectividad. Los α -iminoésteres, bajo condiciones térmicas experimentan 1,2-prototropía, dando lugar, generalmente, a un dipolo en forma de S, es decir, con configuración (*E,E*)-A. En presencia del dipolarófilo, éstos reaccionan generando una mezcla de cicloaductos *endo-C* y *exo-C* (Esquema 56). Los términos *endo* y *exo* se refieren a la orientación del grupo que retira densidad electrónica del doble enlace con respecto a los del dipolo durante la aproximación de ambos reactivos. De manera que, cuando dichos sustituyentes se acercan al dipolo durante la formación del estado de transición se habla de una aproximación *endo*, mientras que en una aproximación *exo* estos sustituyentes quedan más alejados del dipolo. La formación inicial del iluro *E,E*-A puede, rara vez, sufrir estereomutación para producir los iluros *E,Z*-A o *Z,E*-A (iluros descritos anteriormente en forma de W o U), los cuales pueden sufrir a su vez la correspondiente cicloadición. Esta progresión cinética del iluro *E,E*-A está controlada generalmente por diversos factores tales como: estructura de la imina, disolvente, temperatura de reacción y reactividad del dipolarófilo empleado.



Esquema 56.

Relacionado con el proceso térmico en el que tiene lugar la 1,2-prototropía y haciendo referencia a lo mencionado anteriormente, existen iluros azometínicos estabilizados por un grupo atractor de electrones en presencia de metal, generándose los denominados iluros de metalo-azometino (Esquema 57). En esta transformación el átomo implicado en el proceso de formación del correspondiente iluro es un ión metálico coordinado al átomo de nitrógeno en lugar del átomo de hidrógeno. La generación de éstos se puede llevar a cabo empleando ácidos de Lewis con bases débiles.

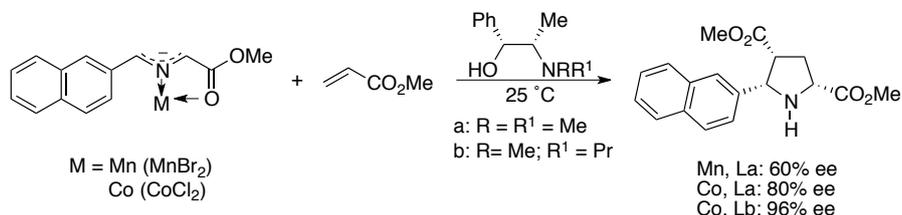


Esquema 57.

La coordinación del ión metálico, tanto por parte de la imina como por el éster, incrementa la acidez del hidrógeno en α al carbonilo y facilita la desprotonación por parte de una base débil (Et₃N, ^tPr₂NEt, DBU, etc.), obteniéndose mayoritariamente de forma cinética el iluro de azometino *E,E-A*. Este iluro puede evolucionar a partir de dos estados de transición posibles, *endo* y *exo*, para dar lugar a los correspondientes cicloadductos.

En las últimas décadas, se han estudiado extensamente las cicloadiciones [3+2] asimétricas de iluros de azometino empleando tres posibles combinaciones: dipolos quirales con dipolarófilos aquirales, dipolos aquirales con dipolarófilos quirales y catálisis enantioselectiva. Aunque la cicloadición 1,3-dipolar empleando iluros o dipolarófilos quirales ha sido estudiada exhaustivamente,¹³³ en los últimos tiempos se está prestando especial atención al empleo de catalizadores quirales para llevar a cabo esta reacción de manera enantioselectiva.^{133a,d}

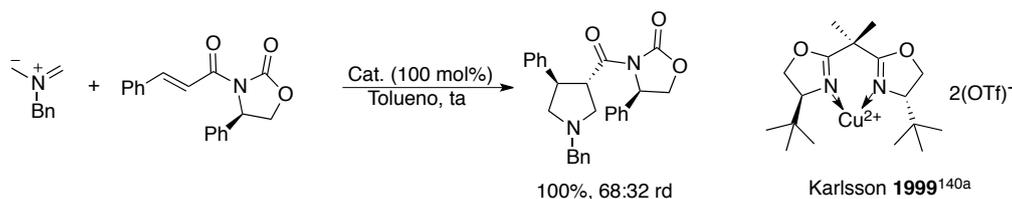
Grigg y col.¹³⁹ fueron los primeros en publicar cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas, empleando como catalizadores complejos quirales de Mn(II) derivados de la efedrina, en cantidades estequiométricas, en la reacción de cicloadición del acrilato de metilo con iluros de azometino (Esquema 58).



Esquema 58.

Así, a partir de esta primera contribución, han ido apareciendo numerosas publicaciones describiendo este tipo de reacción empleando gran diversidad de combinaciones ligando-metal.¹⁴⁰

Karlsson y col.^{140a} describieron el uso de un ácido de Lewis quiral (tipo BOX) como catalizador estequiométrico de cicloadiciones asimétricas entre iluros azometínicos no estabilizados y una variedad de dipolarófilos α, β -insaturados (Esquema 59).

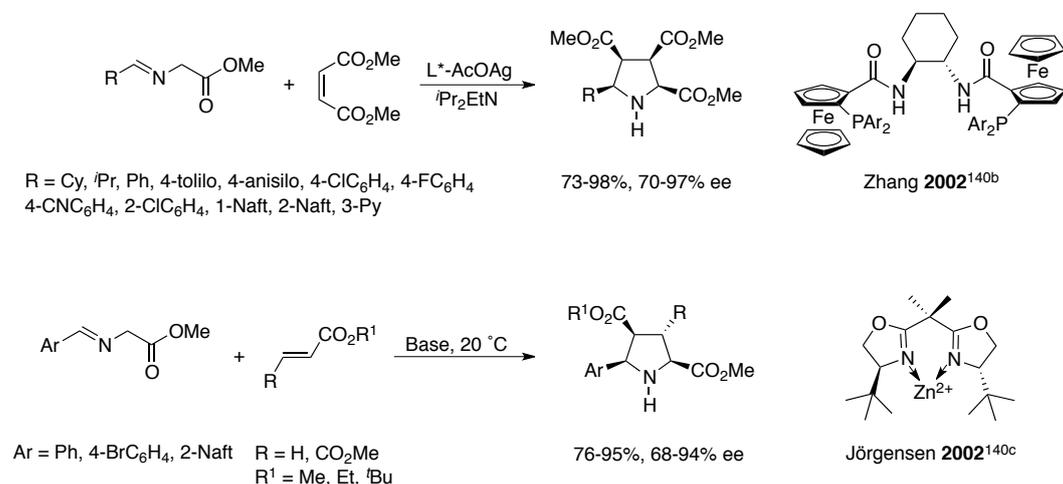


Esquema 59.

¹³⁹ Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

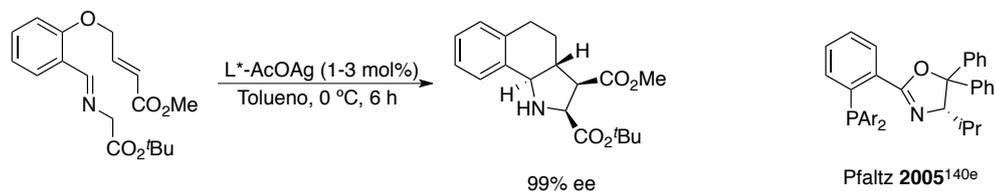
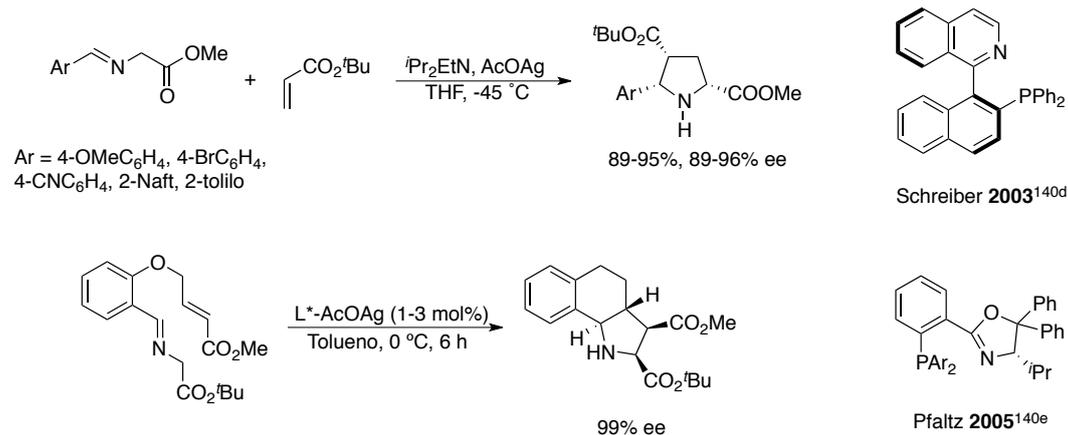
¹⁴⁰ (a) Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H.; Caldirola, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2605. (b) Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400. (c) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jörgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4236. (d) Chen, C.; Li, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174. (e) Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2005**, 9, 1431. (f) Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305. (g) Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6055.

Zhang y col.^{140b} lograron elevadas enantioselectividades en cicloadiciones [3+2] catalizadas por complejos de Ag(I) con fosfinas quirales (FAP, BINAP, DuPhos) como ligandos. Jörgensen y col.^{140c} han estudiado las cicloadiciones catalíticas asimétricas empleando como ligandos bisoxazolinas quirales (BOX) y Cu(II) o Zn(II) como fuentes metálicas (Esquema 60).



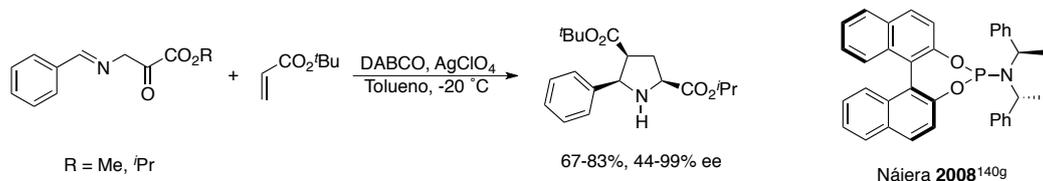
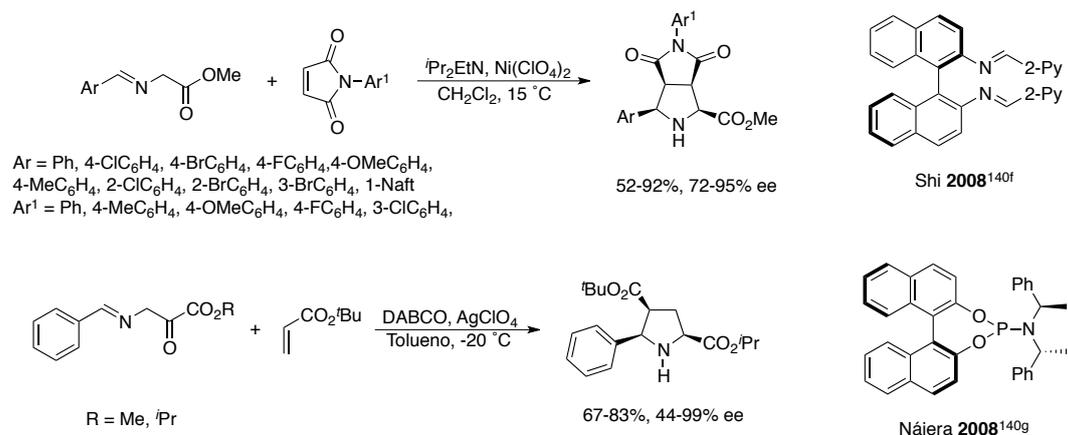
Esquema 60.

Schreiber y col.^{140d} han investigado la cicloadición [3+2] enantioselectiva usando complejos de Ag(I) de diferentes fosfinas quirales (QUINAP). Pfaltz y col.^{140e} desarrollaron una versión intramolecular de cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas catalizadas por Ag(I) en presencia de un ligando fosfino-oxazolina (PHOX) quiral, generando un compuesto tricíclico quiral con altos niveles de enantioselectividad (Esquema 61).



Esquema 61.

Shi y col.^{140f} emplearon complejos de Ni(II) de binaftalendiiminas (BINIM), ligandos con quiralidad axial, los cuales resultaron ser muy útiles en las cicloadiciones [3+2], obteniéndose los correspondientes productos con buenos rendimientos y enantioselectividades. Nájera y col.^{140g} han descrito reacciones de cicloadición 1,3-dipolares enantioselectivas de iluros de azometino y alquenos usando complejos de Ag(I) de ligandos fosforamiditos con excelentes enantioselectividades (Esquema 62).

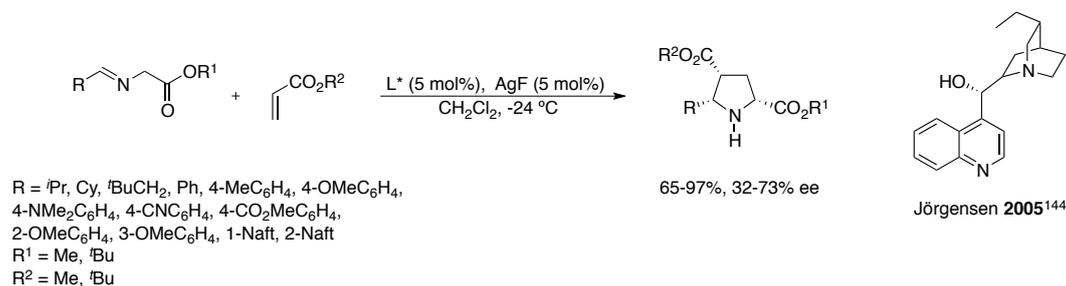


Esquema 62.

Estos ejemplos muestran el gran interés que ha presentado esta metodología en los últimos años, sintetizándose muchos complejos metálicos quirales capaces de generar

metalodipolos, los cuales presentan una eficiente actividad catalítica en las reacciones de cicloadición [3+2]. En general, estos complejos metálicos, cationes de un ligando quiral bidentado coordinado a un metal, suelen ser bifosfinas quirales con Ag(I),^{140b} fosfinas nitrogenadas quirales con Ag(I)^{140d,140e,141} o Cu(I)¹⁴² o fosfinas que contienen azufre con Ag(I) o Cu(I).¹⁴³ En todos ellos, la doble coordinación del ligando quiral al metal genera medios quirales rígidos y compactos, que permiten la obtención de altas enantioselectividades, especialmente con 1,3-dipolos poco impedidos estéricamente.

Por otra parte, Jörgensen y col. han descrito cicloadiciones catalíticas asimétricas usando Ag(I) y bases quirales del grupo de los alcaloides de la cinchona (Esquema 63),¹⁴⁴ ambos en cantidades catalíticas, obteniéndose los cicloadductos *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades.



Esquema 63.

Gong y col.¹⁴⁵ han desarrollado una cicloadición 1,3-dipolar no descrita en la bibliografía hasta la fecha entre 2,3-butadienoatos e iluros de azometino, obteniendo derivados de 3-metilenpirrolidinas con excelentes enantioselectividades (Esquema 64).

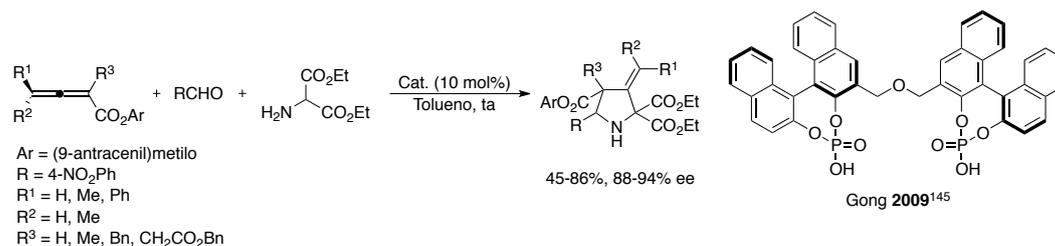
¹⁴¹ (a) Zeng, W.; Chen, G.-Y.; Zhou, Y.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750. (b) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6097.

¹⁴² Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 2013.

¹⁴³ (a) Martín-Matute, B.; Pereira, S. I.; Peña-Cabrera, E.; Adrio, J.; Silva, A. M.; Carretero, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714. (b) Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

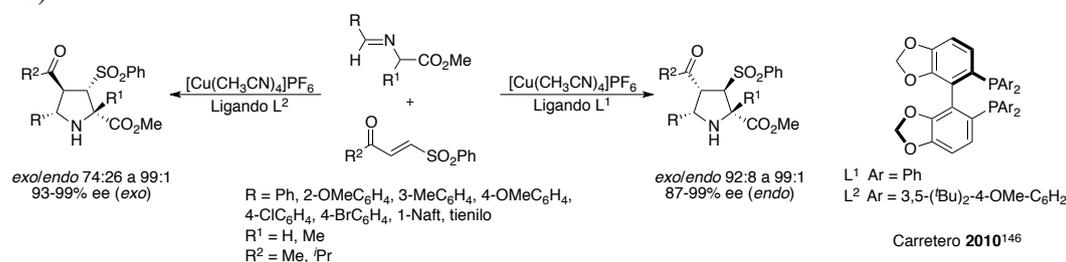
¹⁴⁴ Alemparte, C.; Blay, G.; Jörgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4569.

¹⁴⁵ Yu, J.; He, L.; Chen, X. H.; Song, J.; Chen, W. J.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946.



Esquema 64.

En 2010, Carretero y col.¹⁴⁶ describieron la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino y un novedoso dipolarófilo como las (*E*)-fenilsulfonilenoas en presencia de un catalizador de Cu(I) empleando como ligando Segphos. La reacción transcurre con altos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 65).

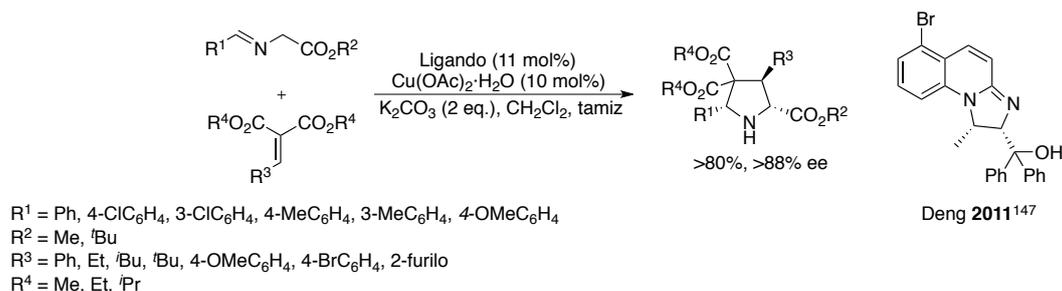


Esquema 65.

Recientemente Deng y col.¹⁴⁷ han desarrollado una variante muy versátil de cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino y alquilidén malonatos con buenos rendimientos y enantioselectividades utilizando como catalizador un complejo de cobre que introduce un nuevo ligando *N,O*-quiral (Esquema 66).

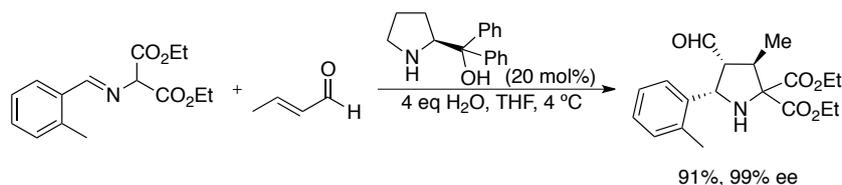
¹⁴⁶ Robles-Machín, R.; González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233.

¹⁴⁷ Wang, M.; Wang, Z.; Shi, Y. H.; Shi, X. X.; Fossey, J. S.; Deng, W. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4897.



Esquema 66.

Vicario y colaboradores han descrito reacciones de cicloadición 1,3-dipolares enantioselectivas en ausencia de metales, es decir, llevadas a cabo mediante organocatálisis.¹⁴⁸ Esta primera cicloadición [3+2] organocatalítica enantioselectiva entre aldehídos α,β -insaturados e iluros de azometino, empleando derivados de prolina como catalizadores, se da con completa regioselectividad, con alta diastereo- y enantioselectividad y con muy buenos rendimientos. El iluro de azometino estabilizado reacciona con el aldehído bajo condiciones organocatalíticas, produciéndose la activación del aldehído como ion iminio. La diferenciación entre las caras enantiotópicas del dienófilo es el origen de la enantioselectividad, lo que obtiene pirrolidinas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 67).

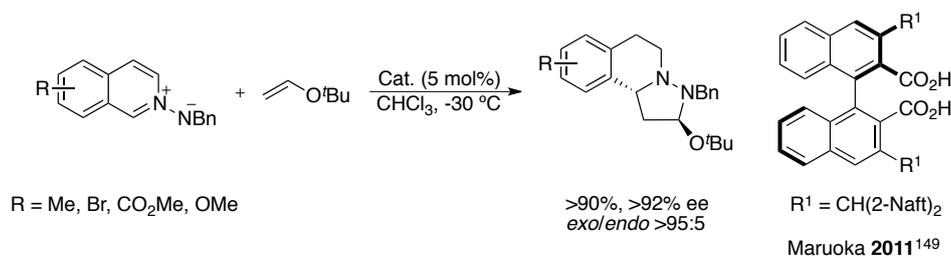


Esquema 67.

Recientemente podemos citar en este sentido un trabajo de Maruoka y col.¹⁴⁹ en el que desarrollan una cicloadición 1,3-dipolar de demanda electrónica inversa entre iminas cíclicas de azometino y éter vinílicos catalizada por un nuevo diácido carboxílico quiral con grupos diarilmetilo en posiciones 3,3' (Esquema 68).

¹⁴⁸ Vicario, J. L.; Reboledo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.

¹⁴⁹ Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3489.



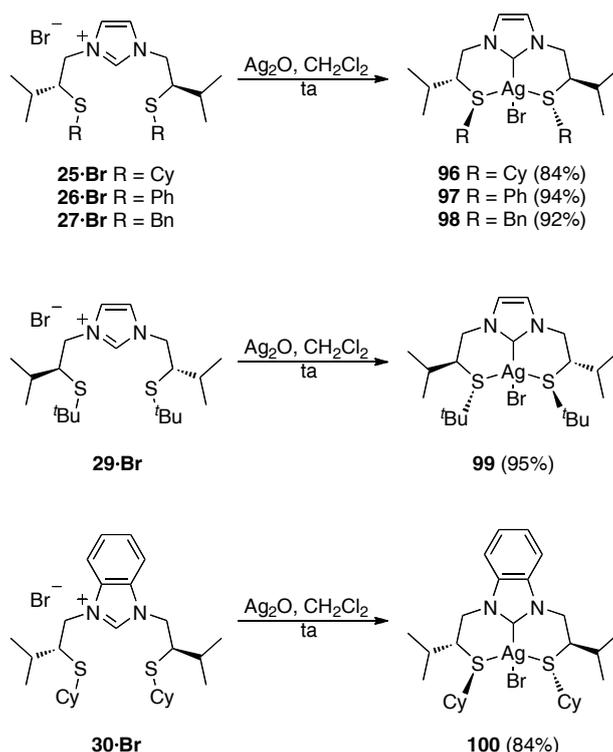
Esquema 68.

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

I.III.2.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores los carbenos *N*-heterocíclicos de plata quirales 96-100

Una vez realizada la síntesis de diferentes sales *N*-heterocíclicas precursores de diferentes carbenos *N*-heterocíclicos, nos planteamos la síntesis de los correspondientes carbenos de plata tridentados tipo *pincer S/C/S* con objeto de estudiar inicialmente su comportamiento en catálisis enantioselectiva.

La síntesis de los carbenos de plata **96-100** se llevó a cabo por tratamiento de una disolución de las sales **25-27** y **29-30** en CH₂Cl₂ con Ag₂O a temperatura ambiente (Esquema 69). Una vez finalizada la reacción, el tratamiento para aislar el producto deseado se centra en una simple filtración para eliminar subproductos y reactivos en exceso y evaporación de disolventes.



Esquema 69.

Tras la síntesis de los complejos de plata **96-100**, en esta Tesis Doctoral nos interesamos por el estudio de su posible aplicación en la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquenos deficientes en electrones.

Del análisis de los sistemas descritos en la bibliografía cabe destacar la ausencia del empleo de carbenos como ligandos en los catalizadores empleados para este tipo de procesos. Por otra parte, los carbenos *N*-heterocíclicos de plata, usados frecuentemente como agentes de transferencia de otros metales de transición, no han cosechado muchos éxitos como potenciales catalizadores,¹⁵⁰ probablemente debido a su labilidad. Teniendo en cuenta el ampliamente establecido uso de los complejos de plata en cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas, recientemente en nuestro grupo de investigación nos propusimos abordar el primer estudio de cicloadición asimétrica de iluros de azometino con alquenos deficientes en electrones catalizadas por complejos de Ag(I) de carbenos *N*-heterocíclicos quirales.

¹⁵⁰ Ramírez, J.; Corberán, R.; Sanaú, M.; Peris, E.; Fernández, E. *Chem. Commun.* **2005**, 3056.

En un estudio paralelo a esta Tesis Doctoral¹⁵¹ se analizó en primer lugar el comportamiento de los complejos de plata **104-109**^{18,152} con ligandos CNH/tioéter en la reacción de cicloadición dipolar [3+2] entre la imina derivada del benzaldehído y el éster metílico de la glicina y el acrilato de *tert*-butilo (Figura 46). Las reacciones llevadas a cabo en tolueno a temperatura ambiente dieron resultados alentadores, obteniéndose los correspondientes productos de cicloadición con rendimientos de moderados a buenos y con casi completa estereoselectividad *endo*, aunque con bajos niveles de enantioselectividad. El cambio del disolvente no supuso una mejora de los resultados obtenidos en tolueno.

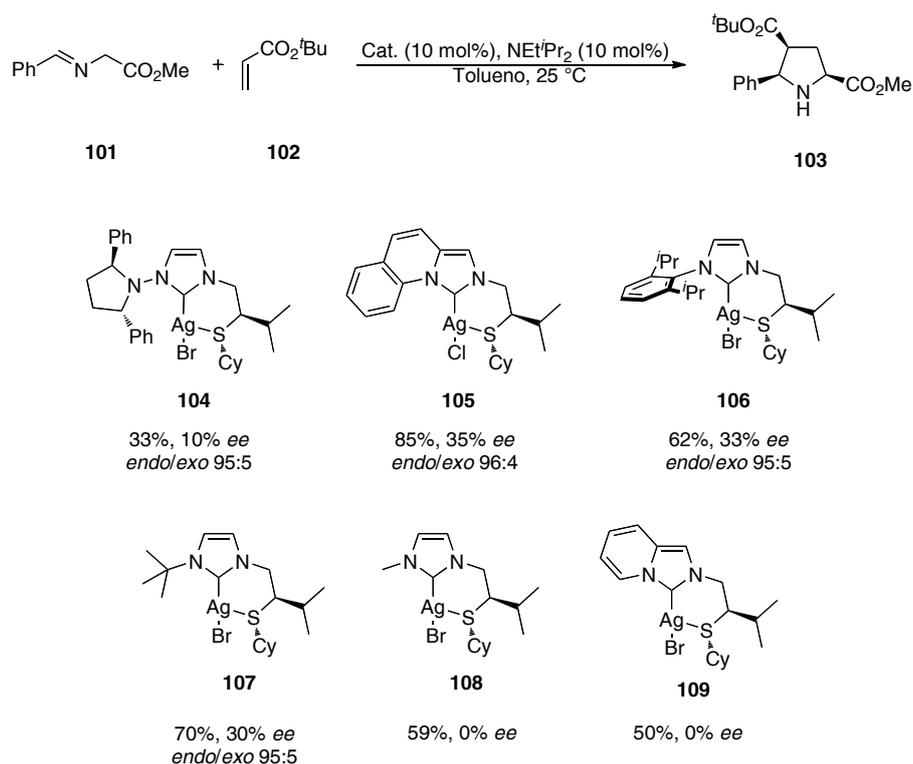


Figura 46.

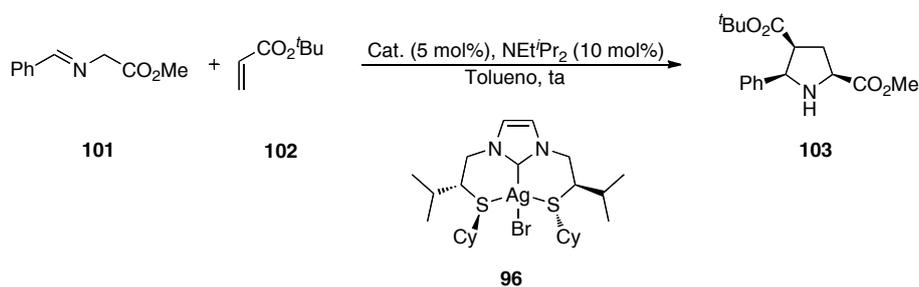
El descenso de la temperatura empleando tolueno como disolvente y el carbeneo **105**, que había proporcionado los resultados más prometedores a temperatura ambiente,

¹⁵¹ Iglesias Sigüenza, Francisco Javier, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2009.

¹⁵² Ros, A.; Alcarazo, M.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta J. M. *Organometallics* **2008**, *27*, 4555.

conllevo una disminución drástica de la reactividad, probablemente como consecuencia de la falta de solubilidad del catalizador. Por otra parte, en los ensayos realizados con este mismo catalizador en Et₂O a -45 °C se obtuvo el producto deseado con un 33% de rendimiento tras 48 horas de reacción y una leve mejora del exceso enantiomérico (43%).

Tras estos resultados, decidimos estudiar el comportamiento de otros ligandos mixtos de estructura relacionada, y por ello pasamos a investigar la actividad catalítica de la nueva familia de complejos de Ag(I) con los ligandos tridentados quirales basados en los carbenos *N*-heterocíclicos descritos en apartados anteriores de esta Tesis Doctoral. Como ejemplo representativo se eligió inicialmente el catalizador **96**, cuyo comportamiento fue evaluado en la misma reacción modelo (Esquema 70).



Esquema 70.

En presencia de este catalizador y empleando las mismas condiciones optimizadas para los catalizadores bidentados **104-109** (NEt'Pr₂, tolueno, temperatura ambiente), el correspondiente cicloadducto **103** se obtuvo con un 75% de rendimiento y 55% de exceso enantiomérico y completa selectividad *endo* (Tabla 1, entrada 1). El exceso enantiomérico alcanzó el 74% para la reacción llevada a cabo en Et₂O a -25 °C, que transcurrió con un rendimiento del 52% (Tabla 1, entrada 2).

Los resultados obtenidos modificando la base por Et₃N, empleando aditivos como la sal de Brookhart {tetra[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato sódico}, NaBF₄, TBAI, o sustituyendo Ag por Cu no supusieron una mejora de los resultados. Tampoco se incrementaron los rendimientos ni enantioselectividades al trabajar bajo atmósfera inerte.

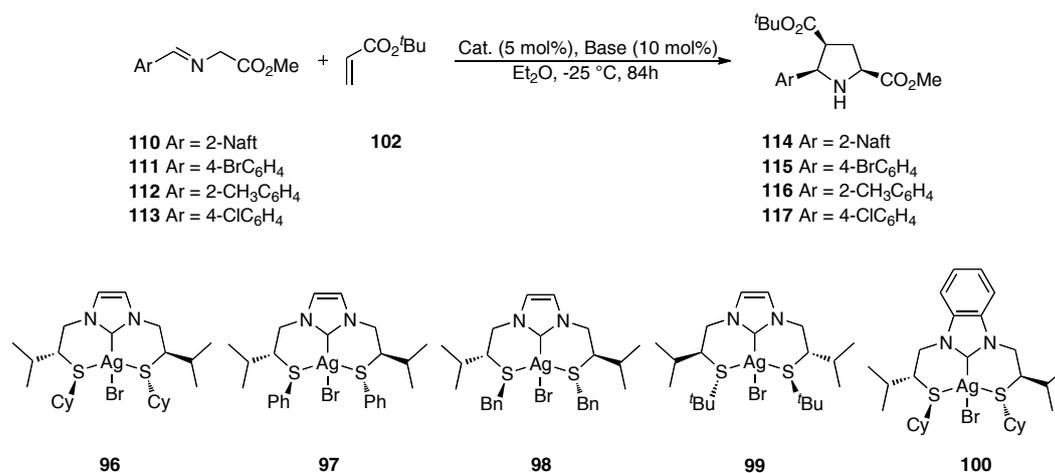
Tras estos resultados, en una siguiente fase del optimización del proceso, en esta Tesis Doctoral decidimos analizar el comportamiento los nuevos complejos de Ag(I) tipo

pincer S/CNH/S que constituyen modificaciones del catalizador **96**, ampliándose el estudio a la reacción del acrilato de *tert*-butilo con diversos α -iminoésteres derivados de aldehídos aromáticos de distinta naturaleza (Esquema 69).

Como puede observarse en la Tabla 1, empleando el catalizador **96** en las condiciones optimizadas (NEt^tPr_2 , Et_2O , $-25\text{ }^\circ\text{C}$), los productos de cicloadición se obtuvieron con rendimientos de hasta 93% (Tabla 1, entrada 4), y con enantioselectividades de hasta el 80% (Tabla 1, entrada 5). Ensayos realizados a más baja temperatura ($-40\text{ }^\circ\text{C}$) supusieron una disminución drástica de los rendimientos, sin modificación significativa de las enantioselectividades.

Seguidamente se estudió el comportamiento del derivado de bencimidazol **100**. Este complejo resultó ser completamente inactivo en las reacciones de diversas iminas (**110-113**) con el acrilato de *tert*-butilo llevadas a cabo en las diferentes condiciones ensayadas (Tabla 1, entradas 17-20).

También se analizó el comportamiento de los nuevos catalizadores de estructura modificada **97-99**, que difieren del catalizador **96** en la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de azufre (Esquema 71).



Esquema 71.

Tabla 1. Estudio de actividad de los catalizadores **96, 97-100**.^a

Entrada	Catalizador	Ar	Base	Rto. (%) ^b	ee (%) ^c
1 ^d	96	Ph	DIPEA	75	55
2	96	Ph	DIPEA	52	74
3	96	2-tolil	DIPEA	89	76
4	96	4-bromofenil	DIPEA	93	76
5	96	4-clorofenil	DIPEA	70	80
6	96	2-naftil	DIPEA	66	74
7	97	2-tolil	DIPEA	90	26
8	97	4-bromofenil	DIPEA	92	34
9	97	2-naftil	DIPEA	56	76
10	97	4-clorofenil	DIPEA	74	26
11	98	2-tolil	DIPEA	85	6
12	98	2-tolil	K ₂ CO ₃	70	6
13	99	2-tolil	DIPEA	84	48
14	99	2-tolil	K ₃ PO ₄	94	54
15	99	2-tolil	K ₂ CO ₃	94	48
16	100	Ph	DIPEA	-	-
17	100	2-tolil	DIPEA	-	-
18	100	4-bromofenil	DIPEA	-	-
19	100	2-naftil	DIPEA	-	-
20	100	4-clorofenil	DIPEA	-	-

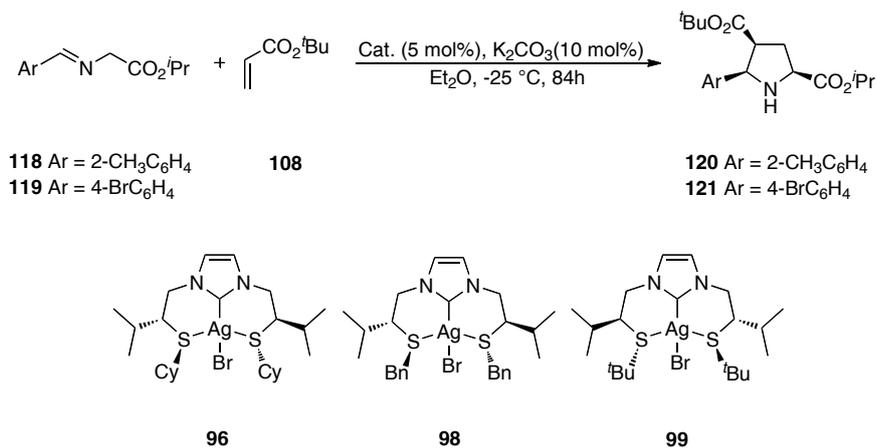
^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.15 mmol empleando 1.2 eq. de acrilato de *terc*-butilo.

^bRendimientos aislados de los isómeros *endo* puros. Relación *endolexo* ≥ 95:5 determinada por ¹H RMN de los crudos de reacción. ^cEl exceso enantiomérico de los cicloaductos fue determinado por HPLC con una columna Chiralpak AS usando 90:10 hexano-ⁱPrOH como eluyente, flujo = 1 mL/min y T = 30 °C. ^dReacción llevada a cabo en tolueno a temperatura ambiente.

En las reacciones llevadas a cabo con el acrilato de *terc*-butilo empleando como catalizador el complejo **97** (*R*)-fenilsustituido, los cicloaductos se obtuvieron con completa diastereoselectividad *endo*, pero, excepto en el caso de la reacción de la imina **110** 2-naftil sustituida (76% ee) (Tabla 1, entrada 9), en todos los sustratos ensayados los excesos enantioméricos fueron muy inferiores a los obtenidos con el catalizador **96** que porta el grupo ciclohexilo (74% ee). En los ensayos realizados con la imina **112** derivada del 2-tolilbenzaldehído, empleando los catalizadores **98** (*R*)-bencil y **99** (*S*)-*terc*-butil

sustituídos (Tabla 1, entradas 11-15), empleando diversas bases tampoco se mejoraron los resultados obtenidos con el catalizador **96**.

Por último se procedió a analizar la posible influencia de la naturaleza del grupo alcoxi del iminoéster, estudiando la reacción de cicloadición de dos iminas derivadas del glicinato de *iso*-propilo, **118** y **119**, en lugar del correspondiente éster metílico empleado en los ensayos anteriores (Esquema 72). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.



Esquema 72.

Tabla 2. Reacción entre las iminas **118-119** con el acrilato de *tert*-butilo empleando los catalizadores **96, 98** y **99**.^a

Entrada	Imina	Catalizador	Rto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	118	96	62	61
2	118	98	53	3
3	118	99	58	46
4	119	96	78	68
5	119	98	74	3
6	119	99	75	30

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.15 mmol empleando 1.2 eq. de acrilato de *tert*-butilo.

^bRendimientos aislados de los isómeros *endo* puros. Relación *endo:exo* ≥ 95:5 determinada por ¹H RMN de los crudos de reacción. ^cEl exceso enantiomérico de los cicloadductos fue determinado por HPLC con una columna Chiralpak AS usando 90:10 hexano-*i*PrOH como eluyente, flujo = 1 mL/min y T = 30 °C.

Como puede observarse, independientemente del catalizador empleado, en las reacciones de cicloadición con el acrilato de *terc*-butilo, la iminas derivadas del glicinato de *iso*-propilo resultan ser menos reactivas y dan lugar a excesos enantioméricos más bajos.

Como conclusión, se ha analizado el comportamiento de diferentes catalizadores tipo carbeno de plata tanto bidentados como tridentados tipo *pincer* en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iminoglicinatos con acrilatos. Los mejores resultados se obtienen con los catalizadores tipo *pincer* C_2 -simétricos S/C/S, en concreto con el derivado con resto ciclohexilo en el átomo de azufre, que origina los correspondientes productos con buenos rendimientos, excelente selectividad *endo* y buenas enantioselectividades.

I.III.3. Síntesis y estudio de la actividad catalítica de complejos con ligandos mixtos CNH/S en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard

En una siguiente etapa de la investigación nos interesamos por el estudio de la aplicación de los ligandos sintetizados en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard.

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

I.III.3.1. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard. Antecedentes

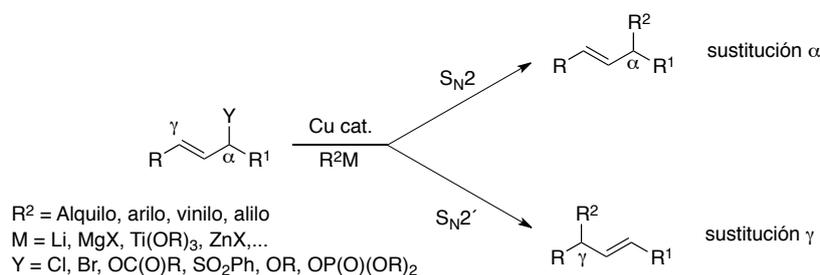
Las sustituciones alílicas se encuentran entre las reacciones más importantes de formación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica. Este tipo de reacciones catalizadas por un gran número de metales (Pd, W, Mo, Ir, Ni, Rh, Ru,...) han sido ampliamente estudiadas y empleadas para la síntesis total de diversas moléculas de interés biológico.¹⁵³ Hay dos importantes características que distinguen a las alquilaciones

¹⁵³ (a) Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 144. (b) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 140. (c) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2615. (d) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem.*

alíficas asimétricas (AAA) de otras metodologías para inducir quiralidad; a) el número de mecanismos para la enantiodiscriminación y b) la diversidad de enlaces que pueden llegar a ser formados.¹⁵⁴ A diferencia de la mayoría de las transformaciones enantioselectivas catalizadas por metales, en las alquilaciones alíficas asimétricas son centros sp^3 los que están involucrados en lugar de centros sp^2 .

El metal más empleado para este tipo de transformaciones ha sido el paladio. Para las sustituciones alíficas catalizadas por paladio, generalmente para obtener altas regio- y estereoselectividades se necesitan nucleófilos suaves como malonatos. Por otro lado, la catálisis con cobre permite el empleo de nucleófilos fuertes como reactivos de Grignard, organolíticos, organocínquicos o trialquilaluminios, siendo una catálisis complementaria a la descrita por paladio.

Una de las claves de las sustituciones alíficas es el control de la regioselectividad. El desplazamiento de un grupo saliente en un sistema alílico puede involucrar dos caminos diferentes de reacción: uno resultante del ataque directo sobre el carbono que soporta el grupo saliente (posición α), denominado formalmente reacción S_N2 , y un segundo tipo de ataque nucleófilo sobre la posición γ que elimina al grupo saliente a través de un desplazamiento alílico del doble enlace, siendo éste denominado de tipo S_N2' (Esquema 73).



Esquema 73. Regioselectividad en las sustituciones alíficas asimétricas.

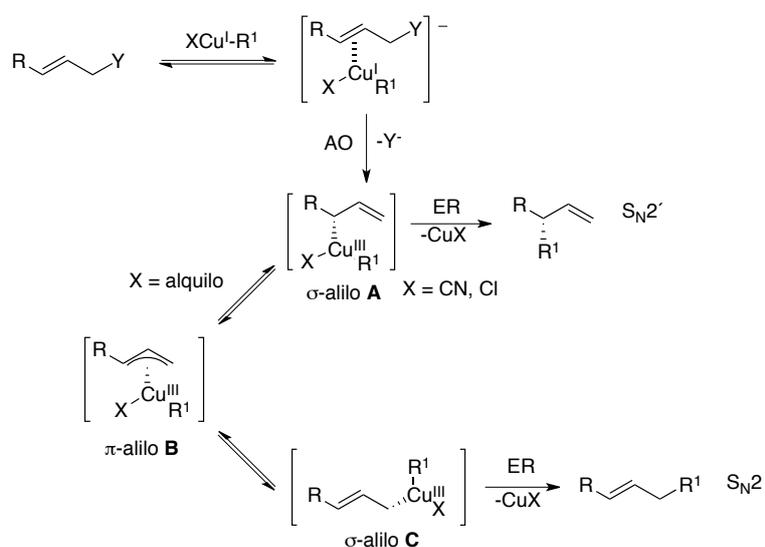
Hay que tener muy presente que en este tipo de transformaciones el resultado de la regioselectividad viene dictado por muchos factores, como son el tipo de sustrato

Rev. **1996**, 96, 395. (e) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

¹⁵⁴ Godleski, S. A. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1990; Vol. 4, Capítulo 3.3.

(estructural y electrónicamente), grupo saliente, disolvente, temperatura o fuente organometálica empleada. Por lo tanto, es necesario encontrar unas condiciones adecuadas y controlarlas exhaustivamente para obtener eficientes grados de regioselectividad.

La sustitución alílica S_N2' catalizada por cobre, al igual que la S_N2 , transcurre con estereoquímica *anti* con respecto al grupo saliente, originando, por tanto, una inversión de la configuración en el centro reactivo. Se han planteado numerosos mecanismos para este tipo de reacciones, pero el más aceptado actualmente es el planteado por Bäckvall y van Koten,¹⁵⁵ según el cual la reacción transcurre a través de un intermedio de Cu(III) (Esquema 74).



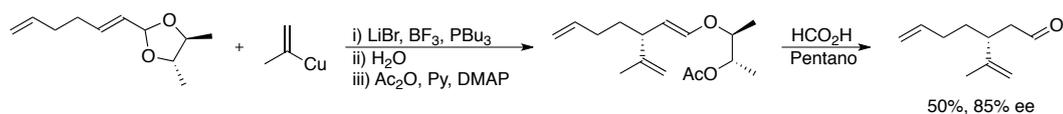
Esquema 74. Mecanismos para la alquilación alílica asimétrica.

En este mecanismo, la estereo- y la regioquímica están definidas en diferentes etapas de la reacción. Ésta se inicia por la formación de un complejo de cobre (I), que por adición oxidante *anti* con respecto al grupo saliente da lugar al paso determinante de la estereoquímica de la reacción, formándose una especie **A** σ -alílica de Cu (III). La regioquímica, sin embargo, está gobernada por la diferencia existente entre la velocidad de reacción de eliminación reductora de la especie **A** y la reacción de isomerización hacia

¹⁵⁵ Persson, E. S. M.; van Klaveren, M.; Grove, D. M.; Bäckvall, J.-E.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351.

una especie **C** a través de un intermedio **B** π -alílico de Cu (III). El producto de S_N2' se obtiene cuando el contraión de la sal de cobre inicial es electrónicamente deficiente, dando lugar a una rápida eliminación reductora de la especie **A**, mientras que si se emplean sales de cobre que den lugar a intermedios de cobre (III) más ricos en electrones, el intermedio de Cu(III) es estabilizado e isomeriza a través del complejo **B**. Esto favorece la especie estéricamente menos impedida, que origina el complejo **C** precursor del producto de S_N2 . Aunque los intermedios propuestos de cobre (III) no han sido aislados ni detectados espectroscópicamente, estudios de Bäckvall y colaboradores han revelado, junto con estudios computacionales de Nakamura, evidencias de la existencia de este tipo de intermedios.¹⁵⁶

En sustratos simples como los que aparecen en el Esquema 73, la adición γ proporciona un nuevo centro estereogénico en dicha posición. Para la formación estereoselectiva de nuevos centros estereogénicos hay dos metodologías establecidas: procesos diastereoselectivos utilizando auxiliares quirales en el grupo saliente, y catálisis asimétrica enantioselectiva. Los primeros intentos de alquilación alílica diastereoselectiva catalizada por cobre se realizaron con el empleo de acetales quirales C_2 -simétricos en la mayoría de los casos (Esquema 75).¹⁵⁷



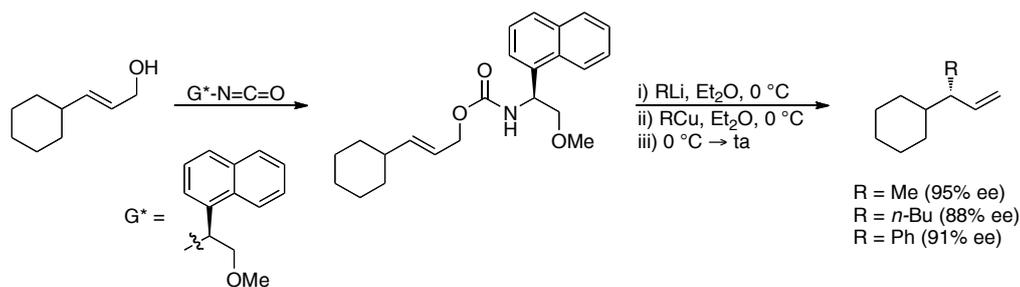
Esquema 75.

Denmark y col.¹⁵⁸ desarrollaron el primer grupo saliente estereodirector que dio lugar a un nuevo centro estereogénico, en un proceso en el que, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los acetales comentados, no se requiere un tratamiento ácido posterior. La adición empleando reactivos de cobre alquílicos o arílicos se produce con total regioselectividad S_N2' y buenas enantioselectividades (Esquema 76).

¹⁵⁶ (a) Karlström, A. S. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1981. (b) Yamanaka, M.; Kato, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6287.

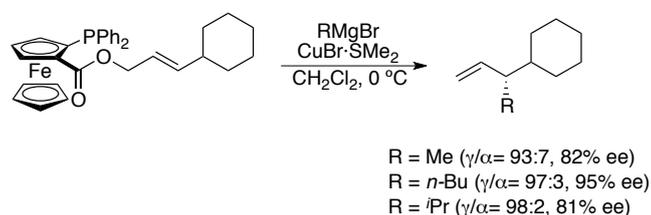
¹⁵⁷ (a) Mangeney, P.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3143. (b) Mangeney, P.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2363. (c) Alexakis, A.; Mangeney, P.; Ghribi, A.; Marek, I.; Sedrani, R.; Guir, C.; Normant, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 49.

¹⁵⁸ Denmark, S. E.; Marble, L. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984.



Esquema 76.

Una publicación más reciente sobre un procedimiento diastereoselectivo nos lleva al trabajo publicado por Breit y col. en 2005.¹⁵⁹ Utilizando difenilfosfinoferroceno como grupo director se obtiene una sustitución prácticamente total S_N2' con elevada enantioselectividad (Esquema 77).



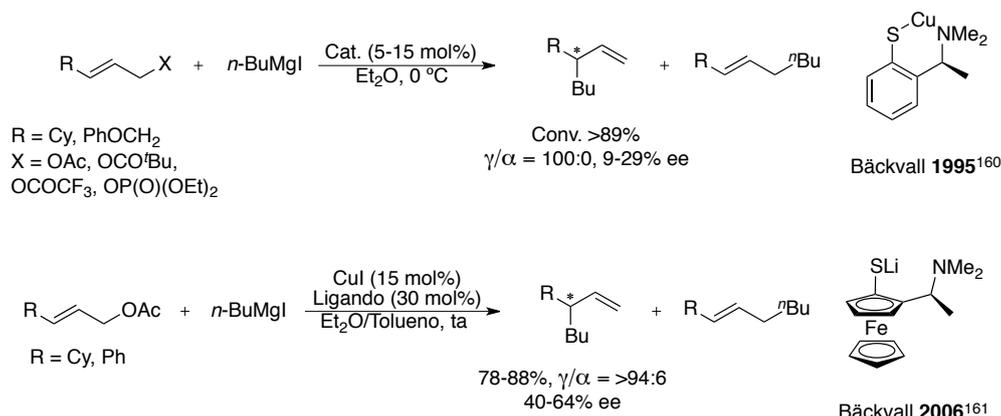
Esquema 77.

Los procedimientos catalíticos para las sustituciones alílicas asimétricas tienen, desde el punto de vista de economía atómica, muchas ventajas con respecto al procedimiento diastereoselectivo. Se requieren únicamente pequeñas cantidades catalíticas de cobre y sólo una pequeña parte del grupo alquilo que le acompaña se pierde en el transcurso de la reacción. El ligando quiral que acompaña al metal, presente también en cantidades catalíticas, estará bastante más próximo al centro reactivo que el anteriormente mencionado grupo saliente quiral del caso diastereoselectivo, por lo que se prevé una buena inducción de asimetría.

Estas reacciones de sustitución alílica catalizadas por cobre normalmente tienen una alta regioselectividad S_N2' que da como resultado la formación del centro estereogénico. Muchos son los ejemplos de este tipo de catálisis y un gran número de

¹⁵⁹ Breit, B.; Breuninger, D. *Synthesis* **2005**, 147.

trabajos han visto la luz desde que en 1995 Bäckvall y col. publicaron la primera sustitución alílica asimétrica catalizada por un complejo quirral de cobre.¹⁶⁰ En dicho trabajo describen un arenotiolato quirral de cobre (I) que cataliza la sustitución alílica de un acetato con yoduro de butilmagnesio (Esquema 78). El exceso enantiomérico del producto depende de numerosos factores, como el tipo de grupo saliente, temperatura o forma de adición de los sustratos. Sin embargo, el mejor exceso enantiomérico lo obtuvieron los autores con un ferrocenotiolato de cobre (I).¹⁶¹



Esquema 78.

En un estudio paralelo, Alexakis y col. desarrollaron la sustitución alílica empleando reactivos de Grignard con la presencia de ligandos quirales externos.¹⁶² Para la reacción de bromuro de etilmagnesio a cloruro de cinamilo, las enantioselectividades alcanzaron el 73% ee utilizando un fosfito derivado del TADDOL y CuCN. La forma de adición en este caso del magnesiano es crucial para alcanzar estos niveles de inducción. En un sistema parecido, los mismos autores reemplazaron el CuCN por tiofenocarboxilato de cobre (CuTC), incrementando la selectividad del mismo producto a un 82% ee utilizando el mismo ligando¹⁶³ (Esquema 79). Cabe reseñar que los autores observaron que en ausencia de ligando quirral la sal de cobre por sí misma cataliza la

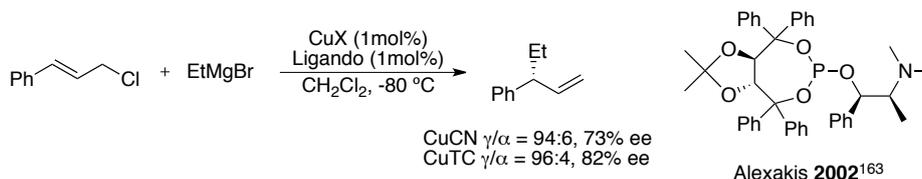
¹⁶⁰ Van Klaveren, M.; Persson, E. S. M.; Del Villar, A.; Grove, D. M.; Bäckvall, J-E; Van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3059.

¹⁶¹ Cotton, H. K.; Norinder, J.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5632.

¹⁶² Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Benhaim, C.; Fournioux, X. *Synlett* **2001**, 927.

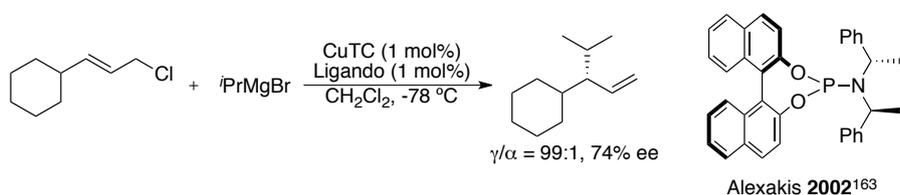
¹⁶³ Alexakis, A.; Croset, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4147.

reacción para dar exclusivamente la α -alquilación. Esto sugiere que el ligando fosforado acelera la reacción notablemente, afectando a la velocidad de eliminación reductora.



Esquema 79.

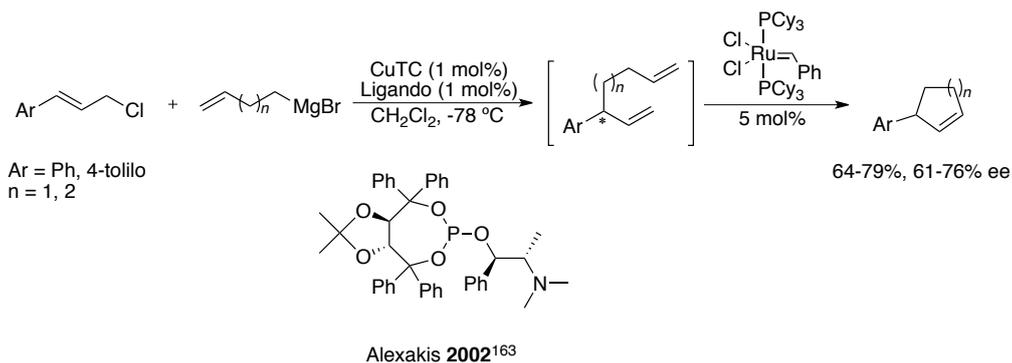
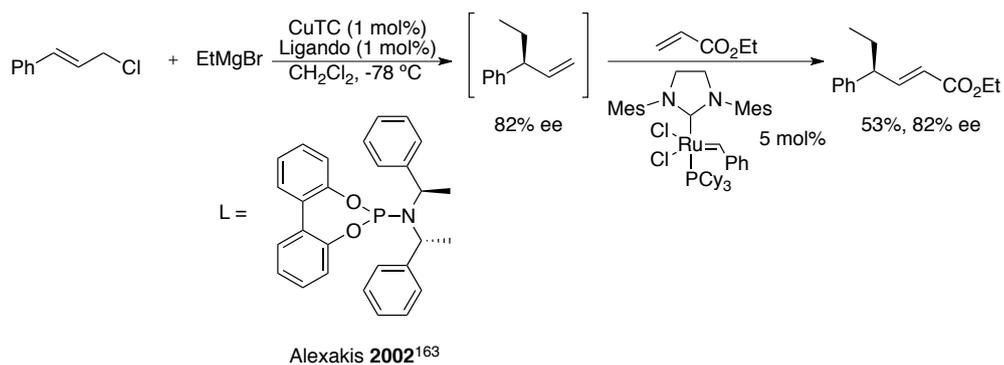
La alquilación alílica también puede extenderse bajo las mismas condiciones a sustratos no aromáticos (Esquema 80), obteniéndose regioselectividades excelentes y buenos excesos enantioméricos utilizando como ligando quiral un fosforamidito derivado de un binaftilo.¹⁶³



Esquema 80.

Un aspecto importante a destacar en este tipo de transformaciones es que son compatibles con un proceso *one-pot*, en el que después de la alquilación alílica se puede realizar una metátesis de olefinas catalizada por rutenio. En presencia de la segunda o tercera generación de catalizadores de Grubbs, cobre y sales de magnesio, se pueden obtener los productos de metátesis cruzada o de cierre de anillo con completa estereoretención (Esquema 81).¹⁶³ Desde un punto de vista más práctico, esta metodología fue aplicada para la síntesis de un precursor del Naproxeno,¹⁶⁴ conocido antiinflamatorio.

¹⁶⁴ Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7375.

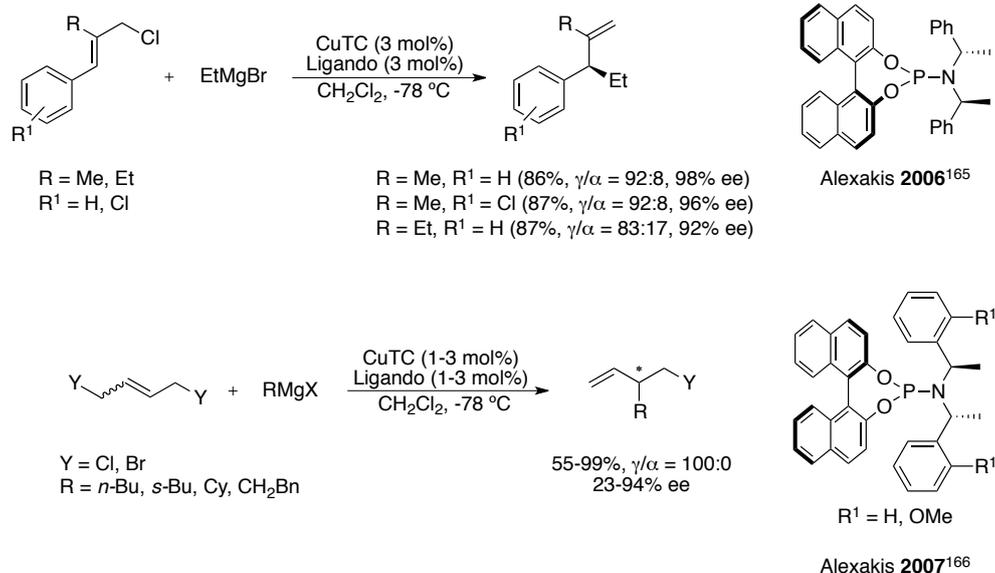


Esquema 81.

Una nueva aplicación de esta metodología introducida por el grupo de Alexakis emplea sustratos alílicos más sustituidos¹⁶⁵ o utiliza como electrófilos 1,4-dihalobutenos comerciales,¹⁶⁶ obteniéndose en ambos casos enantioselectividades excelentes y un buen regiocontrol de la reacción, que en el caso de los dihalobutenos llega a ser total (Esquema 82).

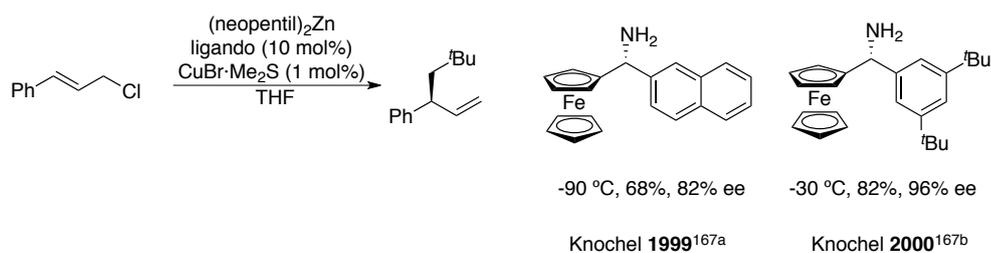
¹⁶⁵ Falciola, C. A.; Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5995.

¹⁶⁶ Falciola, C. A.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2619.



Esquema 82.

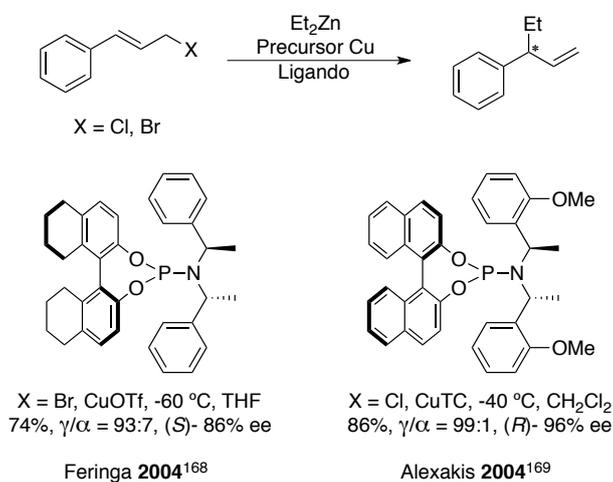
Una variante en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por cobre fue desarrollado por Knochel y col. con el uso de dialquilmcinc como agente alquilante.¹⁶⁷ Los autores llegaron a obtener excesos enantioméricos superiores al 87% para la sustitución alílica catalizada por cobre de cloruros de alilo en presencia de una amina quiral basada en el ferroceno (Esquema 83). La reacción tienen buenos rendimientos y γ -selectividades, pero está limitada al empleo de dineopentilzinc, un reactivo con elevado impedimento estérico. La enantioselectividad en esta reacción está fuertemente afectada por la temperatura de forma casi lineal, ya que el exceso enantiomérico disminuye desde un 82% a -90 °C hasta un 25% a temperatura ambiente.



Esquema 83.

¹⁶⁷ (a) Dübner, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 379. (b) Dübner, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9233.

En este sistema para el caso de reactivos dialquilcinc lineales los resultados de enantioselectividad de los productos son menos exitosos, obteniéndose valores entre 44-65% ee. Feringa¹⁶⁸ y Alexakis^{162,163,164, 169} desarrollaron independientemente sustituciones alílicas con alta inducción asimétrica para reactivos de dialquilcinc lineales con ligandos fosforamidito quirales (Esquema 84).



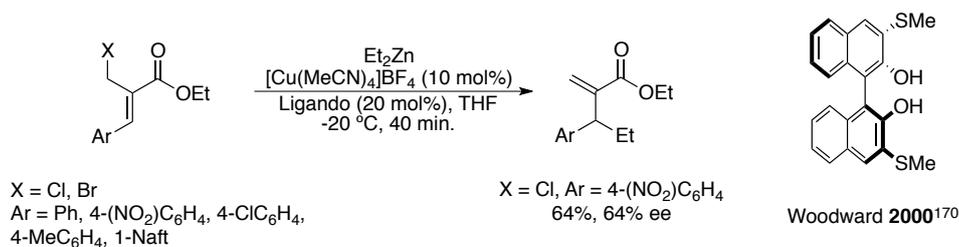
Esquema 84.

Woodward y col. desarrollaron la adición de dietilcinc a sustratos derivados de la reacción Morita-Baylis-Hillmann para la sustitución alílica asimétrica.¹⁷⁰ Sin embargo, esta reacción resultó ser muy específica, originando un 64% ee únicamente cuando existe un sustituyente *p*-NO₂ en el grupo aromático y un cloruro como grupo saliente, siendo necesario además emplear un elevado exceso tanto de precursor metálico como de ligando (Esquema 85).

¹⁶⁸ (a) Malda, H.; Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1169. (b) Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 413.

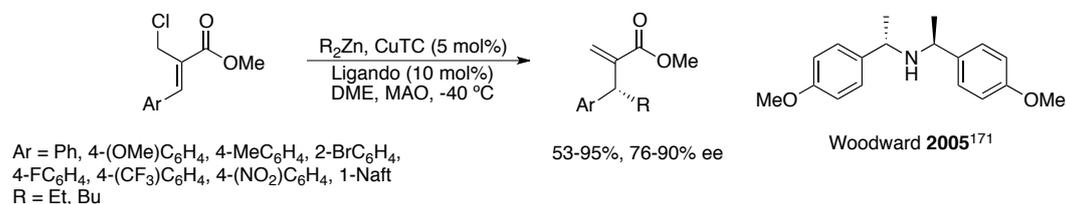
¹⁶⁹ Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426.

¹⁷⁰ Börner, C.; Gimeno, J.; Gladiali S.; Goldsmith, P. J.; Ramazzotti, D.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2433.



Esquema 85.

Woodward y col. en su investigación sobre el empleo de fosforamiditos como ligandos en este tipo de reacción, descubrieron que aminas C₂-simétricas son capaces de inducir quiralidad en estas transformaciones¹⁷¹ (Esquema 86). Se pueden obtener enantioselectividades del 90% con grupos electrodonadores en el arilo y utilizando como aditivo metilaluminoxano (MAO).

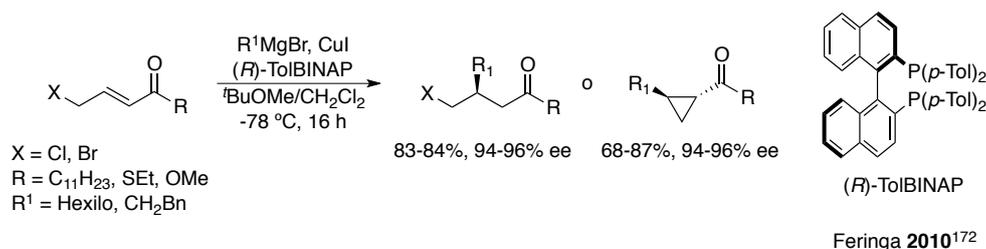


Esquema 86.

Una nueva y versátil síntesis enantioselectiva de tioéteres y cetonas 4-cloro-3-alquil sustituidas y ésteres, tioésteres y ciclopropilcetonas *trans*-1-alquil sustituidos fue desarrollada en el grupo de Feringa¹⁷² con un sistema catalítico consistente en el ligando comercial quiral TolBINAP, CuI y diferentes reactivos de Grignard que reaccionan con 4-halocrotonatos (Esquema 87).

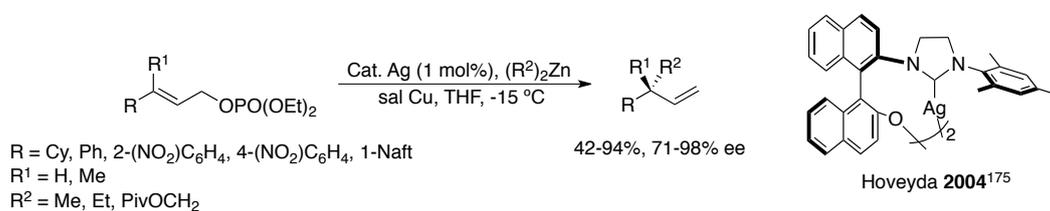
¹⁷¹ Goldsmith, P. J.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2235.

¹⁷² Hartog, T.; Rudolph, A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14349.



Esquema 87.

Los carbenos *N*-heterocíclicos también pueden ser catalizadores eficaces para este tipo de transformaciones. Los CNHs de cobre fueron empleados por primera vez como catalizadores en la adición asimétrica conjugada a enonas^{53a,173} y recientemente en la alquilación alílica asimétrica. Basándose en la aplicación exitosa de la alquilación alílica asimétrica catalizada por cobre con ligandos no C₂-simétricos derivados de péptidos,¹⁷⁴ Hoveyda y col. diseñaron ligandos CNHs bidentados quirales con sustituyentes 1,1'-binaftilo con simetría axial, utilizándolos como ligandos en la sustitución alílica catalizada por cobre utilizando reactivos de dialquilcinc.¹⁷⁵ Este nuevo tipo de ligandos son capaces de inducir elevada asimetría en olefinas di- o trisustituidas con cargas catalíticas tan bajas como un 1 mol%. Para aumentar la eficacia y la selectividad del proceso, se prepararon complejos biscarbena de plata, que por tratamiento con sales de cobre forman un complejo de cobre altamente efectivo que puede llegar a proporcionar enantioselectividades del 98% en la formación de centros cuaternarios (Esquema 88).¹⁷⁵



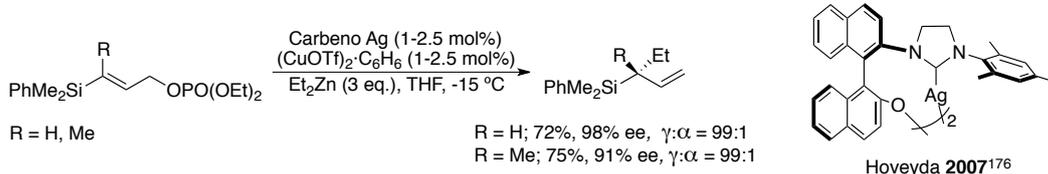
Esquema 88.

¹⁷³ Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083.

¹⁷⁴ (a) Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutani, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456. (b) Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4690. (c) Kacprzynski, M. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10676.

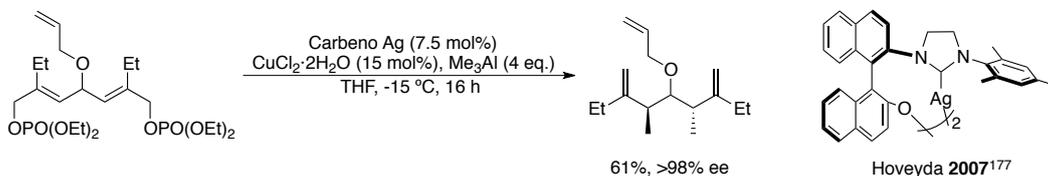
¹⁷⁵ Larsen, A. O.; Leu, W.; Nieto-Oberhuber, C.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130.

Más recientemente, Hoveyda y col. han desarrollado la sustitución alílica de vinilsilanos difuncionalizados.¹⁷⁶ Se pueden obtener silanos alílicos quirales por adición de dietilcinc a olefinas di- o trisustituidas con altas enantioselectividades (Esquema 89).



Esquema 89.

La primera aplicación para el caso de reactivos de trialquilaluminio en la sustitución alílica catalizada por cobre fue llevada a cabo por Woodward con resultados poco satisfactorios.¹⁷⁰ Sin embargo el grupo de Hoveyda¹⁷⁷ desarrolló la síntesis total de la Baconipirona C a través de una doble sustitución alílica de olefinas β -disustituidas usando carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos quirales. Después de probar diferentes condiciones de reacción con reactivos de dialquilcinc, un reactivo de trialquilaluminio resultó ser el más apropiado, originando regioselectividades $\gamma/\alpha = 20:1$, diastereoselectividad 20:1 y enantioselectividades superiores al 98% (Esquema 90).



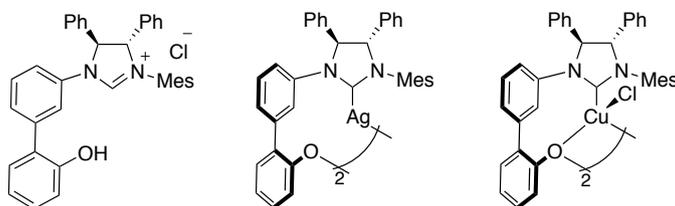
Esquema 90.

Sin embargo, un inconveniente significativo para esta primera generación de ligandos surge a raíz de la dificultad sintética para preparar el ligando con simetría axial 2-amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftilo (NOBIN) ópticamente puro. Por ello, estos mismos

¹⁷⁶ Kacprzyński, M. A.; May, T. L.; Kazane, S. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554.

¹⁷⁷ Gillingham, D. G.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860.

autores desarrollaron una segunda generación de ligandos bidentados que por tener un bifenilo en lugar de un binaftilo presentaban una mayor flexibilidad.^{58k} Con estos ligandos se forman carbenos de cobre (Figura 47) que presentan grupos hidroxilo libres capaces de formar una especie de tipo quelato alcoxi intermedio con el cobre, y que funcionan de forma muy eficaz en este tipo de reacciones.

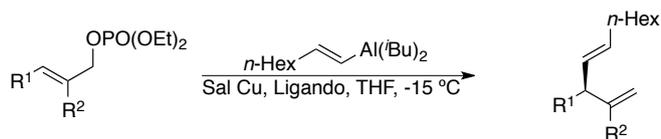


Hoveyda 2006^{58k}

Figura 47.

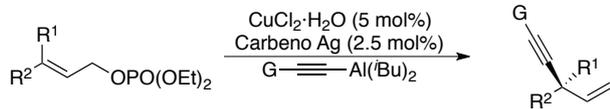
En los últimos años se han diseñado un gran número de catalizadores de este tipo en el grupo de Hoveyda, y empleado extensamente en diferentes reacciones de catálisis enantioselectiva, como las sustituciones o alquilaciones alílicas catalizadas por cobre¹⁷⁸ o adiciones conjugadas a cetonas de vinilaluminio conteniendo silanos^{108d} (Esquema 91).

¹⁷⁸ (a) Dabrowski, J. A.; Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4778. (b) Lee, Y.; Akiyama, K.; Gillingham, D. G.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446.



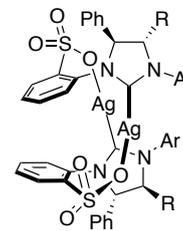
R¹ = Ph, 2-MeC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-(NO₂)C₆H₄,
2-(OMe)C₆H₄, 4-(NO₂)C₆H₄, CH₂Bn, 1-Naft, Cy
R² = H, Me

>98% conv., >98%
>98% S_N2', >98% ee



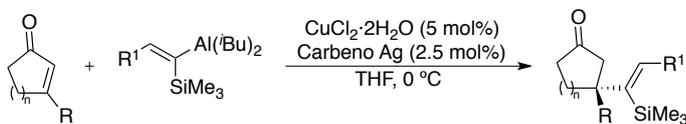
R¹ = alquil
R² = alquil, aril, CO₂R, Me₂PhSi
G = alquil, alqueniil, aril, heteroaril

>98% conv., >90%
>98% S_N2', >92:8 re



R = H, Ph

Hoveyda 2011^{108d,178}

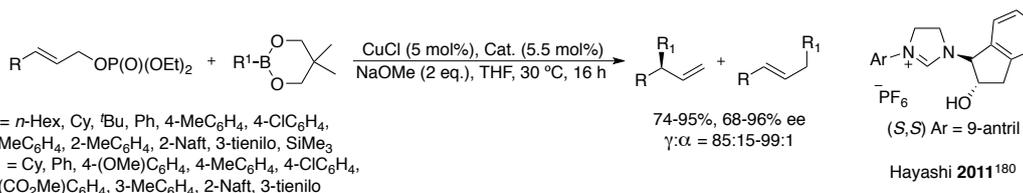


R = Me, CH₂Bn, 4-hexenilo
R¹ = *n*-Pr, *n*-Hex, (CH₂)₄O^tBu, 4-(OMe)C₆H₄
n = 1, 2

50-95%, >93:7 re

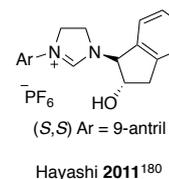
Esquema 91.

En el grupo de Hayashi desarrollaron recientemente una metodología de sustitución alílica asimétrica catalizada por cobre, empleando ligandos CNH tipo Mauduit,^{80d,80e,108a,179} sobre fosfatos alílicos con reactivos alqueniil y arilboronatos para la construcción de estereocentros terciarios y cuaternarios con elevadas regio- y enantioselectividades (Esquema 92).¹⁸⁰



R = *n*-Hex, Cy, ^tBu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
3-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-Naft, 3-tienilo, SiMe₃
R¹ = Cy, Ph, 4-(OMe)C₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
4-(CO₂Me)C₆H₄, 3-MeC₆H₄, 2-Naft, 3-tienilo

74-95%, 68-96% ee
γ:α = 85:15-99:1



(*S,S*) Ar = 9-antril

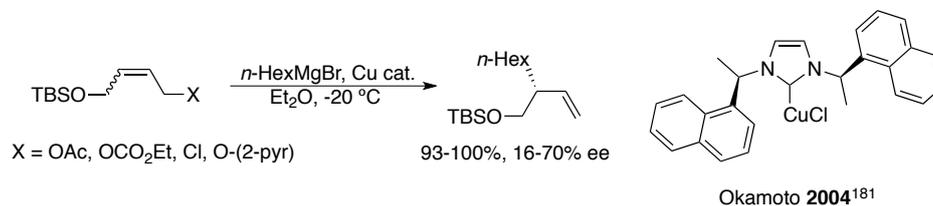
Hayashi 2011¹⁸⁰

Esquema 92.

¹⁷⁹ Kehrlí, S.; Martín, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890.

¹⁸⁰ Shintani, R.; Takatsu, K.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656.

El estudio de la alquilación alílica asimétrica empleando magnesianos se inicia con el trabajo de Okamoto¹⁸¹ y col. El mejor resultado (70% ee) en la versión asimétrica se consiguió en la adición de bromuro de hexilmagnesio a un derivado de 4-sililoxibutanol (Esquema 93).

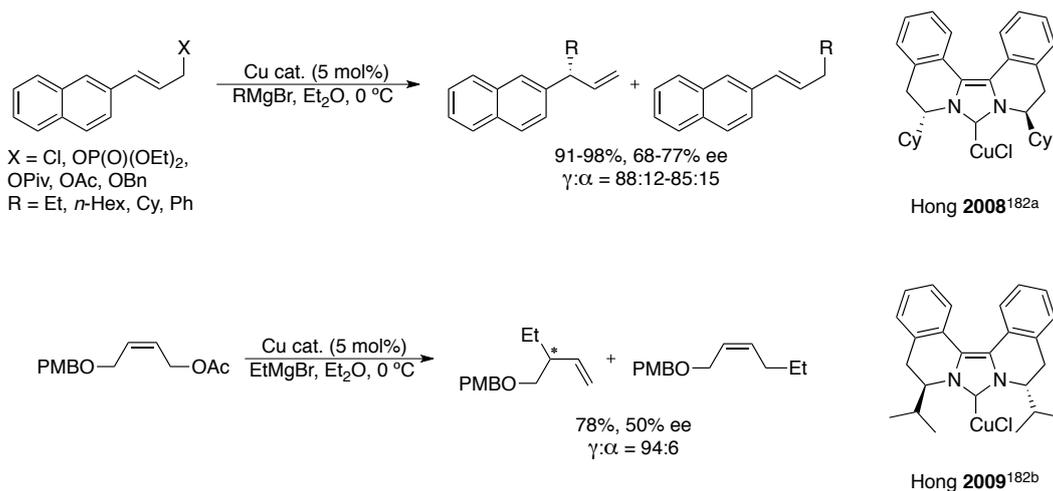


Esquema 93.

Hong¹⁸² y col. utilizaron un carbeno de cobre C₂-simétrico para las reacciones de sustitución alílica utilizando como reactivos organometálicos diferentes reactivos de Grignard (Esquema 94).

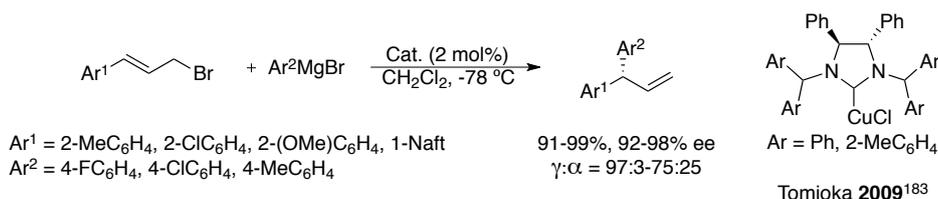
¹⁸¹ Tominaga, S.; Oi, Y.; Kato, T.; An, D. K.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5585.

¹⁸² (a) Seo, H.; Hirsch-Weil, D.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1983. (b) Hirsch Weil, D.; Snead, D. R.; Inagaki, S.; Seo, H.; Abboud, K. A.; Hong, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2475.



Esquema 94.

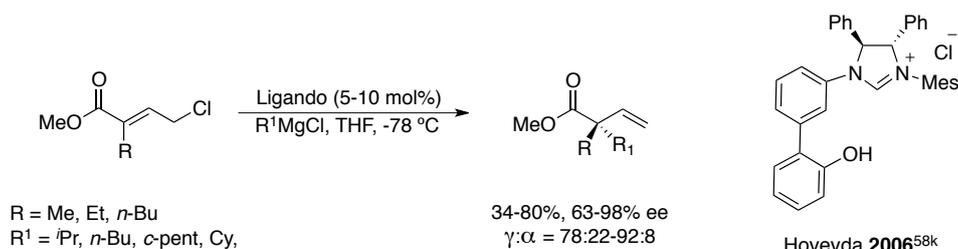
Tomioka y col.¹⁸³ desarrollaron la alquilación alílica asimétrica sobre derivados de bromuros de cinamilo con magnesianos arílicos mejorando sustancialmente en términos de regioselectividad los resultados obtenidos hasta la fecha con magnesianos aromáticos (Esquema 95).



Esquema 95.

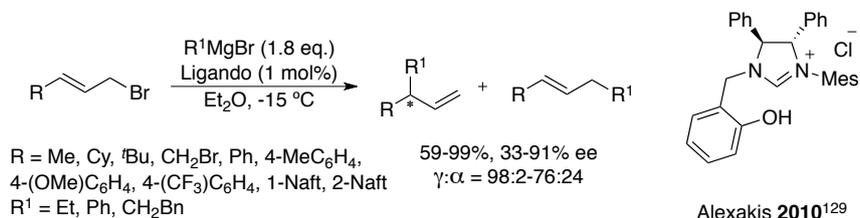
En el grupo de Hoveyda se han sintetizado una serie de sales de imidazolio que han sido las primeras empleadas como catalizadores bifuncionales en la alquilación alílica asimétrica libre de cobre.^{58k} La alquilación enantioselectiva con reactivos de Grignard de cloruros alílicos trisustituidos transcurre con excesos enantioméricos superiores al 98% y rendimientos moderados (Esquema 96).

¹⁸³ Selim, K. B.; Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8733.



Esquema 96.

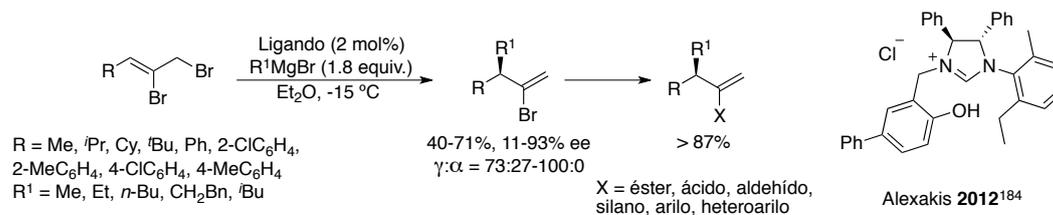
En el grupo de Alexakis se amplió la metodología para la alquilación alílica libre de cobre con reactivos de Grignard, complementaria a la alquilación alílica catalizada por cobre.^{58k} Se alcanzaron enantioselectividades del 91%, que resultaron ser independientes de la naturaleza del magnesiano empleado (Esquema 97). La formación de centros estereogénicos cuaternarios es completamente regioselectiva con buenos excesos enantioméricos (> 89%) para sustratos aromáticos.¹²⁹



Esquema 97.

En un reciente trabajo del mismo grupo, los autores emplean una serie de bromuros vinílicos en la alquilación alílica asimétrica libre de cobre usando ligandos CNH bidentados.¹⁸⁴ Los productos deseados se obtienen con buenas regio- y enantioselectividades, destacando que el sistema catalizado por cobre origina enantioselectividades inferiores. Los productos de reacción pueden ser transformados en una amplia batería de olefinas 1,1-disustituidas en un solo paso de reacción sin afectar a la enantioselectividad (Esquema 98).

¹⁸⁴ Grassi, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1568.



Esquema 98.

I.III.3.2. Reacciones de alquilación alílica asimétrica libre de cobre entre derivados alílicos y reactivos de Grignard catalizadas por nuevos carbenos *N*-heterocíclicos

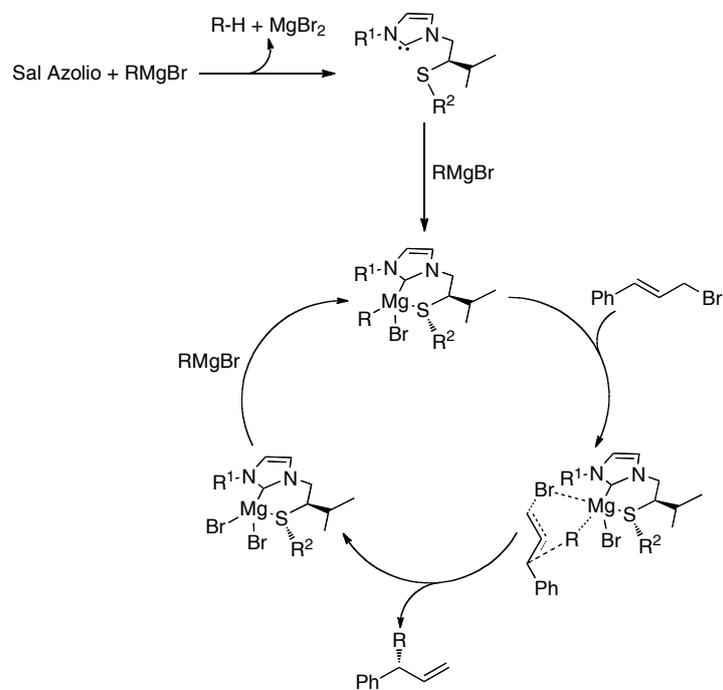
Teniendo en cuenta estos precedentes, en esta Tesis Doctoral nos propusimos el estudio de sustituciones alílicas asimétricas utilizando como ligandos carbenos *N*-heterocíclicos derivados de nuevas sales de imidazolio, imidazopiridinio, bencimidazolio y similares. Dichas sales, que describimos en anteriores capítulos, están funcionalizadas con tioéteres o con derivados de pirrolidina quirales para la inducción de quiralidad en la reacción.

La estrategia planteada inicialmente fue el tratamiento de las sales de azolio quirales con diferentes reactivos de Grignard para formar el correspondiente carbeno de magnesio, que sería el agente de transferencia de grupo alquilo o arilo a los derivados alílicos.

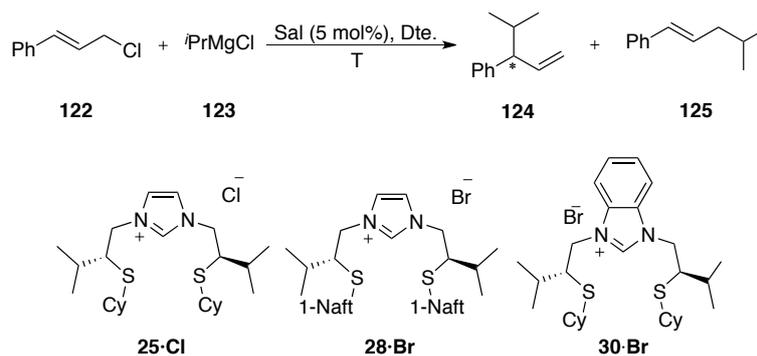
Con respecto a los reactivos de transferencia de grupo alquilo, los reactivos de Grignard presentan una serie de ventajas con respecto a los diorganocínicos, entre ellas su sencilla preparación, la amplia variedad accesible comercialmente o el gran número de grupos alquilo o arilo diferentes que pueden ser empleados. Otro aspecto a tener en cuenta de los reactivos de Grignard es su capacidad para desprotonar sales de imidazolio. Al no ser necesario preformar catalizadores de plata o cobre es posible llevar a cabo la reacción *in situ* obteniendo un intermedio carbeno *N*-heterocíclico de magnesio. Debido a la gran capacidad donadora de los CNHs, se aumenta la nucleofilia del reactivo de Grignard, adquiriendo el grupo alquilo/arilo la capacidad de poder transferirse a los sustratos de partida de la alquilación alílica asimétrica, modificando así la reactividad frente a los magnesianos aislados (Esquema 99).^{108d}

**Esquema 99.**

En el Esquema 100 se muestra un posible mecanismo para la alquilación alílica asimétrica libre de cobre. La formación del catalizador a partir de la sal ocurre por desprotonación del azolio por parte del magnesiano formando el carbeno libre, que por reacción con otra molécula de magnesiano origina el carbeno de magnesio correspondiente. El átomo de azufre debe ser capaz de estabilizar el centro metálico por coordinación, además de convertirlo en un centro estereogénico muy próximo al centro activo. Un equivalente de haluro de alilo, en este caso, reacciona con el catalizador conformando una especie de pseudosilla intermedia, liberando el producto de adición y regenerando el catalizador, que vuelve a entrar en el ciclo catalítico.

**Esquema 100**

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, comenzamos el estudio de esta reacción tomando como modelo la reacción del cloruro de cinamilo (**122**) con el cloruro de *iso*-propilmagnesio (**123**). La reacción se llevó a cabo agitando a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un tubo Shlenck bajo atmósfera inerte, una disolución (0.2-0.5 M) de la sal precursora del CNH con una carga catalítica del 5 mol%, y goteando sobre ella el reactivo de Grignard (1.5 eq.). Pasados 15 minutos se adicionó lentamente el reactivo alílico (0.25 mmol). En un primer estudio de catalizadores para dicha adición se emplearon las sales tridentadas tipo *pincer* **25·Cl**, **28·Br** y **30·Br** (Esquema 101).



Esquema 101.

Tabla 3. Ensayos con diferentes disolventes y temperaturas empleando las sales **25·Cl**, **28·Br** y **30·Br**.^a

Ent.	Dte.	Sal	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	Tolueno	25·Cl	ta	3	100	50:50	51:49
2	THF	25·Cl	ta	3	100	66:34	62:38
3	Et ₂ O	25·Cl	ta	6	100	64:36	55:45
4	THF	25·Cl	-15	23	82	83:17	65:35
5	THF	28·Br	-15	13	87	92:8	61:39
6	THF	30·Br	-15	13	45	60:40	62:38

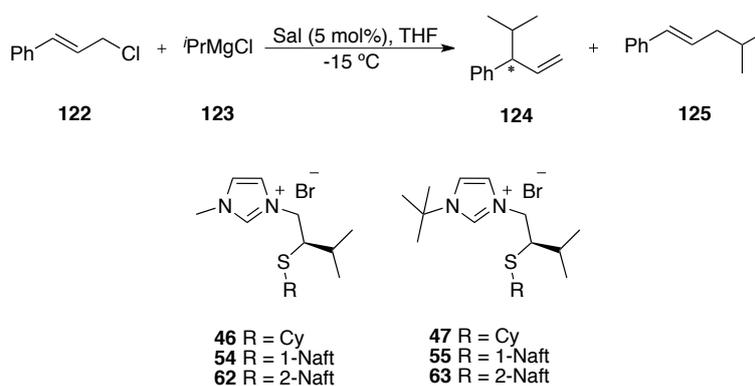
^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (R), 15.34 min. (S). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

Ensayos iniciales con la sal **25·Cl** empleando como disolvente tolueno, THF y éter a temperatura ambiente mostraron una alta reactividad en todos los casos. Por ello,

fue posible disminuir la temperatura de reacción, obteniéndose los mejores resultados de enantioselectividad y regioselectividad empleando THF como disolvente a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabla 3, entrada 4). En ensayos realizados con diferentes sales tipo *pincer* a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF se obtuvieron los resultados más satisfactorios en términos de regioselectividad con la sal **28·Br** (92:8, Tabla 3, Entrada 5), siendo también el más activo a esta temperatura. En cuanto a la enantioselectividad, la sal **25·Cl** proporcionó resultados ligeramente superiores con respecto a la sal **28·Br**, alcanzándose una re de 65:35 (Tabla 3, entrada 4). El derivado de bencimidazol **30·Br** (Tabla 3, entrada 6) es el que peores resultados proporciona tanto a nivel de regioselectividad como de enantioselectividad.

Tras los resultados obtenidos con las sales tipo *pincer* C_2 -simétricas se continuó el estudio empleando las sales de imidazolio *N*-alquil sustituidas **46**, **47**, **54**, **55**, **62** y **63**, precursoras de ligandos CHN/tioéter, que deben formar catalizadores bidentados de magnesio en los que se debe esperar un diferente comportamiento, como consecuencia de las características electrónicas y estéricas de los sustituyentes sobre el nitrógeno del anillo y sobre el átomo de azufre de la cadena lateral (Esquema 102).



Esquema 102.

Tabla 4. Ensayos con las sales de imidazolio *N*-alquil sustituidas **46**, **47**, **54**, **55**, **62** y **63**.^a

Ent.	Sal	N-R'	S-R	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	46	Me	Cy	6	96	92:8	64:36
2	54	Me	1-Naft	6	100	93:7	58:42
3	62	Me	2-Naft	6	99	94:6	60:40
4	47	^t Bu	Cy	3	2	45:55	43:57
5	55	^t Bu	1-Naft	4	20	56:44	47:53
6	63	^t Bu	2-Naft	6	20	56:44	47:53

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (R), 15.34 min. (S).

^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10799.

En general las sales **46**, **54** y **62** que tienen un grupo metilo sobre el nitrógeno del anillo presentan una reactividad similar y proporcionan elevadas regioselectividades. Se puede observar en la Tabla 4 que la sal *N*-metilada **46** proporciona la mejor enantioselectividad dentro de este grupo (64:36) (Tabla 4, entrada 1). Al pasar a un grupo más voluminoso sobre el nitrógeno (Tabla 4, entradas 4-6) como es el *terc*-butilo (sales **47**, **55** y **63**), la reactividad es bastante inferior, la regioselectividad disminuye considerablemente y sorprendentemente los excesos enantioméricos derivan hacia el enantiómero contrario al obtenido con los derivados *N*-metilados.

La familia de catalizadores que se muestran en el Esquema 103, que tienen un grupo arilo como sustituyente en el átomo de nitrógeno (**48**, **50**, **56**, **58**, **64**, **66**) o tienen un anillo aromático condensado (**71**, **72**, **126**,^{10b} **127**^{10b}) fue también estudiada en la misma reacción modelo con los resultados que se recogen en la Tabla 5.

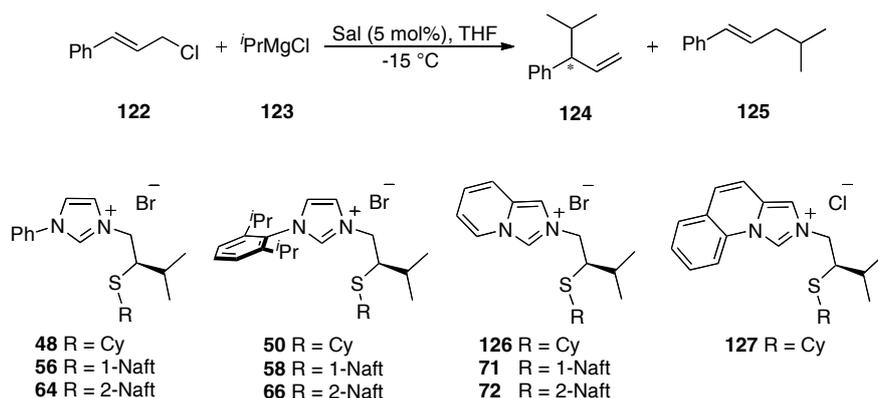


Tabla 5. Ensayos de catálisis con sales de imidazolio e imidazopiridinio **48**, **50**, **56**, **58**, **64**, **66**, **71**, **72**, **126** y **127**.^a

Ent.	Sal	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	48	4.5	12	84:16	41:59
2	56	3	27	94:6	37:63
3	64	6	25	85:15	39:61
4	50	4	76	93:7	57:43
5	58	5	94	94:6	50:50
6	66	6	97	95:5	52:48
7	126	6	75	94:6	64:36
8	71	5	97	95:5	56:44
9	72	6	98	92:8	58:42
10	127	4.5	27	56:44	62:38

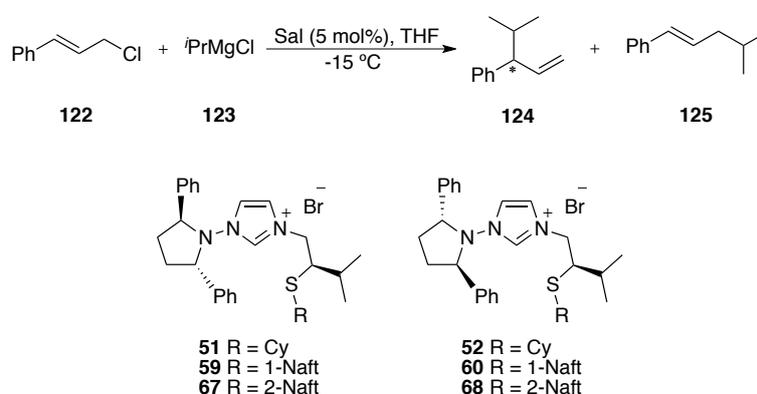
^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (R), 15.34 min. (S). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

Para los derivados sustituidos simplemente con un anillo de fenilo (**48**, **56** y **64**) la reactividad y regioselectividad son muy buenas, pero los excesos enantioméricos son bajos (Tabla 5, entradas 1-3). Al pasar a derivados arílicos impedidos sobre el átomo de nitrógeno (grupos *iso*-propilo en los grupos 2 y 6 del anillo, **50**, **58** y **66**) la reactividad baja notablemente y las enantioselectividades son las opuestas, proporcionando mayoritariamente el enantiómero (S) (Tabla 5, entradas 4-6). La sal **56** (Tabla 5, entrada

2) es la que proporciona los mejores resultados de regioselectividad y enantioselectividad en esta familia. Las sales de imidazopiridinio (**71**, **72**, **126**) originan muy buenas reactividades y regioselectividades (Tabla 5, entradas 7-9), siendo nuevamente el derivado **126** (Tabla 5, entrada 7), que presenta un grupo ciclohexilo sobre el átomo de azufre, el que proporciona la mejor enantioselectividad. La fusión de un anillo aromático extra en la estructura base de la sal **127** (Tabla 5, entrada 10) reduce drásticamente la reactividad y la regioselectividad, reproduciendo prácticamente el valor de enantioselectividad con respecto al análogo sin un anillo fusionado extra **126**.

Otra familia de sales de imidazolio que fueron estudiadas son los compuestos **51**, **52**, **59**, **60**, **67** y **68**, conteniendo grupos dialquilamino quirales, que se encuentran recogidos en el Esquema 104.



Esquema 104.

Tabla 6. Ensayos realizados con sales de imidazolio **51**, **52**, **59**, **60**, **67** y **68** que contienen fragmentos *N*-dialquilamino quirales.^a

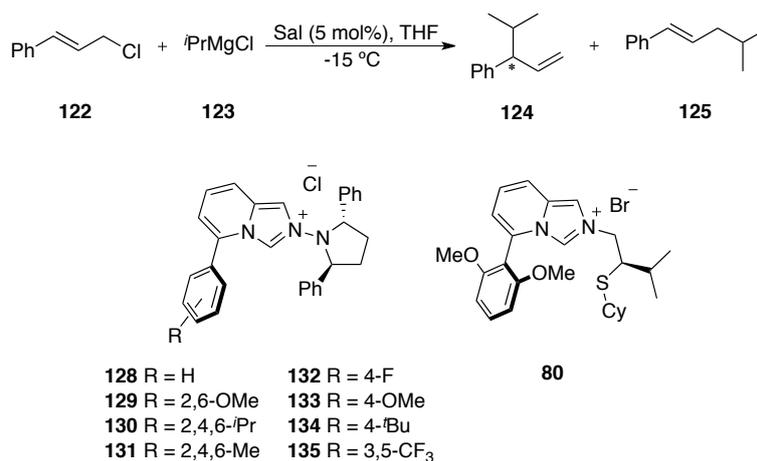
Ent.	Sal	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	51	6	39	85:15	42:58
2	59	6	84	87:13	36:64
3	67	6	45	82:18	37:63
4	52	6.5	23	81:19	51:49
5	60	6.5	54	79:21	51:49
6	68	6	28	78:22	52:48

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (*R*), 15.34 min. (*S*). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10799.

Para las sales **52**, **60** y **68**, que presentan como sustituyente de un átomo de nitrógeno del anillo un resto de (*2S,5S*)-2,5-difenilpirrolidina (Tabla 6, entradas 4-6), se observó prácticamente nula inducción. Por ello se llevaron a cabo ensayos con los diastereoisómeros que contienen la unidad de (*2R,5R*)-2,5-difenilpirrolidina para conocer la influencia de los grupos dialquilamino en la inducción de asimetría. Cuando se emplearon las sales **51**, **59** y **67** las regioselectividades fueron relativamente buenas y la reactividad destacable en el caso de la sal **59** (Tabla 6, entrada 2). Las enantioselectividades fueron superiores aunque también bajas en este caso, obteniéndose mayoritariamente el enantiómero (*R*), contrario al obtenido con **52**, **60** y **68**.

En el estudio sobre los catalizadores más efectivos para la transformación que llevamos a cabo, decidimos incluir las sales de imidazopiridinio **80** y **128-135**¹³¹, que presentan también un fragmento de difenilpirrolidina quiral de simetría *C*₂ (Esquema 105). Un elemento modular adicional en las estructuras sintetizadas lo proporciona el patrón de sustituciones sobre un resto aromático introducido en la posición 5. Los ensayos preliminares realizados con estas sales demostraron una menor reactividad del sistema, por lo que las reacciones se llevaron a cabo empleando una concentración 0.5 M en lugar de 0.2 M.



Esquema 105.

Tabla 7. Ensayos de catálisis con las sales de imidazopiridinio **128-135**, **80**.^a

Ent.	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	128	20	8	46:54	55:45
2	129	23	66	71:29	76:24
3	130	20	8	58:42	72:28
4	131	20	6	13:87	53:47
5	132	20	24	42:58	48:52
6	133	20	21	50:50	49:51
7	134	20	27	63:37	67:33
8	135	20	24	38:62	50:50
9	80	22	14	21:79	49:51

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (R), 15.34 min. (S). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

Como se deduce de los resultados recogidos en la Tabla 7, la reactividad del sistema cuando se emplean estas sales es bastante inferior a la de los previamente estudiados, y la regioselectividad no es muy buena en la mayoría de los casos.

Los resultados obtenidos con la sal **128**, que no presenta sustituyentes en el grupo fenilo, son deficientes en cuanto a reactividad, regio- y enantioselectividad (Tabla 7, entrada 1).

Al pasar a la sal **129** (Tabla 7, entrada 2), que presenta dos grupos metoxi- poco coordinantes y no muy voluminosos en las posiciones *orto* del anillo aromático, aumenta notablemente la reactividad, la regioselectividad es moderada, y se obtiene el mejor valor de relación enantiomérica para esta reacción.

En el caso de la sal 2,4,6-trisustituida **130** (Tabla 7, entrada 3), que presenta en *orto* grupos *iso*-propilos con mayor impedimento estérico, la reactividad baja notablemente, pero se obtiene un exceso enantiomérico del mismo orden que el obtenido para **129**. Empleando la sal **131**, también 2,4,6-trisustituida pero con grupos metilo, de menor tamaño, la reactividad y la enantioselectividad son muy bajas, y la regioselectividad tiende al producto lineal (Tabla 7, entrada 4).

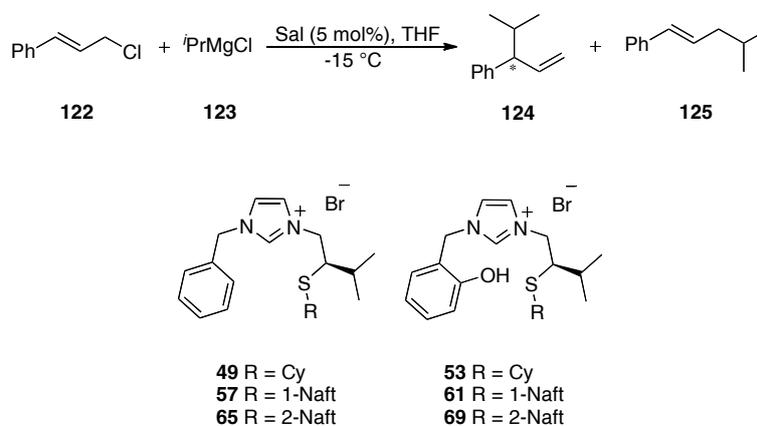
Las sales **132-134** (Tabla 7, entradas 5-7) con grupos fenilos *para*-sustituídos presentan una actividad similar entre sí, con bajos niveles de regioselectividad, y enantioselectividades bajas, siendo la más elevada la obtenida empleando la sal **134** que presenta un grupo *terc*-butilo en la posición 4 del anillo (Tabla 7, entrada 7).

Cuando se emplea la sal **135** con grupos trifluorometilos en las posiciones 3 y 5 se obtiene nula enantioselectividad, con una pobre regioselectividad y baja reactividad (Tabla 7, entrada 8).

A efectos comparativos se analizó el comportamiento de la sal **80**, que presenta sobre el nitrógeno del anillo de imidazol un resto que contiene un tioéter quiral en lugar del grupo dialquilamino quiral. Cuando se comparan los resultados con los de la sal **129**, de estructura relacionada, se observa que la sustitución del grupo dialquilamino por el tioéter conlleva un notable descenso de la reactividad, una regioselectividad totalmente opuesta y una enantioselectividad prácticamente nula (Tabla 7, entradas 1 y 9).

Otra familia de sales de imidazolio ensayadas presenta una cadena alquílica con un tioéter quiral en uno de los nitrógenos del anillo y un grupo bencilo sobre el otro. En uno de los dos grupos de catalizadores se ha introducido un grupo hidroxilo adicional en

la posición 2 del anillo de fenilo, con objeto de analizar la influencia de la presencia de este grupo en la reactividad y en la enantioselectividad del proceso catalítico (Esquema 106).



Esquema 106.

Tabla 8. Ensayos empleando las sales de imidazolio *N*-bencilsustituidas **49**, **53**, **57**, **61**, **65** y **69**.^a

Ent.	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	49	5	68	92:8	61:39
2	57	5.5	86	90:10	56:44
3	65	6	98	93:7	58:42
4	53	3	100	79:21	55:45
5	61	3	82	80:20	53:47
6	69	3	80	86:14	51:49

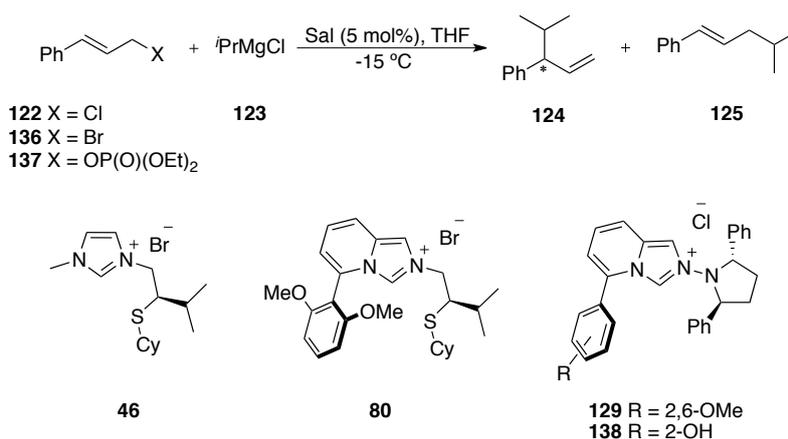
^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.
^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (*R*), 15.34 min. (*S*). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

Como se puede observar en la Tabla 8, los catalizadores obtenidos a partir de estas sales *N*-benciladas presentan una alta actividad, especialmente aquellos que contienen en su estructura el grupo hidroxilo (**53**, **61**, **69**) (Tabla 8, entradas 4-6). Los catalizadores derivados de las sales **49**, **57** y **65** que no contienen grupo OH, proporcionan una muy buena regioselectividad en esta reacción (Tabla 8, entradas 1-3), mientras que la

proporcionada por las sales **53**, **61** y **69** es sólo moderada (Tabla 8, entradas 4-6). En general la enantioselectividad obtenida empleando este grupo de sales no fue elevada, alcanzando valores máximos de 61:39 de re con la sal **49** (Tabla 8, entrada 1).

Influencia de la naturaleza del grupo saliente

Una variable importante en la reacción de alquilación alílica asimétrica es la naturaleza del grupo saliente del sustrato de partida. Empleando las cuatro sales que se muestran en Esquema 107 (**46**, **80**, **129**, **138**¹³¹) como ejemplos representativos, se ha llevado a cabo un estudio preliminar empleando sustratos con diferentes grupos salientes.



Esquema 107.

Tabla 9. Ensayos de catálisis estudiando el efecto del grupo saliente.^a

Ent.	G.S.	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	Cl	46	6	96	92:8	64:36
2	Br	46	4.5	98	82:18	65:35
3	OP(O)(OEt) ₂	46	5.5	100	27:73	54:46
4	Cl	80	22	14	21:79	49:51
5	OP(O)(OEt) ₂	80	5	83	11:89	44:56
6	Cl	129	23	66	71:29	76:24
7	Br	129	15	100	31:69	50:50
8	OP(O)(OEt) ₂	129	23	81	70:30	81:19
9	OP(O)(OEt) ₂	138	20	59	77:23	69:31

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (R), 15.34 min. (S). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

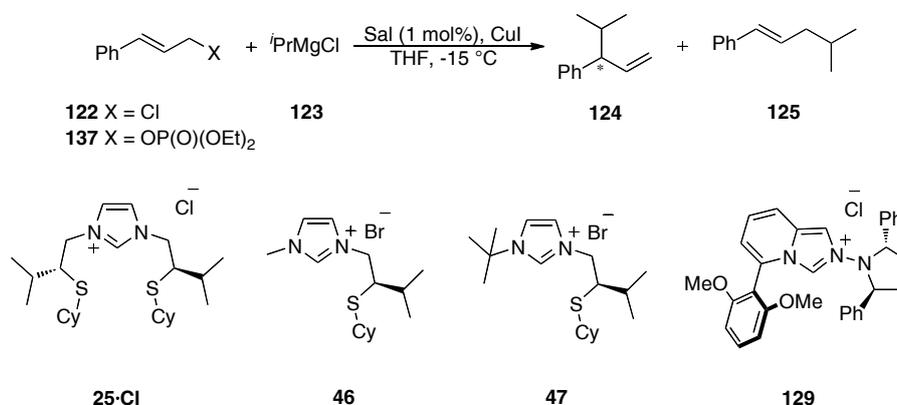
En la Tabla 9 podemos observar que los mejores grupos salientes son los haluros cuando se emplea la sal de imidazolio **46** con un grupo tioéter como sustituyente en la cadena lateral, siendo un poco más reactivo y enantioselectivo el bromuro pero más regioselectivo el cloruro (Tabla 9, entradas 1 y 2).

En el caso de la sal de imidazopiridinio **80** con un sustituyente en la posición 5 del anillo, la regioselectividad fue baja para ambos tipos de grupos salientes, y la reactividad notablemente inferior para el cloruro (Tabla 9, entradas 4 y 5).

Sin embargo, cuando se empleó la sal de imidazopiridinio **129** que presenta como sustituyente de uno de los nitrógenos del anillo un grupo dialquilamino quiral, el mejor grupo saliente es el grupo fosfato (Tabla 9, entrada 8). La reactividad es alta, y la enantioselectividad la mayor de las observadas con esta familia, si bien la regioselectividad es moderada. El bromuro es, en este caso, el más reactivo de entre los halógenos, pero origina nula enantioselectividad y muy baja regioselectividad (Tabla 9, entrada 7). Un resultado similar se obtiene con la sal **138** de estructura relacionada (Tabla 9, entrada 9)

Se han llevado a cabo experimentos adicionales para observar el efecto de la adición de CuI al 1% al sistema modelo (Esquema 108). Los numerosos ejemplos que se

encuentran en la bibliografía para la alquilación alílica asimétrica, como se indicó anteriormente, emplean una sal de cobre, lo que proporciona en términos generales, una mayor reactividad y mejores excesos enantioméricos.



Esquema 108.

Tabla 10. Ensayos para el estudio del efecto de la adición de sales de cobre.^a

Ent.	G.S.	Sal	t (min)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	Cl	25-Cl	15	100	40:60	48:52
2	Cl	46	<30	100	58:42	55:45
3	Cl	47	15	100	45:55	50:50
4	OP(O)(OEt) ₂	129	5	100	47:53	50:50

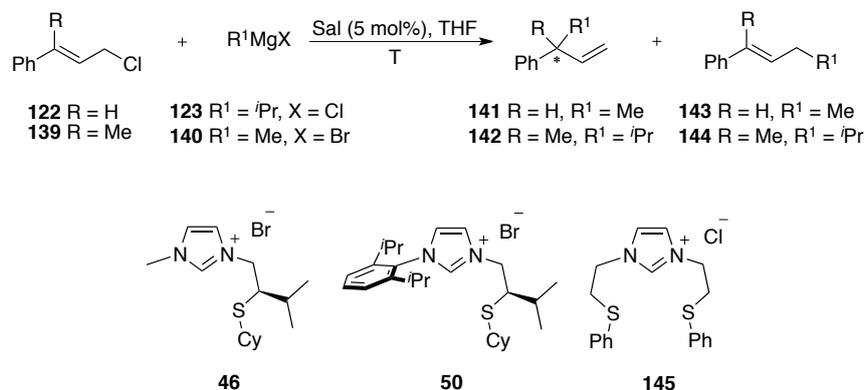
^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110 100-20-190-20-10 15psi); Tr: 15.07 min. (R), 15.34 min. (S). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanesi, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

Se puede observar que en todos los casos la adición de CuI conlleva una alta reactividad, incluso para una carga catalítica de 1 mol%. Sin embargo, los valores de regioselectividad y enantioselectividad son bastante inferiores a los obtenidos en el caso de los ensayos análogos sin este aditivo.

Por otra parte, también se ensayó la extensión de la reacción a otros sustratos en los que se pretendía analizar la influencia del volumen del sustituyente del reactivo de Grignard, así como la posibilidad de crear centros estereogénicos cuaternarios partiendo

de alquenos trisustituídos (Esquema 109). En la Tabla 11 se resumen los resultados obtenidos en estos ensayos empleando las sales **46**, **50** y **145**.



Esquema 109.

Tabla 11. Estudio de la reacción empleando sustratos más sustituidos y diferentes magnesianos.^a

Ent.	R	R ¹	Sal	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2 ¹ :S _N 2) ^b	re ^b
1	H	Me	46	-15	4.5	95	1:99	58:42
2	H	Me	50	-15	5.5	100	1:99	56:44
3	H	Me	145	ta	6	100	0:100	50:50
4	Me	ⁱ Pr	46	ta	1.5	90	25:75	51:49
5	Me	ⁱ Pr	145	ta	1	100	23:77	50:50

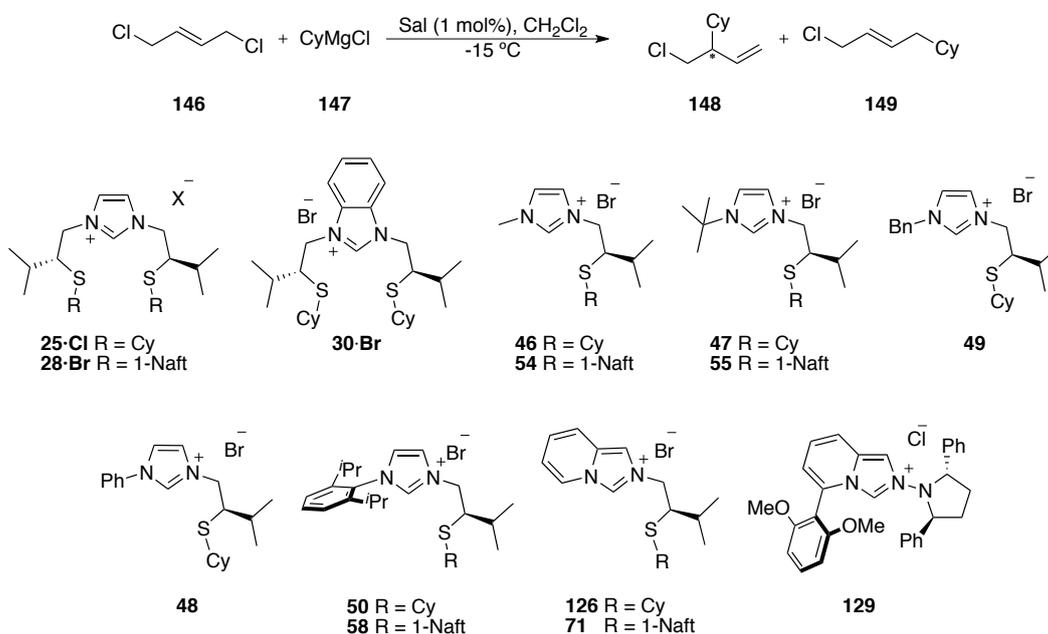
^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex-110-60-10-80-1-190-20-5 45cm/s).

En la adición de cloruro de metilmagnesio al derivado de cinamilo **122**, la reactividad fue elevada, la regioselectividad fue prácticamente total hacia los productos S_N2 lineales y las relaciones enantioméricas fueron bajas para los productos ramificados (Tabla 11, entradas 1-3). En los ensayos encaminados a la generación de centros estereogénicos cuaternarios por adición de cloruro de *iso*-propilmagnesio a la olefina trisustituída **139**, la reactividad fue buena, aunque las regioselectividades fueron bastantes desfavorables, y los productos de la reacción fueron prácticamente racémicos (Tabla 11, entradas 4 y 5).

Estudio de la reacción sobre 1,4-dihalobutenos

La alquilación alílica asimétrica de magnesianos en 1,4-dihalobutenos,¹⁶⁶ de cuya versión catalítica en ausencia de cobre no hay precedentes en la bibliografía, también se estudió, empleando para ello diferentes sales precursoras de CNHs y condiciones de reacción. La reacción se llevó a cabo agitando en Shlenck y bajo atmósfera inerte una disolución (0.2 M) de la sal empleada (1 mol%), sobre la que se goteó el reactivo de Grignard, cloruro de ciclohexilmagnesio (**147**) (1.5 eq.). Pasados 15 minutos se adicionó lentamente el (*E*)-1,4-diclorobut-2-eno (**146**) (0.25 mmol). Se estudiaron para esta reacción diferentes sales de imidazolio e imidazopiridinio con diferentes características estéricas y electrónicas (Esquema 110). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 12.



Esquema 110.

Tabla 12. Ensayos empleando diferentes sales quirales y (*E*)-1,4-diclorobut-2-eno como sustrato.^a

Ent.	Sal	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (R:S) ^c
1	25·Cl	3	100	100:0	64:36
2	28·Br	21	100	100:0	57:43
3	30·Br	21	99	100:0	56:44
4	46	8	91	100:0	48:52
5	54	20	97	92:8	48:52
6	47	23	54	100:0	58:42
7	55	23	51	100:0	54:46
8	49	20	95	95:5	50:50
9	48	20	94	90:10	57:43
10	50	4	100	100:0	58:42
11	58	4	100	100:0	52:48
12	126	4	95	92:8	48:52
13	71	21	28	100:0	49:51
14	129	2	100	100:0	57:43

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.25 mmol empleando 1.5 eq. de reactivo de Grignard.

^bDeterminada por CG HP 6890 Series (beta-dex 85-120-1-190-20-10 15psi) Tr: 29.65 (S), 30.16 (R). ^cLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Falciola, C. A.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2619.

Como se puede observar en la Tabla 12, la regioselectividad es en general total o muy elevada hacia el producto ramificado, las reactividades son de moderadas a muy buenas, pero en todos los casos las enantioselectividades son muy bajas o casi nulas.

Dentro de la familia de las sales de tipo *pincer* **25·Cl**, **28·Br**, **30·Br** (Tabla 12, entradas 1-3), para las que la actividad es elevada, se obtuvo el mejor resultado en términos de enantioselectividad empleando **25·Cl** (Tabla 12, entrada 1), que presenta grupos ciclohexilo sobre los átomos de azufre. Tanto la sustitución del ciclohexilo por el grupo naftilo como el empleo de la sal **30·Br** originó una disminución notable de la reactividad.

Empleando sales de imidazolio *N*-alquil sustituidas **46**, **47**, **49**, **54**, y **55** (Tabla 12, entradas 4-8), las *N*-metil y *N*-bencil sustituidas (Tabla 12, entradas 4, 5 y 8) originaron altas reactividades pero enantioselectividades prácticamente nulas. En las

N-metil sustituidas también se observó el efecto negativo de la presencia del grupo naftilo sobre el azufre en la reactividad, que se manifestó nuevamente en tiempos de reacción más largos. Se obtuvo una enantioselectividad moderada con la sal **47** que presenta un grupo *tert*-butilo sobre el átomo de nitrógeno y un ciclohexilo sobre el azufre, aunque la actividad es de las más bajas de la serie (Tabla 12, entrada 6).

Con respecto a las sales de imidazolio *N*-aril sustituidas **48**, **50**, **58** (Tabla 12, entradas 9-11) las más activas son las *o,o'*-disustituidas (**50** y **58**), si bien la enantioselectividad fue muy baja en todos los casos.

Para las sales de imidazopiridinio **71**, **126** y **129** (Tabla 12, entradas 12-14), de estructura relacionada con las anteriores, se observó nuevamente una disminución de la enantioselectividad en el derivado sustituido en el átomo de azufre con el grupo 1-naftilo **126** (Tabla 12, entrada 12).

Por último, la sal de imidazopiridinio **129**, que presenta un sustituyente aromático en la posición 5 y un grupo dialquilamino quiral sobre el nitrógeno del anillo de imidazol, resultó ser la más activa, si bien la enantioselectividad fue también muy baja en este caso (Tabla 12, entrada 14).

En resumen, podemos concluir que se han diseñado y sintetizado un gran número de catalizadores activos en la alquilación alílica asimétrica, con gran diversidad estructural en lo referente a sus propiedades estéricas y/o electrónicas. Para la reacción de magnesianos de *iso*-propilo con derivados de cinamilo se ha alcanzado una buena reactividad y una regioselectividad excelente, superiores a los valores descritos en la bibliografía, si bien la enantioselectividad es muy baja o moderada en algún caso. Para el caso de diclorobutenos, tanto reactividad como regioselectividad son excelentes, ya que con una carga catalítica tan baja como 1 mol% finaliza en muchos casos la reacción en muy pocas horas con regioselectividades totales hacia el producto S_N2' . En ambos casos se están desarrollando en la actualidad modificaciones sobre las sales empleadas que permitan dar el salto cuantitativo hacia buenos niveles de enantioselección.

I.III.4. Carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

I.III.4.1. Introducción

Aunque en la mayoría de los casos se asocia la quiralidad, como propiedad que poseen ciertas moléculas de poder existir en dos formas distintas como imágenes especulares no superponibles, con la presencia de centros estereogénicos, no todas las moléculas quirales tienen centros estereogénicos, ni todas las moléculas con centros estereogénicos son quirales. Se puede definir una molécula quiral como aquella molécula rígida en la que ninguno de sus conformeros posee centro de inversión, plano de reflexión o eje de simetría alternante.

En el caso de moléculas flexibles como el bifenilo, existe rotación libre en torno al enlace C-C, lo que genera distintas conformaciones posibles. En los bifenilos sustituidos no siempre se mantiene esta libertad de giro. Así, cuando hay sustituyentes voluminosos en las posiciones *orto*, la rotación en torno al enlace biarílico queda impedida, predominando dos isómeros conformacionales, que al no poder interconvertirse, constituyen un par de enantiómeros, lo que determina que estas moléculas sean quirales. Para que exista quiralidad cada anillo aromático del bifenilo no puede estar simétricamente sustituido (Figura 48).

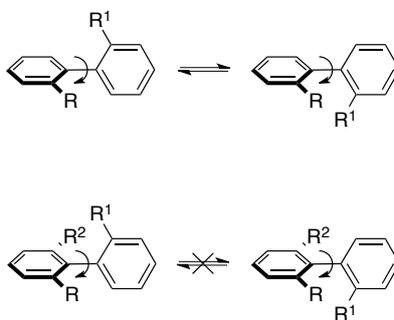


Figura 48. Quiralidad en bifenilos.

Este tipo de isomería se denomina *atropoisomería* y el tipo de quiralidad se denomina *axial*,¹⁸⁵ y en este caso el elemento estereogénico es un *eje*. Este tipo de quiralidad fue descrita por primera vez por van't Hoff,¹⁸⁶ que desarrolló los fundamentos de la esteoquímica. El primer compuesto con quiralidad axial que se preparó en forma enantiomérica pura fue el ácido 6,6'-dinitro-[1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxílico¹⁸⁷ que se muestra en la Figura 49.

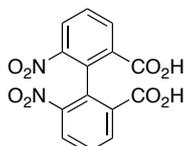


Figura 49. Primer compuesto con quiralidad axial preparado enantioméricamente puro.

Existe una gran cantidad de compuestos con estructura de biarilo/naftilo quirales de gran interés, bien porque presentan actividad biológica¹⁸⁸ o por ser ampliamente utilizados como organocatalizadores y/o ligandos en catálisis asimétrica. En el primer grupo destacaremos la Esteganacina y la Michellamina B (Figura 50). La Esteganacina es un compuesto natural que muestra una significativa actividad antitumoral en vivo.¹⁸⁹ Las Michellaminas A, B y C son compuestos naturales derivados alcaloideos de la naftilisoquinolina, que difieren entre sí en la configuración de los ejes axiales, es decir, son atropoisómeros. Se ha demostrado que presentan actividad contra el VIH. El más importante por su abundancia y potente actividad es la Michellamina B.¹⁹⁰

¹⁸⁵ Eliel, E.; Wilen, S.; Mander, L.; *Stereochemistry of Organic Compounds*; J. Wiley & Sons: New York, **1994**.

¹⁸⁶ (a) Van't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445.

¹⁸⁷ Christie, G.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, 614.

¹⁸⁸ Baudoin, O.; Gueritte, F. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2003**, 29 (Part J), 355.

¹⁸⁹ Robin, J.P.; Gringore, O.; Brown, E. *Tetrahedron* **1980**, 21, 2709.

¹⁹⁰ Boyd, M.; Hallock, Y.; Cardellina, J.; Manfredi, K.; Blunt, J.; McMahon, J.; Buckheit, R.; Bringmann, G.; Schäffer, M.; Cragg, G.; Thomas, D.; Jato, J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1740.

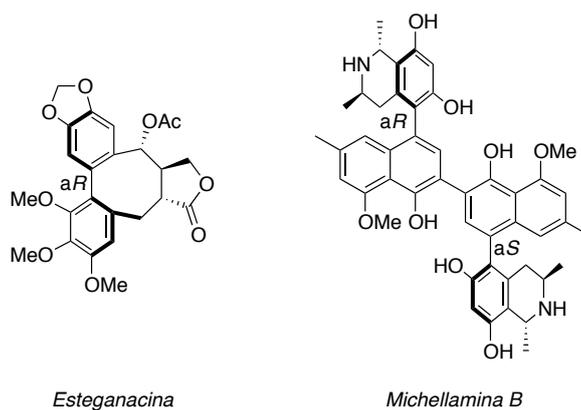


Figura 50. Estructuras de la *Esteganacina* y de la *Michellamina B*.

En la bibliografía se encuentran descritos numerosos ejemplos del uso de biarilos/naftilos enantioméricamente puros como organocatalizadores y/o ligandos en catálisis asimétrica. Entre los más usados se encuentran los derivados de estructuras de binaftilo.

En el campo de la catálisis metálica cabe destacar los ligandos derivados del 1,1'-binaftaleno 2,2'-disustituido,¹⁹¹ como son el BINAP, el BINOL o el BINAM. Por otra parte, en el QUINAP,¹⁹² derivado de la 1-naftalen-1'-isoquinolina (Figura 51), uno de los naftilos ha sido sustituido por un anillo de isoquinolina, por lo que al contener un átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 ofrece una posición de coordinación dentro del sistema biarílico.

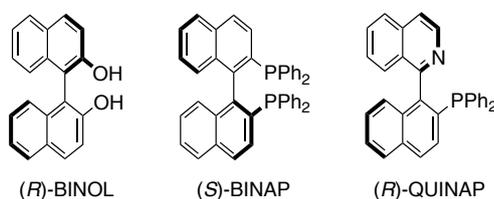
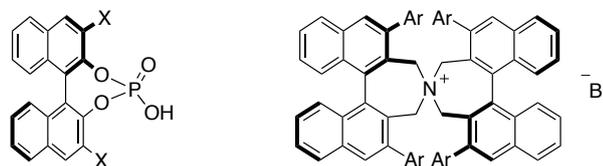


Figura 51. Estructura del (*R*)-BINOL, (*S*)-BINAP y (*R*)-QUINAP.

¹⁹¹ Artículos de revisión: (a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 269. (b) Brunel, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857. (c) Unni, A.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1336.

¹⁹² (a) Valk, J.; Claridge, T.; Brown, J.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2597. (b) Valk, J.; Whitlock, G.; Gavin, A.; Layzell, T.; Brown, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2593.

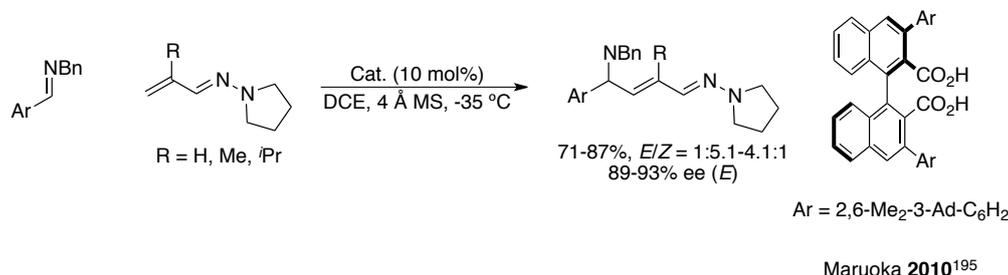
En el campo de la organocatálisis, los compuestos con estructura de binaftilo quirales también ocupan un lugar de importancia. Entre los organocatalizadores más empleados de estas familias cabe destacar los derivados de ácidos fosfóricos¹⁹³ y las sales de amonio cuaternario desarrolladas por Maruoka¹⁹⁴ (Figura 52).



X = 4-(NO₂)C₆H₄, [4-(2-Naft)]C₆H₄,
[4-(1-Naft)]C₆H₄, 2-Naft, SiPh₃

Figura 52. Organocatalizadores derivados de ácidos fosfóricos y sales de amonio cuaternario.

Como ejemplos del uso de compuestos con quiralidad axial como organocatalizadores que han proporcionado muy buenos resultados en síntesis asimétrica, se pueden mencionar la alquencilación organocatalítica enantioselectiva de iminas con aza-enaminas, usando un diácido carboxílico con quiralidad axial como organocatalizador (Esquema 111),¹⁹⁵ o la reacción aldólica de Mukaiyama de aldehídos con sililenoléteres de cetonas organocatalizada por una *N*-trifiltiliofosforamida derivada del BINOL (Esquema 112).¹⁹⁶



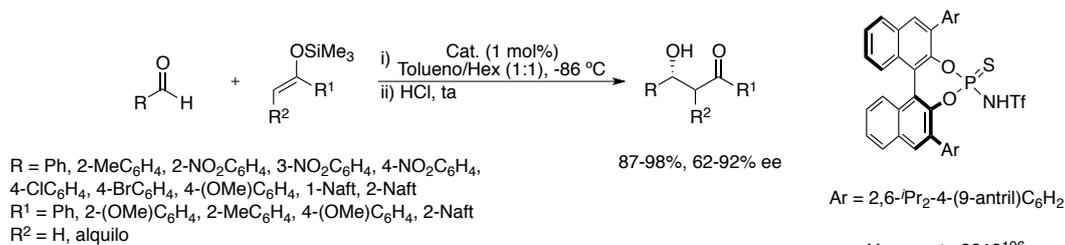
Esquema 111. Alquencilación organocatalítica de iminas con aza-enaminas.

¹⁹³ Artículo de revisión: Connon, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909, y referencias allí citadas.

¹⁹⁴ (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. (b) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139.

¹⁹⁵ Hashimoto, T.; Kimura, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6844.

¹⁹⁶ Cheon, H.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2476.



Esquema 112. Adición aldólica de Mukaiyama de aldehídos con sililenoléteres de cetona.

I.III.4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado

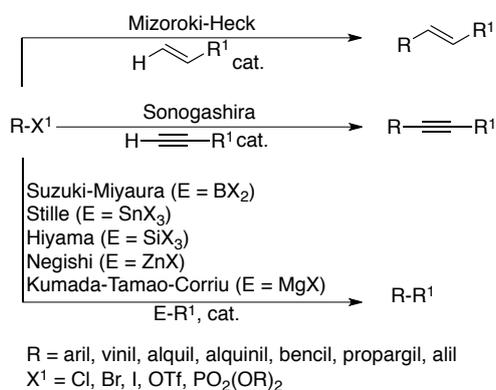
Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono son uno de los procesos más importantes en química sintética, ya que constituyen con frecuencia las etapas claves en la construcción de moléculas más complejas a partir de sustancias de partida sencillas. En los últimos años se han desarrollado una gran variedad de reacciones para la formación de enlaces carbono-carbono entre moléculas con átomos de carbono de hibridación sp³. Sin embargo, hasta el descubrimiento y desarrollo de reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales en los años 70, las metodologías generales conocidas para la formación de enlaces carbono-carbono entre sustratos insaturados, como vinil, aril, y alquénil derivados, no eran simples. En general, la formación de enlaces carbono-carbono entre especies con átomos de carbono sp y/o sp² era dificultosa y tediosa. Sin embargo, en los últimos 25 años se han desarrollado una gran variedad de metodologías para llevar a cabo este tipo de procesos, y las reacciones de acoplamiento cruzado han emergido como una de las herramientas más usadas y poderosas en química sintética.¹⁹⁷

A pesar de su aparente simplicidad y elevada importancia, su aplicación sintética fue muy limitada hasta el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Durante el último cuarto del siglo veinte, la catálisis mediada por paladio emergió como una poderosa herramienta para la formación de enlaces carbono-carbono (Esquema 113).^{197,198} Numerosos trabajos y revisiones bibliográficas documentan el incremento de la frecuencia con la que las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio son utilizadas en numerosas disciplinas de la química, desde la síntesis orgánica

¹⁹⁷ (a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**. (b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 2 (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004** Segunda edición.

¹⁹⁸ Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, U.K., **2000**.

hasta la ciencia de materiales. El hecho de que su uso esté tan extendido se debe a la tolerancia de estas reacciones a una gran variedad de grupos funcionales, lo cual permite su empleo en la síntesis de moléculas altamente complejas.¹⁹⁹



Esquema 113. Nombres y reactivos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Hoy en día, las familias de reacciones que constituyen un acoplamiento cruzado catalizadas por paladio para la formación de un nuevo enlace carbono-carbono se encuentran entre las metodologías más usadas en síntesis orgánica. Estos acoplamientos pueden llevarse a cabo con una gran variedad de sustratos, incluyendo, entre otros, alquenos (reacción de Heck),^{88c,200} organoboranos (reacción de Suzuki),^{197a,201} organoestannanos (reacción de Stille),²⁰² etc.

Para la mayoría de las reacciones clásicas de química organometálica se requiere una vacante de coordinación en el complejo metálico. Por lo tanto, en la mayor parte de las reacciones catalizadas por metales de transición se proponen como intermedios complejos metálicos insaturados. Muchos de los acoplamientos cruzados catalizados por paladio se

¹⁹⁹ Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, New York, **1996**.

²⁰⁰ Artículos de revisión: (a) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Cibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) Crisp, G.T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427.

²⁰¹ Artículos y libros de revisión: (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (b) Miyaura, N. *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 6 (Ed: L. S. Liebeskind), JAI, London, **199**. (c) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 26. (d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

²⁰² Artículos de revisión: (a) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1. (b) Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508.

desarrollan a través de complejos de haluros de arilo-paladio(II) plano cuadrado. En la Figura 53 se describe un ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos organometálicos con haluros, que presenta tres etapas claves: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora. Aunque cada paso implica procesos complicados que incluyen intercambio de ligandos, no hay duda de la formación de estos intermedios, que han sido caracterizados bien por aislamiento o por análisis espectroscópicos.^{203,204} Está generalmente aceptado que la gran mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio pueden ser racionalizadas en términos de este ciclo catalítico.

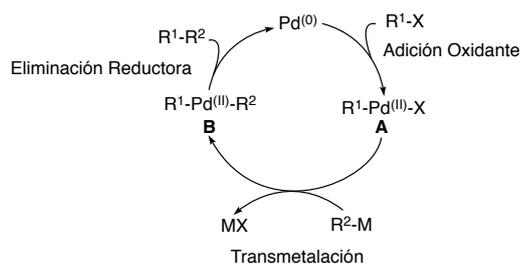


Figura 53. Ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado.

La adición oxidante²⁰⁵ de un haluro de 1-alqueno, 1-alquino, alilo, bencilo o arilo a un complejo insaturado de paladio(0) conduce al complejo estable *trans*- σ -paladio(II) A. En este paso hay una completa retención de la configuración para haluros de alqueno, y una inversión de la configuración para haluros alílicos o bencilícos.

La adición oxidante es a menudo el paso determinante de la velocidad en este ciclo catalítico. La reactividad relativa disminuye en el orden $I < OTf < Br \ll Cl$. En general, los haluros de 1-alqueno y arilo activados con grupos atractores de electrones son más

²⁰³ Revisiones de mecanismos de reacciones de acoplamiento cruzado: (a) Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic: New York, **1978**. (b) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic: New York, **1985**. (c) Hartley, F. R.; Patay, S. *The Chemistry of Metal-Carbon Bond*; Wiley: New York, **1985**; Vol. 3. (d) McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*; Cambridge University Press: Cambridge, **1991**. (e) Tamao, K. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, G. Eds.; Pergamon: New York, **1991**; Vol. 3. (f) Hegedus, L. S. *Organometallics in Organic Synthesis*; Schlosser, M.; Ed.; Wiley: New York, **1994**.

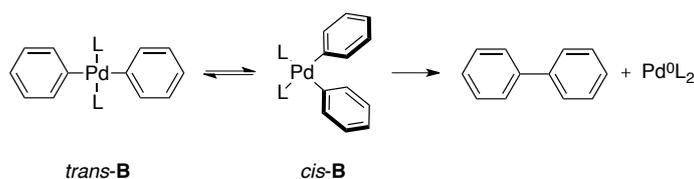
²⁰⁴ Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.

²⁰⁵ Stille, J.; Lau, K. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434.

reactivos en la etapa de adición oxidante que los que poseen grupos donadores de electrones.

Se puede usar una amplia gama de catalizadores de paladio(0) o precursores de éstos para las reacciones de acoplamiento cruzado. En general, los complejos de paladio que contienen menos de cuatro ligandos fosfina o fosfinas voluminosas son altamente reactivos en la adición oxidante, ya que están más disponibles para la formación de especies de paladio insaturadas.²⁰⁶

La eliminación reductora de los fragmentos orgánicos a partir del complejo **B** regenera el complejo de paladio(0).^{207,208} La reacción se da directamente a partir del complejo *cis*-**B**, previa correspondiente isomerización del complejo *trans*-**B** (Esquema 114). La reactividad en esta etapa depende de la naturaleza de los restos alquílicos o arílicos presentes en el complejo **B**. Así, la velocidad relativa observada para la misma es diaril- > alquil/aril- > dipropil- > dietil- > dimetil-paladio(II), lo que sugiere una participación del orbital π del grupo arilo durante la formación del enlace (Esquema 114).²⁰⁹ Por otro lado, los complejos de paladio(II) *cis*-dialquenil y *cis*-diaril, que son los intermedios en la mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado, eliminan directamente los fragmentos orgánicos a partir del complejo tetracoordinado.



Esquema 114. Eliminación reductora de un complejo diarilpaladio(II).

En el mecanismo de acoplamiento cruzado catalizado por paladio las etapas de adición oxidante y eliminación reductora son procesos fundamentalmente comunes para todos los compuestos organometálicos. Sin embargo, el paso de transmetalación es menos

²⁰⁶ Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

²⁰⁷ Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.

²⁰⁸ Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry-Fundamental Concepts and Applications*; Wiley: New York, **1986**.

²⁰⁹ Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773.

conocido, y su mecanismo es altamente dependiente de la naturaleza del reactivo organometálico y de las condiciones de reacción.

I.III.4.3. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

En 1979 el trabajo pionero de Miyaura, Yamada y Suzuki²¹⁰ abrió el campo para lo que hoy en día se considera una de las transformaciones más importantes y útiles para la construcción de enlaces carbono-carbono en la química orgánica moderna. Aunque el trabajo original describía las reacciones de acoplamiento de alquénil boronatos con bromuros de alquénilo, las contribuciones de un gran número de grupos de investigación durante los últimos veinticinco años^{201,211} ha permitido una amplia extensión del proceso, que ha conducido a la que ahora se denomina como la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. El reconocimiento de la importancia de este proceso se ha puesto de manifiesto en la concesión del Premio Nobel en Química en el año 2010 al Prof. Suzuki, compartido con el Prof. Heck y el Prof. Negishi, galardón otorgado a todos ellos “*for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis*”.

Entre los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio, la reacción de Suzuki entre un haluro/triflato de vinilo o arilo con un compuesto orgánico de boro proporciona una metodología poderosa y general para la formación de enlaces carbono-carbono. La preferencia por la reacción de acoplamiento de Suzuki sobre otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio no es accidental. La disponibilidad de los reactivos, así como las condiciones suaves de reacción contribuyen a su enorme versatilidad. El acoplamiento de Suzuki ofrece varias ventajas adicionales, tales como la baja sensibilidad a la presencia de agua, la tolerancia a sustratos con una amplia variedad de grupos funcionales, y su general regio- y estereoselectividad. Adicionalmente, los subproductos inorgánicos generados en la reacción son fáciles de eliminar y no presentan toxicidad. Todo ello hace que el uso del acoplamiento de Suzuki no se encuentre limitado a la escala de laboratorio, siendo factible su empleo en procesos a escala industrial. De

²¹⁰ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

²¹¹ (a) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11. (b) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633; d) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, *15*, 2419.

hecho, ha sido utilizado para la síntesis comercial de compuestos tales como el *Losartan* (Figura 54), un fármaco antihipertensivo desarrollado por la empresa Merck.²¹²

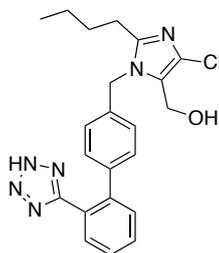


Figura 54. Estructura del fármaco *Losartan*.

El mecanismo general para una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki implica la secuencia constituida por adición oxidante, transmetalación y por último eliminación reductora. La principal diferencia entre el ciclo catalítico de acoplamiento cruzado de un organoborano (Figura 55) y el ciclo catalítico general descrito anteriormente (Figura 53), reside en el desplazamiento del anión haluro del complejo R-Pd-X para dar un intermedio alcóxido de paladio(II) más reactivo (R-Pd-OR) o un hidróxido de paladio(II) (R-Pd-OH), dependiendo de la base usada. Por un lado, los compuestos orgánicos de boro son altamente electrófilos, mientras que los sustituyentes orgánicos unidos al átomo de boro se comportan como nucleófilos débiles. La coordinación de una base cargada negativamente al átomo de boro ha sido considerada como un método eficiente para incrementar su nucleofilia, permitiendo la transferencia del grupo orgánico sobre el boro a un centro positivo adyacente (reacción de migración-1,2).²¹³ De este modo las reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos orgánicos de boro, que presentan la transmetalación como etapa clave, se desarrollan sin problemas cuando estos sustratos son activados por la acción de bases adecuadas. Esta metodología ha demostrado ser una técnica bastante general para un amplio rango de reacciones selectivas de formación de enlaces carbono-carbono.

²¹² Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org Chem.* **1994**, *59*, 8151.

²¹³ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83.

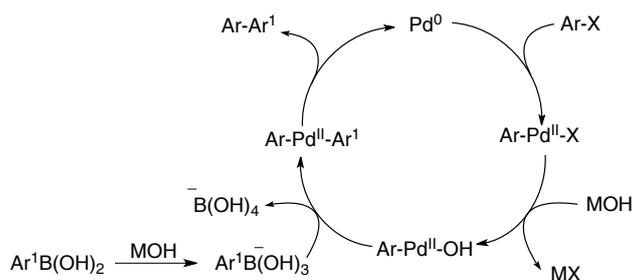


Figura 55. Ciclo catalítico para la reacción de Suzuki entre haluros de arilo y compuestos orgánicos de boro empleando hidróxidos o carbonatos metálicos como base.

La mayoría de la información disponible sobre el papel que juega la base en la etapa de transmetalación ha sido resumida por Miyaura.²¹⁴ Las dos principales vías que han sido propuestas para explicar el efecto de la base se muestran en la Figura 56. Por una parte, la base puede reaccionar con el ácido borónico para formar un organoborato (camino a), o también, puede desplazar al haluro de la esfera de coordinación del complejo de paladio para formar una especie (oxo)complejo de paladio(II) (camino b). Adicionalmente, se ha demostrado experimentalmente que no se requiere una base para que se dé la reacción de transmetalación entre el (oxo)complejo de paladio(II) y el ácido borónico.²¹⁵

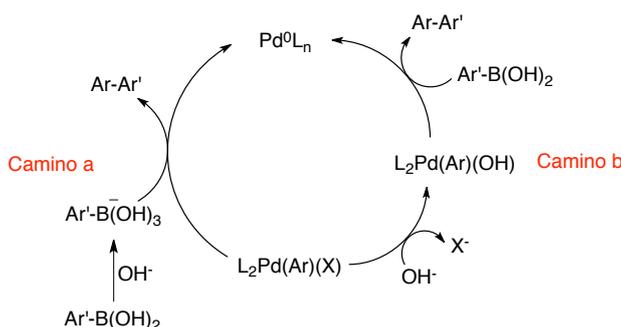


Figura 56. Transmetalación de un compuesto orgánico de boro asistida por base.

Los fluoruros también han demostrado ser útiles como bases para esta etapa. Puesto que la función de la base es la transformación del ácido borónico en un anión boronato, en este caso la especie activa para la transmetalación es una sal de fluoroborato

²¹⁴ Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54.

²¹⁵ Miyaura N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972.

(Esquema 115). Adicionalmente, la relativa baja basicidad y pobre nucleofilia del ión fluoruro, y la debilidad del enlace paladio-flúor, hacen que estas sales sean bastante efectivas para realizar acoplamientos cruzados catalizados por paladio bajo condiciones no básicas en una gran variedad de disolventes. Por otra parte, es posible emplear sustratos con grupos sensibles sin necesidad de usar grupos protectores.²¹⁶



Esquema 115. Formación de un ión fluoroborato.

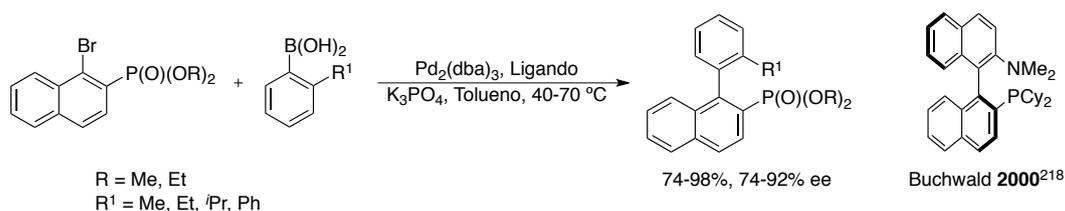
La restricción del giro en torno al enlace arilo-arilo en los biarilos puede crear un fenómeno de *atropoisomería*. Para que esto ocurra ambos anillos no pueden estar sustituidos simétricamente. En general, para obtener biarilos quirales configuracionalmente estables son necesarios al menos tres sustituyentes *orto*.¹⁸⁵

En la actualidad existe un enorme interés en la búsqueda de nuevos métodos que permitan controlar de manera eficiente la atroposelectividad en acoplamientos de biarilos. En este contexto, la versión asimétrica del acoplamiento de Suzuki de haluros de arilo o triflatos de arilo con ácidos aril borónicos o derivados aparece como una de las metodologías más prometedoras para la síntesis de biarilos impedidos configuracionalmente estables de forma enantioenriquecida.

El mecanismo comentado anteriormente para la reacción de Suzuki resulta demasiado simple y poco adecuado para explicar la reacción con sustratos impedidos, por lo que en la Figura 57 se presenta una propuesta mecanística más completa. Las etapas clave para una reacción de acoplamiento eficiente son la transmetalación y la eliminación reductora. Una rápida eliminación reductora, que compite con la hidrólisis y/o la protodesboronación, es crucial para que se dé la reacción. Por otro lado, los intermedios de paladio(II) generados, tanto en la adición oxidante como en la transmetalación, pueden tener isomería *cis-trans*. Esto puede constituir un problema, ya que para que se dé la eliminación reductora de los fragmentos arílicos éstos deben estar en disposición *cis*. A su vez, el intermedio de transmetalación está en equilibrio con los intermedios generados en la

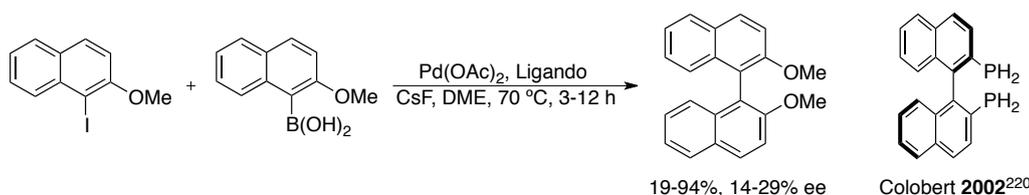
²¹⁶ Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.

En el mismo año Buchwald y col. describieron una metodología para la síntesis de biarilos funcionalizados con altas enantioselectividades,²¹⁸ empleando como ligandos mixtos fosfino-aminas incluídas en un sistema de binaftaleno quiral. El uso de sustituyentes alquílicos en la fosfina hace que ésta sea electrónicamente rica. Los mejores resultados se consiguieron acoplando ácidos fenilborónicos sustituidos en la posición *orto* con restos alquílicos o aromáticos con 1-halonaftalenos sustituidos con grupos fosfonatos en la posición 2 (Esquema 117). Más recientemente, los mismos autores han extendido la metodología a nuevos sustratos, han conseguido aislar el intermedio de la reacción de adición oxidante, y han llevado a cabo un estudio teórico y mecanístico del transcurso de la reacción.²¹⁹



Esquema 117. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Buchwald y col.

En el año 2002 Colobert y col. describieron el acoplamiento del 1-yodo-2-metoxinaftaleno con el ácido 2-metoxi-1-naftilborónico, usando acetato de paladio(II) como fuente de paladio y (*R*)-BINAP como ligando quiral.²²⁰ Aunque los excesos enantioméricos fueron relativamente bajos (14-29 %), es de destacar que es el primer caso descrito del acoplamiento enantioselectivo de estos dos sustratos en el que la enantioselectividad de la reacción depende de la relación fosfina/paladio (Esquema 118).



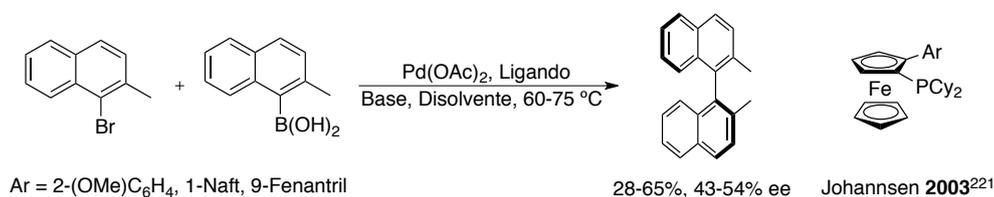
Esquema 118. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Colobert y col.

²¹⁸ Yin, J.; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.

²¹⁹ Shen, X.; Jones, G.; Watson, D.; Bhayana, B.; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.

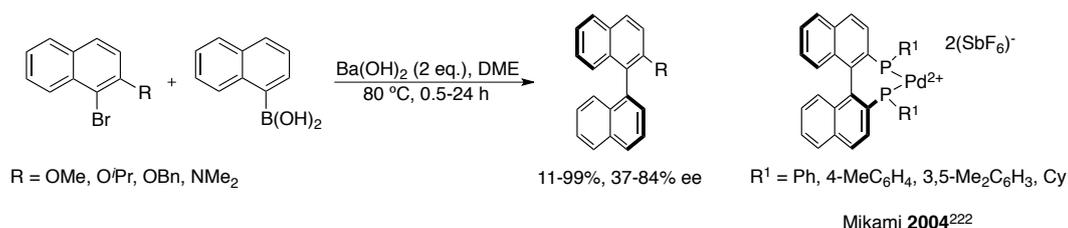
²²⁰ Castanet, A.; Colobert, F.; Broutin, P.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659.

En 2003 Johannsen y col. describieron la síntesis de varios ligandos fosfina derivados de ferroceno que se emplearon en el acoplamiento de cloro arilos con ácidos fenil borónicos sustituidos. Estos mismos ligandos fueron ensayados en el acoplamiento enantioselectivo del 1-bromo-2-metilnaftaleno y el ácido 2-metil-1-naftilborónico (Esquema 119).²²¹



Esquema 119. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Johannsen y col.

En 2004 Mikami y col. describieron el empleo de varios catalizadores quirales basados en complejos catiónicos de paladio con ligandos derivados de 2,2'-difosfina-1,1'-binaftalenos diferentemente sustituidos. Los correspondientes productos de acoplamiento se obtuvieron en tiempos de reacción cortos con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (Esquema 120).²²²



Esquema 120. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Mikami y col.

En el año 2006 Espinet y col. publicaron los resultados obtenidos para la síntesis de 2,2'-dinaftalenos disustituidos estéricamente impedidos, empleando como ligando quiral el fosfinoamino ferroceno usado por Cammidge. En este trabajo se demuestra que la purificación de los correspondientes ácidos borónicos mediante una filtración sobre gel de sílice, para eliminar las trazas de ácido clorhídrico proveniente de la preparación de éstos ácidos, aumenta la reactividad del sistema catalítico, pudiendo usarse bromonaftalenos

²²¹ Jensen, J.; Johannsen, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3025.

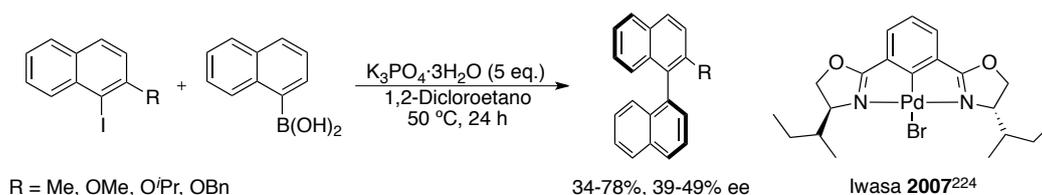
²²² Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082.

sustituídos en lugar de los correspondientes yodonaftalenos.²²³ Esta metodología permite llevar a cabo las reacciones de acoplamiento a escala de multigramo, sin verse afectadas la enantioselectividad ni la reactividad (Esquema 121).



Esquema 121. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Espinet y col.

En 2007 Iwasa y colaboradores describieron el empleo de complejos de bis(oxazolinil)paladio(II) para acoplamientos de 1-yodonaftalenos sustituidos con ácidos 1-naftilborónicos (Esquema 122), con buenos rendimientos y moderadas enantioselectividades, con la ventaja de poder recuperar el catalizador. En este trabajo se propone que el mecanismo del ciclo catalítico del acoplamiento se da a través de intermedios de Pd(II) y Pd(IV).²²⁴



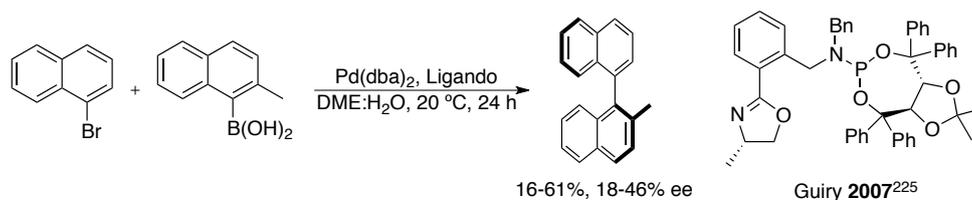
Esquema 122. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Iwasa y col.

En 2007 Guiry y col. describieron la síntesis de una nueva familia de ligandos modulables basados en fosforamidito-oxazolina, potencialmente útiles en catálisis asimétrica.²²⁵ Estos ligandos fueron usados en la reacción entre el ácido 2-metil-1-naftilborónico y el 1-bromonaftaleno, obteniendo rendimientos aceptables y excesos enantioméricos entre 18 y 46 % (Esquema 123).

²²³ Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346.

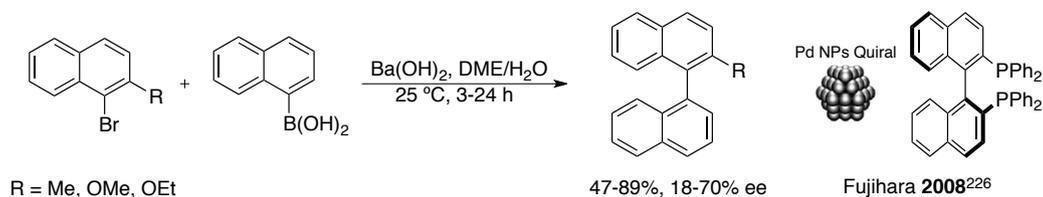
²²⁴ Takemoto, T.; Iwasa, S.; Hamada, H.; Shibatomi, K.; Kameyama, M.; Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3397.

²²⁵ Bronger, R.; Guiry, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1094.



Esquema 123. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Guiry y col.

En el año 2008 Fujihara y col. describieron la síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con mono y bisfosfinas enantioméricamente puras. Aunque los diámetros de estas partículas son similares (1.2-1.7 nm), presentan actividades catalíticas y enantioselectividades muy diferentes en la reacción asimétrica de Suzuki entre haluros de arilo y ácidos aril borónicos.²²⁶ Los mejores resultados para el acoplamiento entre el ácido 1-naftilborónico y 1-bromonaftalenos sustituidos se obtuvieron con las nanopartículas derivadas del (*S*)-BINAP (Esquema 124).

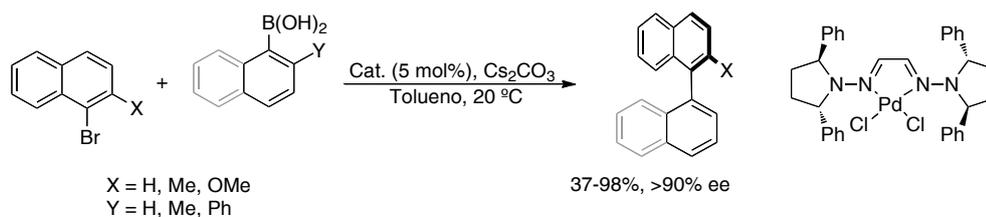


Esquema 124. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Fujihara y col.

En ese mismo año 2008, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para la síntesis de binaftilos quirales funcionalizados utilizando como ligando una bishidrazona quiral C_2 -simétrica derivada del glicoxal (Esquema 125)²²⁷. Se obtuvieron en condiciones suaves de reacción binaftilos con buenos rendimientos y, por primera vez para esta reacción, elevados excesos enantioméricos (de hasta 99% ee).

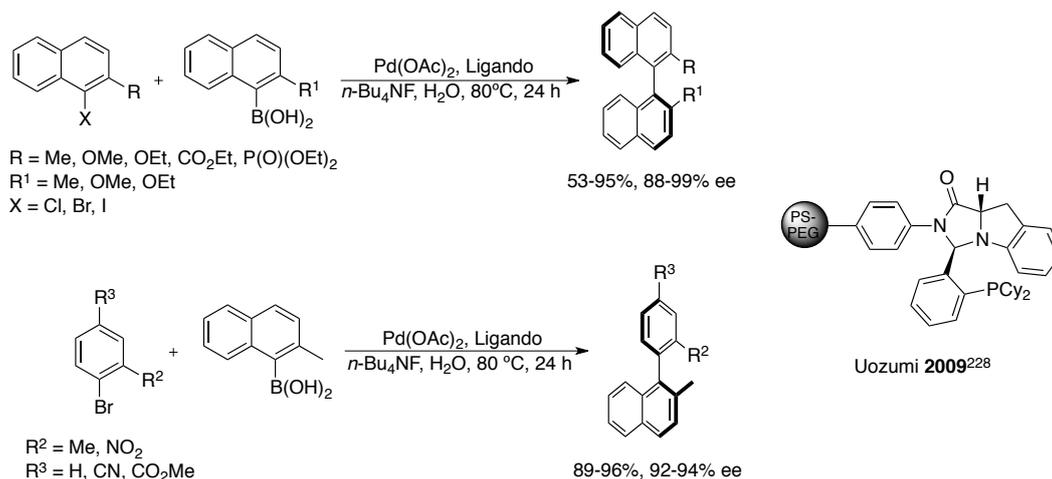
²²⁶ Sawai, K.; Tatumi, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6917.

²²⁷ Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.



Esquema 125.

En el año 2009 Uozumi y col. publicaron la síntesis de biarilos mediante un acoplamiento asimétrico de Suzuki, usando como ligando una imidazoindol fosfina quiral anclada a una resina ambifílica. La reacción se llevó a cabo en agua como disolvente, y el catalizador pudo ser regenerado. Los resultados obtenidos tanto en reactividad como en selectividad se encuentran entre los mejores hasta la fecha (Esquema 126). La extracción de los productos de la resina debe realizarse con CO_2 supercrítico, lo que se presenta como un inconveniente de esta metodología.²²⁸



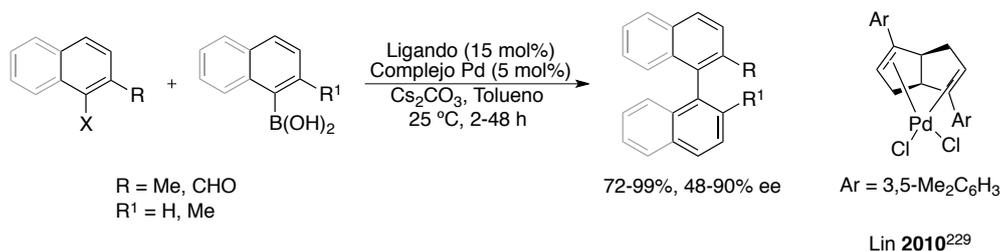
Esquema 126. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Uozumi y col.

Otra aportación significativa a la versión catalítica asimétrica de la reacción de Suzuki la han realizado Lin y col.,²²⁹ que han descrito por primera vez el uso de un dieno quiral como ligando en dicha reacción. En este trabajo se emplea un 5 mol% del complejo

²²⁸ Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.

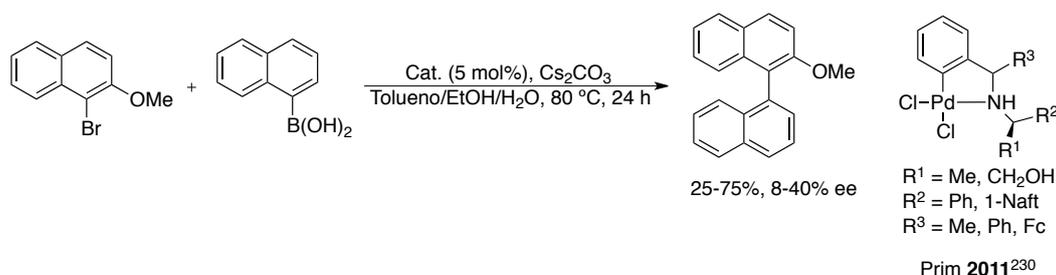
²²⁹ Zhang, S.; Wang, Z.; Xu, M.; Lin, G. *Org. Lett.* **2010**, *23*, 5546.

dieno-paladio, siendo necesario usar un 15 mol% del ligando libre para mantener buenos niveles de enantioselectividad y reactividad (Esquema 127).



Esquema 127. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Lin y col.

Prim y colaboradores han desarrollado la síntesis de un ligando *N,N*-bidentado basado en una piridilmetilamina π -deficiente.²³⁰ El uso de los complejos de paladio en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura alcanza un exceso enantiomérico del 40% para la obtención de binaftilos quirales (Esquema 128).



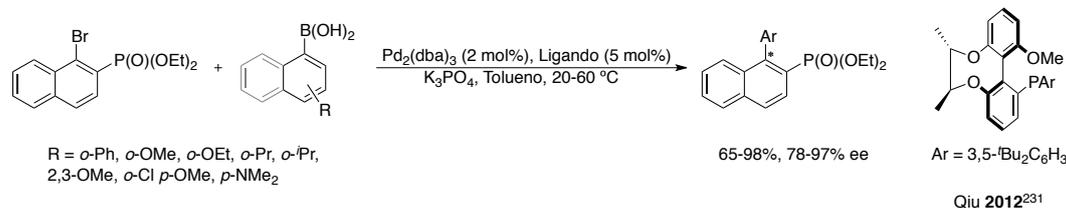
Esquema 128. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Prim y col.

Este mismo año 2012, Qiu y colaboradores han desarrollado una nueva familia de ligandos monofosfina atropoisoméricas sintetizadas a partir de la desimetrización asimétrica de tetrahidroxibifenilos.²³¹ Estos nuevos ligandos fueron empleados con éxito

²³⁰ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Giner-Planas, J.; Viñas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074.

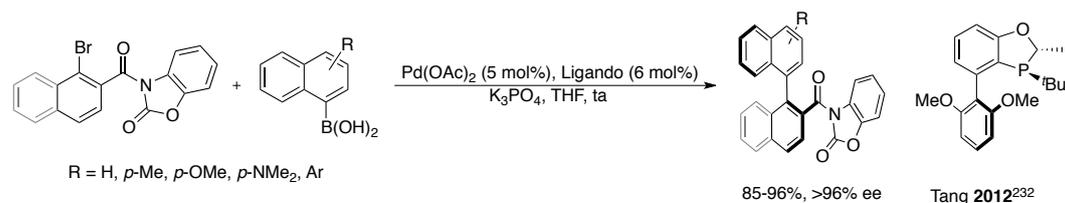
²³¹ Wang, S.; Li, J.; Miao, T.; Wu, W.; Li, Q.; Zhuang, Y.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1966.

en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 129).



Esquema 129. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Qiu y col.

Tang y col., en un artículo muy reciente, han desarrollado un nuevo y eficiente ligando quiral monofosforado en el acoplamiento asimétrico de Suzuki-Miyaura²³² para la construcción de una serie de compuestos biarílicos con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (ee >96%) (Esquema 130). El empleo de fragmentos carbonil benzoxazolidinona en los bromuros de partida permite una fácil derivatización para posteriores aplicaciones sintéticas.



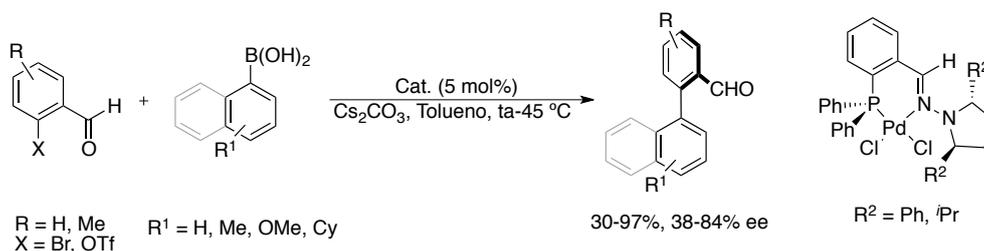
Esquema 130. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Tang y col.

Muy recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis y aplicaciones de unos nuevos catalizadores de paladio con ligandos quirales heterobidentados P/N con estructura de fosfinohidrazona.²³³ Estos ligandos han sido empleados en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura asimétrico para la obtención de biarilos funcionalizados con grupos aldehído con buenos rendimientos y

²³² Tang, W.; Patel, N. D.; Xu, G.; Xu, X.; Savoie, J.; Ma, S.; Hao, M.-H.; Keshipeddy, S.; Capacci, A. G.; Wei, X.; Zhang, Y.; Gao, J. J.; Li, W.; Rodríguez, S.; Lu, B. Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258.

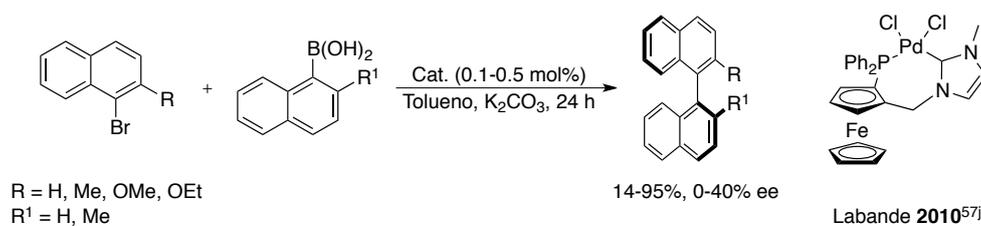
²³³ Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

enantioselectividades (Esquema 131), siendo éste un sistema complementario al de bishidrazonas C_2 -simétricas comentado anteriormente (Esquema 125).



Esquema 131.

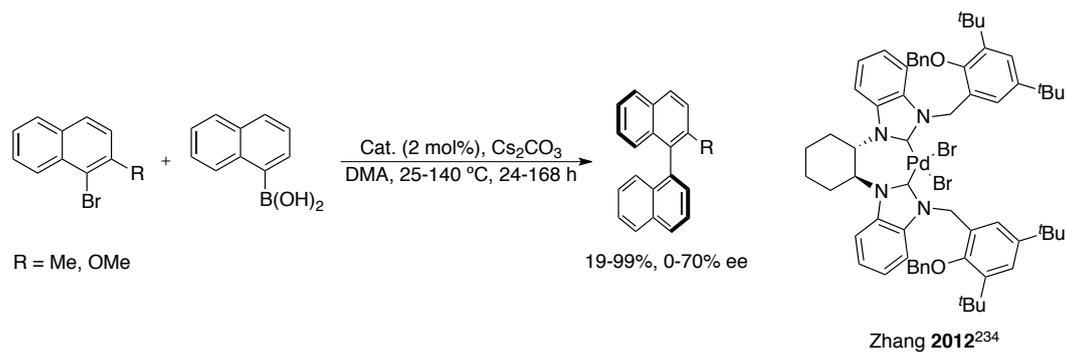
En cuanto al empleo de carbenos N -heterocíclicos en la reacción de Suzuki-Miyaura catalítica asimétrica, cabe reseñar el trabajo de Labande y colaboradores,^{57j} que emplearon por primera vez CNHs quirales en reacciones entre bromuros de arilo y ácidos borónicos, si bien los excesos enantioméricos fueron bajos (Esquema 132).



Esquema 132. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Labande y col.

En el grupo de Zhang se ha demostrado recientemente que un dicarbeno N -heterocíclico de paladio basado en un ciclohexano quiral es un catalizador efectivo para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre bromuros de naftilo y ácidos naftilborónicos (Esquema 133).²³⁴ Se alcanzan buenos rendimientos elevando bastante la temperatura de reacción, y con respecto a la enantioselectividad se alcanza un 70% ee en un único ejemplo a 25 °C tras 168 horas.

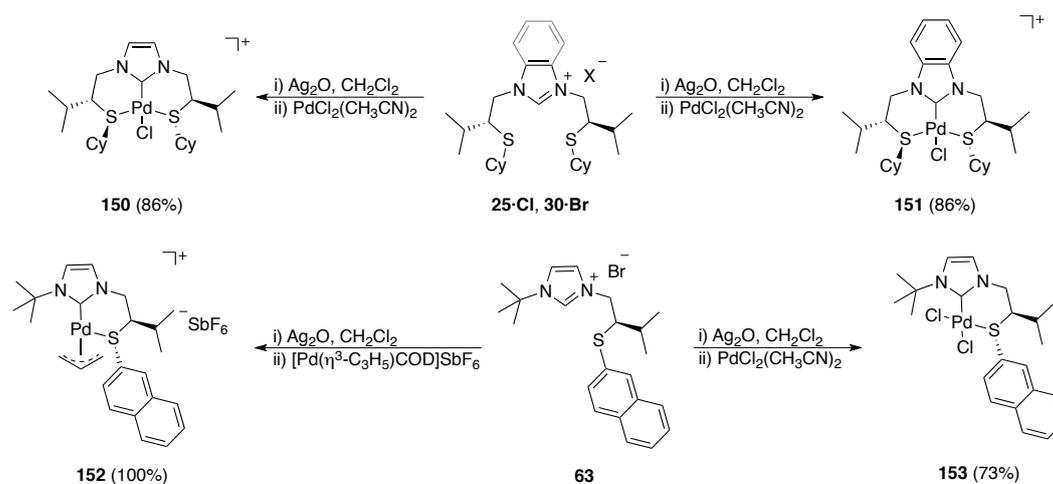
²³⁴ Shigeng, G.; Tang, J.; Zhang, D.; Wang, Q.; Chen, Z.; Weng, L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 223.



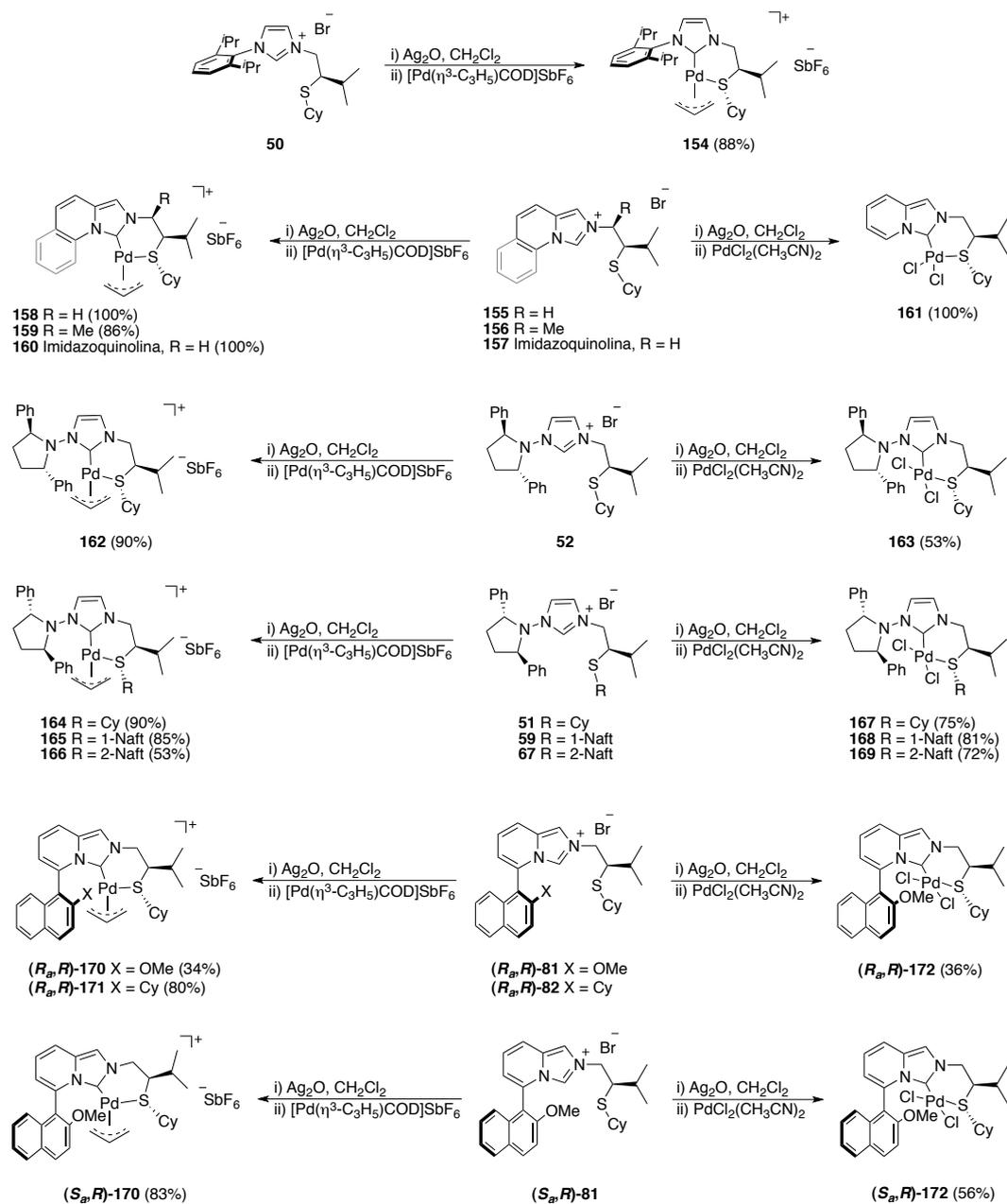
Esquema 133. Reacción de Suzuki asimétrica descrita por Zhang y col.

I.III.4.4. Reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva catalizada por carbenos de paladio *N*-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales

Con base a los precedentes encontrados en la bibliografía, en esta Tesis Doctoral decidimos llevar a cabo el estudio de la aplicabilidad de ligandos carbeno *N*-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales en la versión asimétrica de la reacción de Suzuki-Miyaura. Para ello se han sintetizado diferentes carbenos de paladio con diversos motivos estructurales, como se muestra en el Esquema 134.



Esquema 134.



Esquema 134 (cont.).

Se obtuvieron cristales del complejo **(S_a,R_b)-170**, adecuados para el análisis por difracción de rayos X de monocristal (Figura 58), mediante difusión lenta de hexano en

una disolución del complejo en diclorometano a temperatura ambiente. Este complejo presenta una geometría plano-cuadrada, adoptando una conformación tipo bote con una distancia de enlace C(1)-Pd de 2.090 Å. Cabe destacar que, con respecto a la influencia *trans* de los ligandos, la distancia de enlace Pd(1)-C(30), 2.154 Å, *trans* al carbeno, es más corta que la distancia de enlace Pd(1)-C(32) 2.167 Å, correspondiente al átomo de carbono en *trans* al azufre. Este resultado sugiere que el azufre es mejor ligando de lo que en principio cabría esperar. Otro dato interesante en la estructura de rayos-X es el ángulo diedro que conforman los átomos N(1)-C(7)-C(8)-C(9) con un valor de -66.9°, que es representativo de la orientación relativa del fragmento de imidazopiridina con respecto al anillo de naftilo.

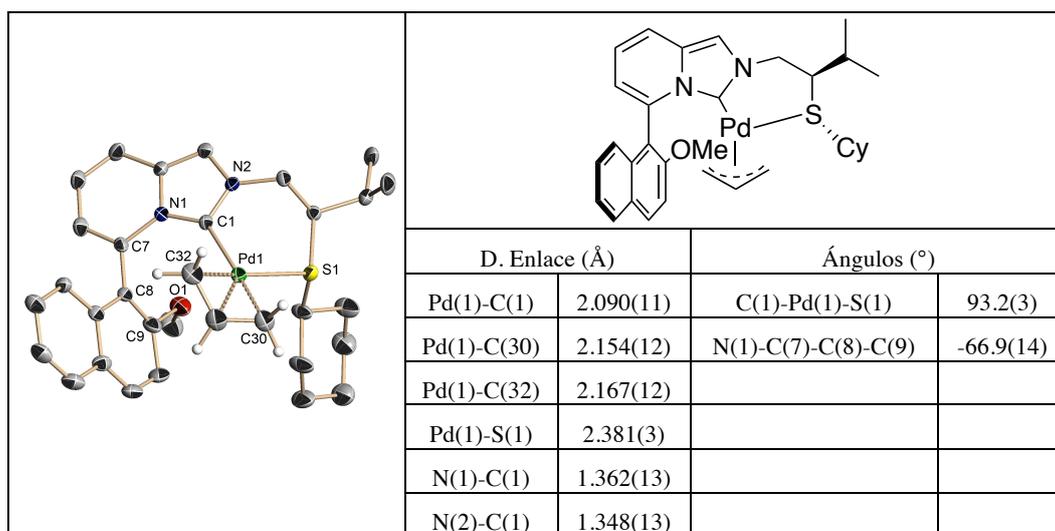
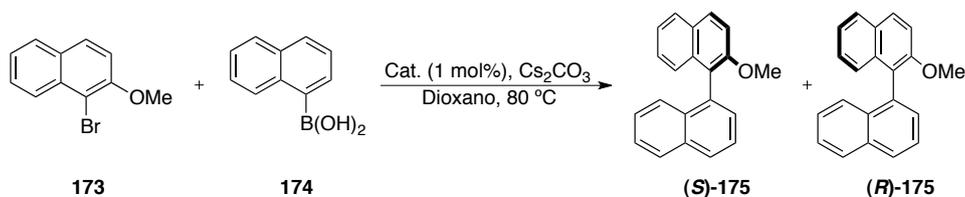


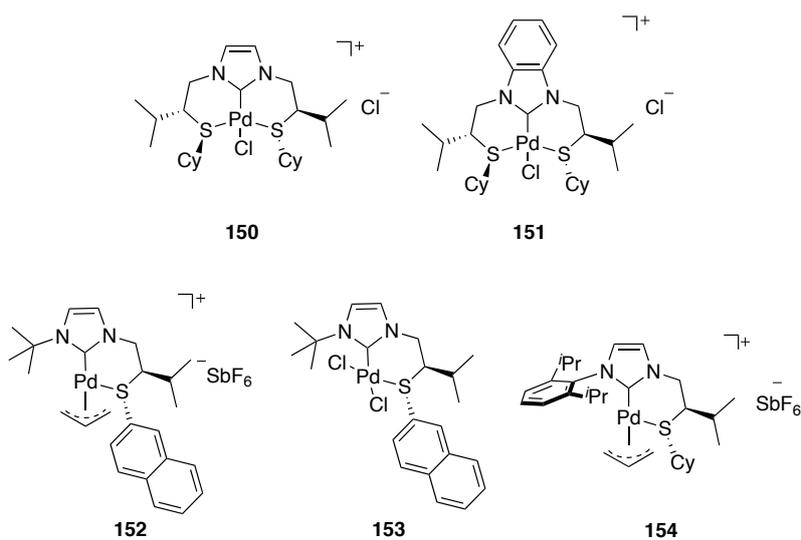
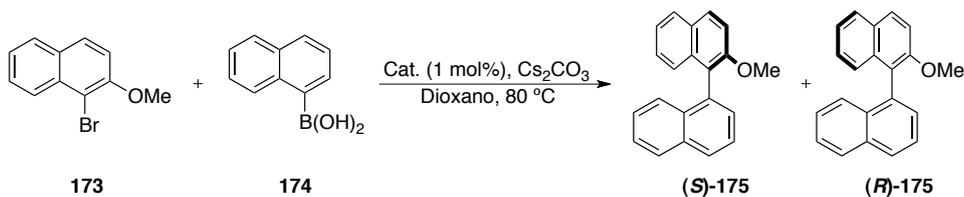
Figura 58. Diagrama ORTEP del complejo (*S_a*,*R*)-**170**. Los átomos de hidrógeno y el contraión SbF_6^- han sido omitidos.

Como sistema modelo para el estudio del comportamiento de los distintos complejos sintetizados en la reacción de Suzuki-Miyaura se escogió el constituido por el 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**173**) (0.1 mmol) y el ácido 1-naftilborónico (**174**) (0.15mmol) (Esquema 135). En los experimentos iniciales a 80 °C se empleó un 1 mol% de complejo de paladio, carbonato de cesio como base (0.2 mmol) y dioxano como disolvente (0.5 mL).



Esquema 135. Sistema modelo de reacción.

El estudio inicial se realizó con los complejos de paladio derivados del imidazol o bencimidazol que contienen como único elemento inductor de quiralidad cadenas laterales con grupos tioéter quirales (Esquema 136).



Esquema 136.

Tabla 13. Ensayos realizados con los catalizadores **150-154**.^a

Ent.	Cat.	t (h)	Rto. (%) ^b	re ^c (S:R) ^d
1	150	96	-	38:62
2	151	96	-	38:62
3	152	51	18	43:57
4	153	48	33	43:57
5	154	48	95	50:50

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.10 mmol de bromuro de arilo empleando 1.5 eq. de ácido borónico. ^bEl rendimiento es de producto aislado. ^cEl exceso enantiomérico de los productos fue determinado por HPLC con una columna Chiralpak IA usando 99.5:0.5 hexano-ⁱPrOH como eluyente, flujo = 0.8 mL/min y T = 30 °C. ^dLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Bermejo A.; Ros A.; Fernández R.; Lassaletta J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *47*, 15798.

Los catalizadores de paladio tridentados tipo *pincer* con estructura base tipo imidazol y bencimidazol C₂-simétricos **150** y **151**, que presentan un grupo ciclohexilo como sustituyente del azufre, originaron bajas relaciones enantioméricas (Tabla 13, entradas 1 y 2).

Por otra parte, los complejos de paladio **152** y **153** derivados de imidazol con un sustituyente alquílico voluminosos en el átomo de nitrógeno (*terc*-butilo) y un grupo 2-naftilo sobre el átomo de azufre presentaron una baja actividad y selectividad (Tabla 13, entradas 3 y 4). Empleando un sustituyente aromático voluminoso sobre uno de los nitrógenos del anillo, como es el (2,6)-di-*iso*-propilfenilo presente en **154**, que presenta un grupo ciclohexilo sobre el átomo de azufre, se observa una elevada reactividad del sistema, pero la selectividad es nula (Tabla 13, entrada 5).

Otro grupo de catalizadores de paladio empleados son **158-161**, que presentan una estructura base de imidazopiridina y una cadena alquímica lateral con un grupo tioéter quiral sobre uno de los nitrógenos del anillo (Esquema 137).

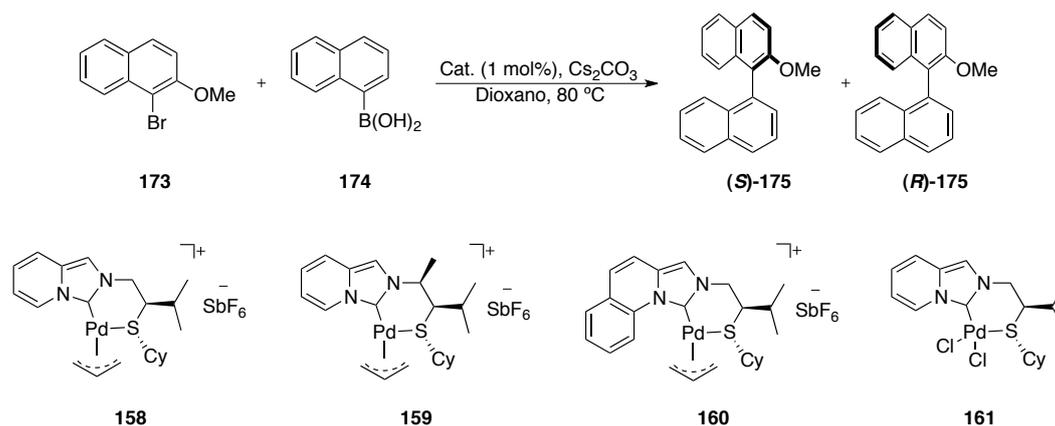


Tabla 14. Ensayos realizados con catalizadores de paladio basados en imidazopiridinas **158-161**.^a

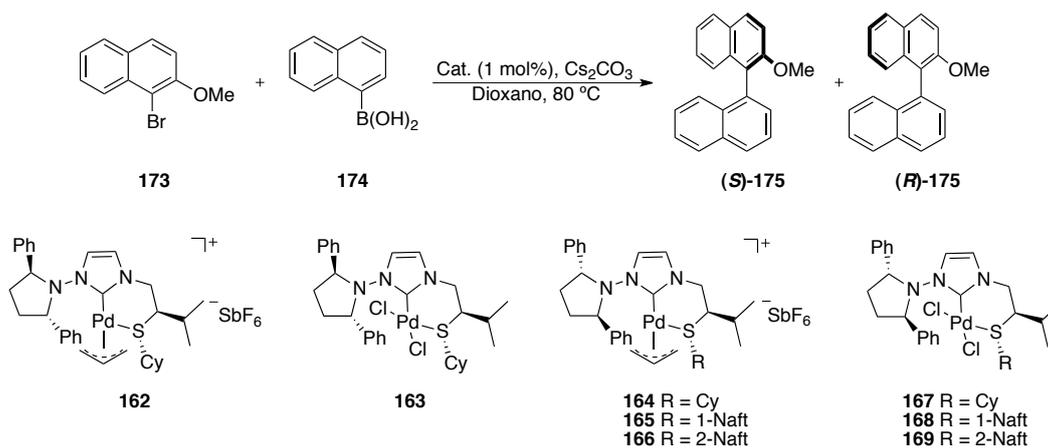
Ent.	Cat.	t (h)	Rto. (%) ^b	re ^c (S:R) ^d
1	158	24	37	40:60
2	159	48	66	35:65
3	160	48	45	40:60
4	161	25	42	42:58

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.10 mmol de bromuro de arilo empleando 1.5 eq. de ácido borónico. ^bEl rendimiento es de producto aislado. ^cEl exceso enantiomérico de los productos fue determinado por HPLC con una columna Chiralpak IA usando 99.5:0.5 hexano-*i*-PrOH como eluyente, flujo = 0.8 mL/min y T = 30 °C. ^dLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Bermejo A.; Ros A.; Fernández R.; Lassaletta J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *47*, 15798.

En la Tabla 14 se observa que estos catalizadores presentan en general una actividad moderada y una baja enantioselectividad, alcanzando una relación enantiomérica de 40:60 con los catalizadores **158** y **160** (Tabla 14, entradas 1 y 3). La introducción de un centro estereogénico adicional en la cadena lateral, como ocurre en **159**, originó un ligero aumento de la relación enantiomérica comparada con la obtenida con **158** (Tabla 14, entradas 1 y 2). Por otra parte, no se observó diferencia significativa entre el comportamiento de los catalizadores con alilo o cloruro como coligandos, tanto a nivel de actividad como de enantioselectividad (Tabla 14, entradas 1 y 4).

Una nueva familia de catalizadores empleados está constituida por los complejos derivados del imidazol **162-169**, que tienen en común la presencia de dos elementos

inductores de quiralidad: un grupo dialquilamino quiral [(2*R*,5*R*)- o (2*S*,5*S*)-difenilpirrolidina] sobre uno de los nitrógenos del anillo y la cadena alquílica conteniendo el tioéter quiral sobre el otro átomo de nitrógeno, elemento común con los catalizadores analizados hasta el momento (Esquema 138). Para esta familia de catalizadores se esperaba la posibilidad de que existiesen interacciones de tipo π -stacking entre los anillos de fenilo del grupo dialquilamino y los anillos de naftilo de los sustratos, lo que podría favorecer la enantioselectividad del proceso.



Esquema 138.

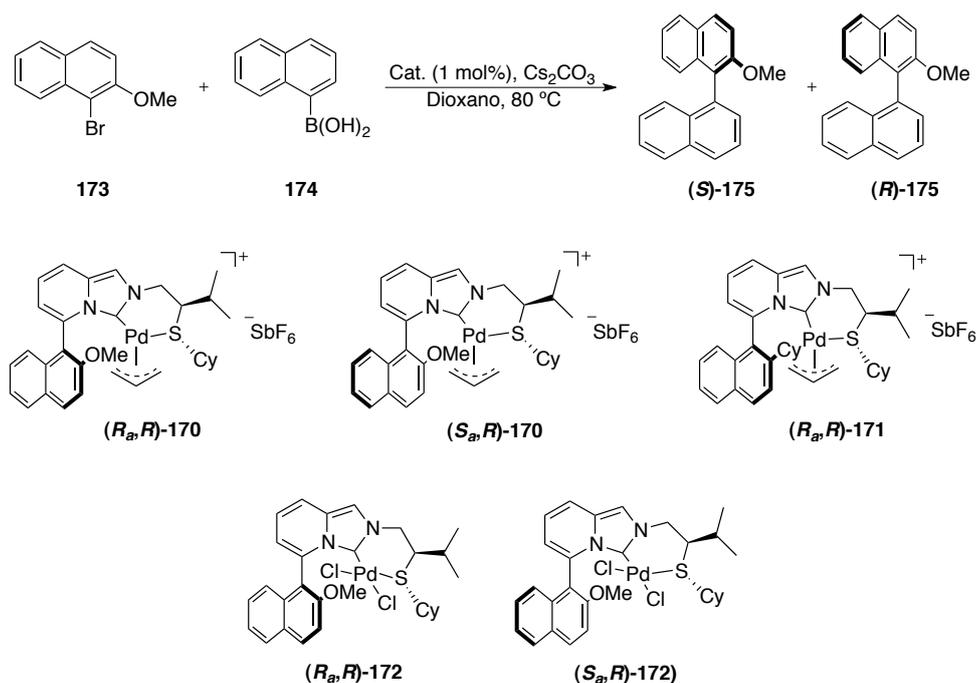
Tabla 15. Ensayos realizados con los catalizadores **162-169**.^a

Ent.	Cat.	t (h)	Rto. (%) ^b	re ^c (S:R) ^d
1	162	48	80	54:46
2	163	44	15	51:49
3	164	48	44	33:67
4	165	46	25	46:54
5	166	21	47	41:59
6	167	51	14	35:65
7	168	46	42	45:55
8	169	48	49	40:60

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.10 mmol de bromuro de arilo empleando 1.5 eq. de ácido borónico. ^bEl rendimiento es de producto aislado. ^cEl exceso enantiomérico de los productos fue determinado por HPLC con una columna Chiralpak IA usando 99.5:0.5 hexano-ⁱPrOH como eluyente, flujo = 0.8 mL/min y T = 30 °C. ^dLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Bermejo A.; Ros A.; Fernández R.; Lassaletta J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *47*, 15798.

Como puede observarse en la Tabla 15, los resultados se encuentran claramente influidos por la estereoquímica del grupo dialquilamino. Así, el uso de los complejos **164** y **167**, que incorporan el fragmento (2*R*,5*R*) de difenilpirrolidina, supone un aumento de la enantioselectividad y un cambio del sentido de la misma (Tabla 15, entradas 3 y 6), cuando se comparan los resultados con los obtenidos con los complejos **162** y **163** que contienen el fragmento enantiomérico de configuración (2*S*,5*S*) (Tabla 15, entradas 1 y 2), alcanzándose una valor máximo de re 33:67 a favor del enantiómero *R* (Tabla 15, entrada 3). Estos resultados de enantioselectividad van acompañados de bajas reactividades en los casos de selectividad más favorables.

Por último se abordó el estudio del comportamiento de los catalizadores de paladio **170-172** derivados de imidazopiridina, que presentan al igual que en el caso anterior dos fragmentos quirales, la cadena alquímica quiral con la función tioéter y un sustituyente aromático en la posición 5 del anillo, que genera quiralidad axial. En estos compuestos se podría también considerar en principio la posible existencia de una interacción de tipo π -stacking (Esquema 139).



Esquema 139.

Tabla 16. Ensayos realizados con los catalizadores 170-172.^a

Ent.	Cat.	t (h)	Rto. (%) ^b	re ^c (S:R) ^d
1	(R_a,R)-170	24	89	34:66
2	(S_a,R)-170	24	100	57:43
3	(R_a,R)-171	72	11	42:58
4	(R_a,R)-172	19	67	39:61
5	(S_a,R)-172	29	100	51:49

^aLas reacciones fueron realizadas a una escala de 0.10 mmol de bromuro de arilo empleando 1.5 eq. de ácido borónico. ^bEl rendimiento es de producto aislado. ^cEl exceso enantiomérico de los productos fue determinado por HPLC con una columna Chiralpak IA usando 99.5:0.5 hexano-ⁱPrOH como eluyente, flujo = 0.8 mL/min y T = 30 °C. ^dLa configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía: Bermejo A.; Ros A.; Fernández R.; Lassaletta J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *47*, 15798.

Como puede observarse, también en este caso, la configuración del fragmento biarílico tiene una clara influencia en tanto en la reactividad como en la enantioselectividad (Tabla 16, entradas 1-2 y 4-5). Los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad se consiguieron con el catalizador **(R_a,R)-170**, alcanzando una relación enantiomérica de 34:66 con un rendimiento del 89%. El cambio del grupo

metoxi por un grupo ciclohexilo para aumentar la congestión estérica llevó a la síntesis del catalizador **(R_aR)-171**, que resultó ser mucho menos activo y originó una selectividad inferior (Tabla 16, entrada 3).

Los resultados obtenidos con **(R_aR)-170** son similares en cuanto a selectividad a los mejores obtenidos con las familias de catalizadores ya comentadas (**164** y **167** con relaciones enantioméricas 33:67 y 35:65), si bien la actividad del catalizador **(R_aR)-170** es superior.

Tras estos resultados, en la actualidad la investigación prosigue en esta línea sintetizando nuevas familias de catalizadores de estructura relacionada con éste último, que manteniendo la elevada actividad de **(R_aR)-170**, permita alcanzar más altos niveles de enantioselectividad.

I.IV. Conclusiones

En este apartado, y como recapitulación del mismo, se ha descrito la síntesis de nuevos ligandos quirales carbeno *N*-heterocíclico basados en tioéteres quirales funcionalizados. Se describen todas las etapas de su síntesis a partir de un aminoácido natural hasta la obtención de bromuros de alquilo enantiopuros. Dichos compuestos, por alquilación del correspondiente heterociclo, forman sales precursoras de diferentes monoamino- y diaminocarbenos. Adicionalmente se describe la aplicación en catálisis enantioselectiva de los diferentes carbenos *N*-heterocíclicos sintetizados.

En primer lugar se describe el diseño y la síntesis de una nueva familia de carbenos de Ag(I) que contienen ligandos mixtos tipo *pincer* S/C(CNH)/S con simetría C₂ y una topología novedosa que resulta de la creación de dos centros estereogénicos por coordinación al centro metálico. Se ha analizado el comportamiento de estos complejos como catalizadores en la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iminoglicinatos y distintos dipolarófilos, lo que constituye la primera aplicación de carbenos de Ag(I) en catálisis asimétrica. Las reacciones de cicloadición estudiadas transcurren con completa diastereoselectividad *endo* y prometedoras enantioselectividades, obteniéndose los derivados de pirrolidina esperados con buenos rendimientos.

En segundo lugar se analiza el empleo de diferentes sales *N*-heterocíclicas en la adición alílica asimétrica de diferentes reactivos de Grignard sobre sustratos alílicos. Estas sales en presencia del magnesiano forman un carbeno del mismo metal, que es capaz de adicionar el grupo alquilo o arilo que le acompaña, debido a la mayor densidad electrónica que le cede un ligando carbeno a un sustrato alílico. Se obtienen en muchos casos, con monoaminocarbenos funcionalizados con tioéteres quirales, regioselectividades muy elevadas, sin precedentes en la bibliografía, siendo por contra la enantioselectividad muy moderada. En casos concretos de ligandos carbeno derivados de la imidazopiridina funcionalizados con pirrolidinas quirales y un sustituyente arilo en posición 5, se alcanzan prometedores resultados de enantioselectividad, pero la regioselectividad es inferior que para el caso de los carbenos que comentamos con anterioridad.

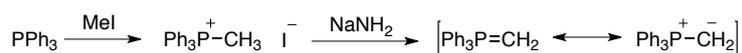
Por último, se detalla la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura entre bromuros de arilo y ácidos naftilborónicos catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos de paladio. Se emplean catalizadores de paladio con diferentes coligandos y motivos quirales. Se llegan a alcanzar excelentes rendimientos, pero la enantioselectividad es moderada, similar a la descrita en la bibliografía al emplear carbenos como catalizadores en este tipo de reacción.

***Capítulo II. Síntesis y propiedades de coordinación
de ligandos basados en nitrógeno (I)***

II. Síntesis y propiedades de coordinación de ligandos basados en nitrógeno (I)

II.I. Introducción

Un iluro es un compuesto en el que una posición aniónica Y^- (normalmente un átomo de carbono, aunque puede ser un átomo de otro elemento) está directamente enlazada a un heteroátomo X^+ (usualmente nitrógeno, fósforo o azufre) que posee una carga formal positiva. Dependiendo de la naturaleza del átomo X se habla de iluros de fósforo, azufre, nitrógeno, selenio..., mientras que la presencia o ausencia de sustituyentes que estabilicen por efecto inductivo o mesomérico la carga negativa sobre Y clasifica los iluros en estabilizados o no estabilizados, respectivamente. De entre todos los iluros, los más conocidos y útiles desde un punto de vista sintético son los de fósforo. Estos compuestos son los reactivos necesarios para llevar a cabo las olefinaciones de Wittig, uno de los métodos más efectivos para la síntesis de alquenos. La preparación de los iluros de fósforo en particular, también aplicable a muchos otros iluros, conlleva un primer paso en el que las fosfinas son alquiladas para formar sales de fosfonio. La desprotonación, en presencia de bases fuertes, de un átomo de carbono en posición α al átomo de fósforo, genera el iluro deseado (Esquema 140).



Esquema 140. Síntesis y estructura de un iluro de fósforo.

El HOMO de estos iluros, responsable de las propiedades como ligandos de estos compuestos, consiste básicamente en el orbital p_z del átomo de carbono ilídico con una pequeña contribución, cuya cuantificación depende de cada caso particular, de los orbitales $\sigma^*(\text{P-R}')$ (Figura 59). Esta estructura electrónica hace a los iluros de fósforo excelentes ligandos, y de hecho, la química de coordinación de estos compuestos es bastante rica.

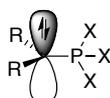


Figura 59. Representación del orbital HOMO de un iluro de fósforo.

Sin embargo, un iluro se puede también definir, al menos desde un punto de vista formal, como el aducto entre un carbeno en estado singlete y una base de Lewis L. Un carbeno singlete posee un orbital ocupado por un par de electrones sin compartir y un orbital vacío. Por tanto presenta un carácter ácido-base ambivalente. Por reacción con una base de Lewis se forma el aducto L-CR₂, cancelándose mutuamente la basicidad de L y la acidez del carbeno (Figura 60).

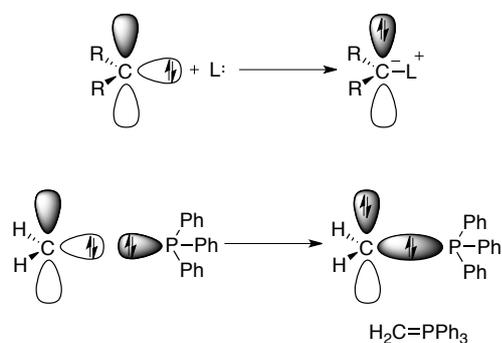


Figura 60. Síntesis de un iluro por reacción entre un carbeno singlete y una base de Lewis.

Sin embargo, puesto que el par de electrones sin compartir originario del carbeno no ha sido utilizado y continúa disponible, los aductos L-CR₂, que no son otra cosa que iluros, son compuestos fuertemente básicos, que reaccionan, como ya se ha comentado, con ácidos de Lewis, por ejemplo metales, para formar los correspondientes complejos metálicos. Dependiendo de la naturaleza de la base de Lewis utilizada, se obtendrán iluros de fósforo si L es una fosfina, de azufre si L es un tioéter, etc. Cabe destacar que al admitir, al menos formalmente, esta definición de iluro, se acepta implícitamente que un iluro no es más que un complejo de coordinación en el que el átomo de carbono central hace las veces de un metal al que L se coordina.

Una consecuencia lógica de esta forma de entender un iluro es que la utilización formal de un carbeno *N*-heterocíclico como ligando L, en vez de una fosfina, genera iluros de carbono. El primero de estos iluros **176** fue sintetizado por Kuhn y col.²³⁵ hace casi veinte años, y no ha sido hasta muy recientemente cuando la estructura básica **177** ha

²³⁵ Kuhn, N.; Bohnen, H.; Kreutzberg, J.; Bläser, D.; Boese, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 1136.

sido aislada y caracterizada como un sólido térmicamente inestable y extremadamente sensible al aire (Figura 61).²³⁶

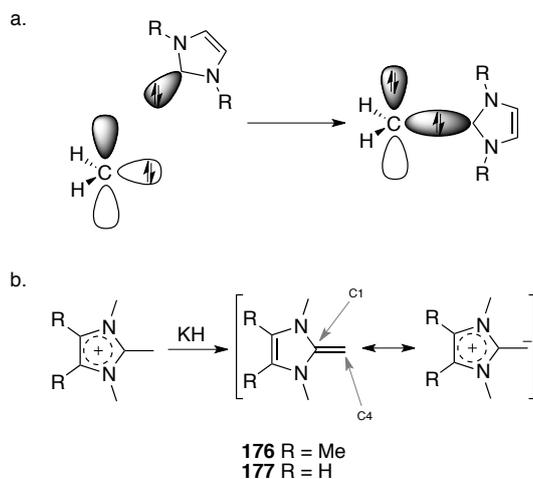
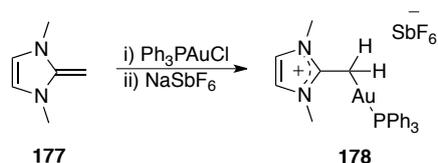


Figura 61. a) Síntesis formal de un iluro de carbono por reacción de un carbeno *N*-heterocíclico con un segundo carbeno; b) Preparación de iluros de carbono por desprotonación de sales de imidazolio sustituidas en posición 2.

Estos iluros, al igual que los de fósforo, reaccionan con ácidos de Lewis como SnPh_2Cl_2 , BF_3 o AuCl para formar los correspondientes aductos (Esquema 141).²³⁷



Esquema 141. Formación del complejo de Au **178** por reacción del iluro **177** con $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+$.

Otros datos físicos que apoyan una estructura de tipo iluro para estos compuestos son los desplazamientos químicos de los protones del metileno exocíclico en **176** y **177**, que aparecen a valores cercanos a las 2 ppm, y la distancia C(1)-C(4) en **177** [1.357(3) Å],

²³⁶ Fürstner, A.; Alcarazo, M.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3210.

²³⁷ Kuhn, N.; Bohnen, H.; Henkel, G.; Kreutberg, J. Z. *Naturforsch.* **1996**, *51b*, 1267.

que muestra el acortamiento característico de los enlaces ilídicos simples por interacción electrostática, como ocurre en el caso de los iluros de fósforo.²³⁸ La capacidad donadora de **177** fue evaluada a partir del estudio de las frecuencias de vibración simétrica y asimétrica en el IR de los ligandos CO en el compuesto **179** (Figura 62) [2040, 1966 cm^{-1}] y comparada con las de otros ligandos carbeno típicos.^{57h}

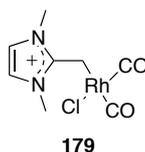


Figura 62.

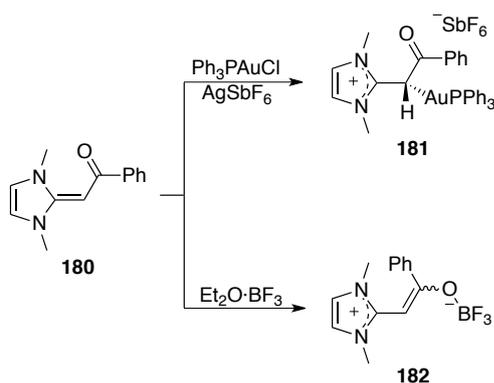
De acuerdo con dicha escala, estos iluros sobrepasan a los carbenos *N*-heterocíclicos típicos en capacidad donadora. Este dato es interesante, ya que estos carbenos se utilizan siempre que sean necesarios unos ligandos excepcionalmente ricos en electrones para llevar a cabo una transformación catalítica determinada.^{8c,239}

De la misma forma que la introducción de un grupo electrón atractor estabiliza a los iluros de fósforo, una cetona hace lo mismo con un iluro de carbono, de forma que **180** tolera la presencia de aire y es térmicamente estable. La reactividad de este compuesto frente a ácidos de Lewis depende fuertemente de la naturaleza de dicho ácido (Esquema 142). Si son blandos como los derivados de Au(I), se coordinarán al iluro a través del átomo de carbono (**181**), mientras que si son duros como BF_3 lo harán a través del átomo de oxígeno (**182**).²⁴⁰

²³⁸ Midbaur, H.; Jeong, J.; Schier, A.; Graf, W.; Wilkinson, D. L.; Müller, G.; Kruger, C. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 341.

²³⁹ (a) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913. (b) Hermann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290. (c) Hahn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1348.

²⁴⁰ (a) Vicente, J.; Chicote, M. T.; Lagunas, M. C.; Jones, P. G.; Ahrens, B. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4938. (b) Vicente, J.; Chicote, M. T.; Cayuelas, J. A.; Fernández-Baeza, J.; Jones, P. G.; Scheldrick, G. M.; Espinet, P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 1163. (c) Vicente, J.; Chicote, M. T.; Lagunas, M. C.; Jones, P. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 2579.



Esquema 142.

Por último, cabe destacar que esta reactividad de tipo iluro se obtiene también usando como grupos estabilizadores de la carga positiva otros fragmentos carbénicos distintos del imidazol-2-ilideno (Figura 63), como son los piridin-2-ilidenos, oxazol-2-ilidenos o dialquilaminocarbenos, entre otros (**183-187**).²⁴¹

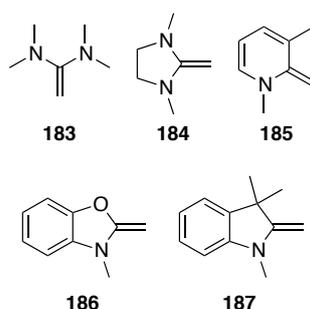


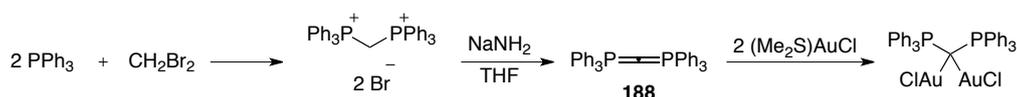
Figura 63.

Un análisis químico-cuántico de los enlaces implicados en los carbodifosforanos **188** (Esquema 143), $C(PR_3)_2$ muestra que los enlaces $C-PR_3$ pueden considerarse como dos ligandos fosfina que se coordinan a un átomo de carbono central formalmente cerovalente y, por tanto, con dos pares de electrones libres para ser donados, y deben ser discutidos en términos de interacciones donador-aceptor entre pares de electrones libres del fósforo y orbitales de valencia vacíos del carbono.²⁴² Un análisis del enlace muestra que

²⁴¹ (a) Gruseck, U.; Heuschmann, M. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2053. (b) Weingarten, H.; White, W. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2874. (c) Gamon, N.; Reichart, C. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1746.

²⁴² Tonner, R.; Öxler, F.; Neumüller, B.; Petz, W.; Frenking, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*,

uno de estos pares de electrones reside en un orbital de simetría σ (HOMO-1), mientras que el otro par de electrones se encuentra en un orbital de tipo π (HOMO) en el átomo divalente de carbono (0). Esta es la única característica del enlace que diferencia conceptualmente a los carbodifosforanos de los carbenos. Este análisis, avalado por estudios teóricos, concuerda con que los carbodifosforanos son compuestos con geometría angular, pudiéndose protonar o incluso metalar dos veces por el átomo de carbono central originando compuestos *gem*-dimetalados (Esquema 143).²⁴³



Esquema 143.

En un intento de entender la naturaleza y propiedades necesarias que un ligando coordinado al átomo de carbono central debe poseer para ser capaz de estabilizar átomos de carbono en estado de oxidación 0, Fürstner y col.²⁴⁴ estudiaron la química de coordinación de compuestos de tipo $\text{Ph}_3\text{P} \rightarrow \text{C} \leftarrow \text{L}$, siendo L ligandos donadores típicos de un par de electrones, como CO, PhNC y carbenos (Figura 64).

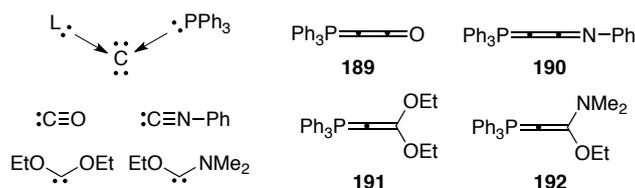


Figura 64.

Como ácido de Lewis para la dimetalación utilizaron el fragmento metálico neutro AuCl, que forma complejos con geometría lineal, lo que reduce los efectos estéricos desestabilizantes de los ligandos sobre el átomo de Au.

Los compuestos **189** y **190** pueden ser monometalados con buen rendimiento, pero una segunda metalación es inaccesible. Los ligandos CO y PhNC no sólo donan un

8038.

²⁴³ Vicente, J.; Singhal, A.; Jones, P. G. *Organometallics* **2002**, 21, 5887.

²⁴⁴ Alcarazo, M.; Lehmann, C. W.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 295.

par de electrones al carbono central, sino que también aportan orbitales vacíos (orbitales π^*) que poseen la misma simetría que el orbital π lleno del átomo de carbono central, permitiendo la interacción y estabilizando el par de electrones π hasta niveles que no permiten una nueva coordinación a otro ácido de Lewis como el AuCl. Esta situación de enlace, corroborada por cálculos teóricos,²⁴⁴ implica que el átomo de carbono central en los compuestos **189** y **190** acepta densidad electrónica σ de su ligando CO o PhNC, a los cuales retrozona densidad electrónica π . Es interesante destacar que los conceptos donación-retrodonación, empleados normalmente para explicar enlaces en complejos de coordinación, son cruciales para explicar el enlace en torno a un átomo de carbono que se comporta como un metal.

Los compuestos **191** y **192** contienen un dioxo- y un oxoaminocarbeno como ligandos sobre el átomo de carbono central. Al igual que los carbodifosforanos, **191** pudo ser mono y bis metalado, revelando de forma clara el estado de oxidación cero del átomo de carbono central. Puesto que dentro de los carbenos estabilizados por dos heteroátomos los dioxocarbenos son los peores donadores σ y los mejores aceptores π debido a la electronegatividad de los átomos de oxígeno, el hecho de que el carbono central de **191** apenas deslocalice densidad electrónica sobre el sistema π del dioxocarbeno, hace pensar que cualquier carbeno enlazado a dos heteroátomos será capaz de estabilizar átomos de carbono cero. Para el caso del compuesto **192**, sin embargo, la dimetalación no fue posible en las mismas condiciones en las que se da en el compuesto **191**. Este resultado sorprende, ya que un oxoaminocarbeno debe ser peor aceptor π que un dioxocarbeno y, por tanto, más apropiado para evitar la deslocalización del par de electrones π del carbono central. Mientras que en el caso de los dioxocarbenos los dos grupos alcoxi pueden permanecer en el mismo plano, permitiendo un solapamiento efectivo de los orbitales p llenos de los oxígenos con el orbital p vacío del carbono carbénico, para el caso de los oxoaminocarbenos el impedimento estérico entre uno de los metilos del grupo dialquilamino y el metileno del grupo etoxi impiden parcialmente esta interacción. Como resultado de esto, el orbital π de enlace del fragmento carbénico se desestabiliza y, lo que es más importante, el orbital π^* baja en energía, permitiendo ahora de forma mucho más eficiente que el átomo de carbono central deslocalice densidad electrónica y pierda carácter de carbono (0).

II.II. Ligandos basados en nitrógeno (I)

Esta situación de enlace podría ser extrapolada a los compuestos **193** y **194**, en los que el átomo de carbono central del carbodifosforano o carbodicarbeno se reemplaza por un fragmento isoelectrónico N^+ (Figura 65).

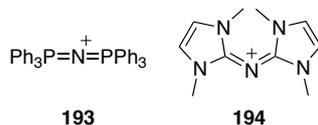
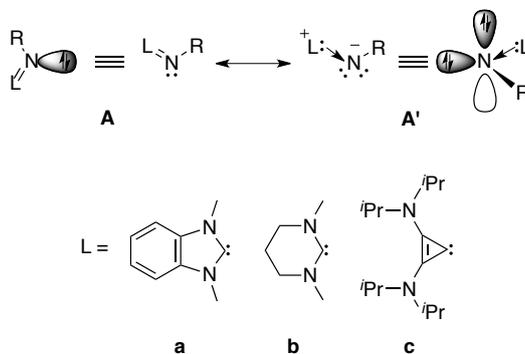


Figura 65.

La carga positiva introducida en el sistema, sin embargo, podría impedir la interacción con centros metálicos. De hecho, iones del tipo **193** han sido extensivamente usados como cationes que no interfieren en la caracterización estructural de especies tipo “ato” (ate species).²⁴⁵ Si se sustituye uno de los grupos carbeno en **194** por un grupo aniónico R o Ar se eliminará la carga positiva global, obteniéndose un sistema isoelectrónico con los carbodicarbenos. Sin embargo, es crucial una adecuada selección de ligandos L para que el átomo de nitrógeno sea capaz de donar cuatro electrones. Estos ligandos deben ser fuertemente σ dadores y al mismo tiempo pobres aceptores π para minimizar la retrodonación desde el átomo de nitrógeno central hacia el carbeno (Esquema 144).



Esquema 144. Formas resonantes extremas para las iminas tipo A.

²⁴⁵ (a) Vicente, J.; Arcas, A.; Gálvez-López, M. D.; Jones, P. G.; Bautista, D. *Organometallics* **2009**, 28, 3501. (b) Tonzetich, Z. J.; Do, L. H.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7964.

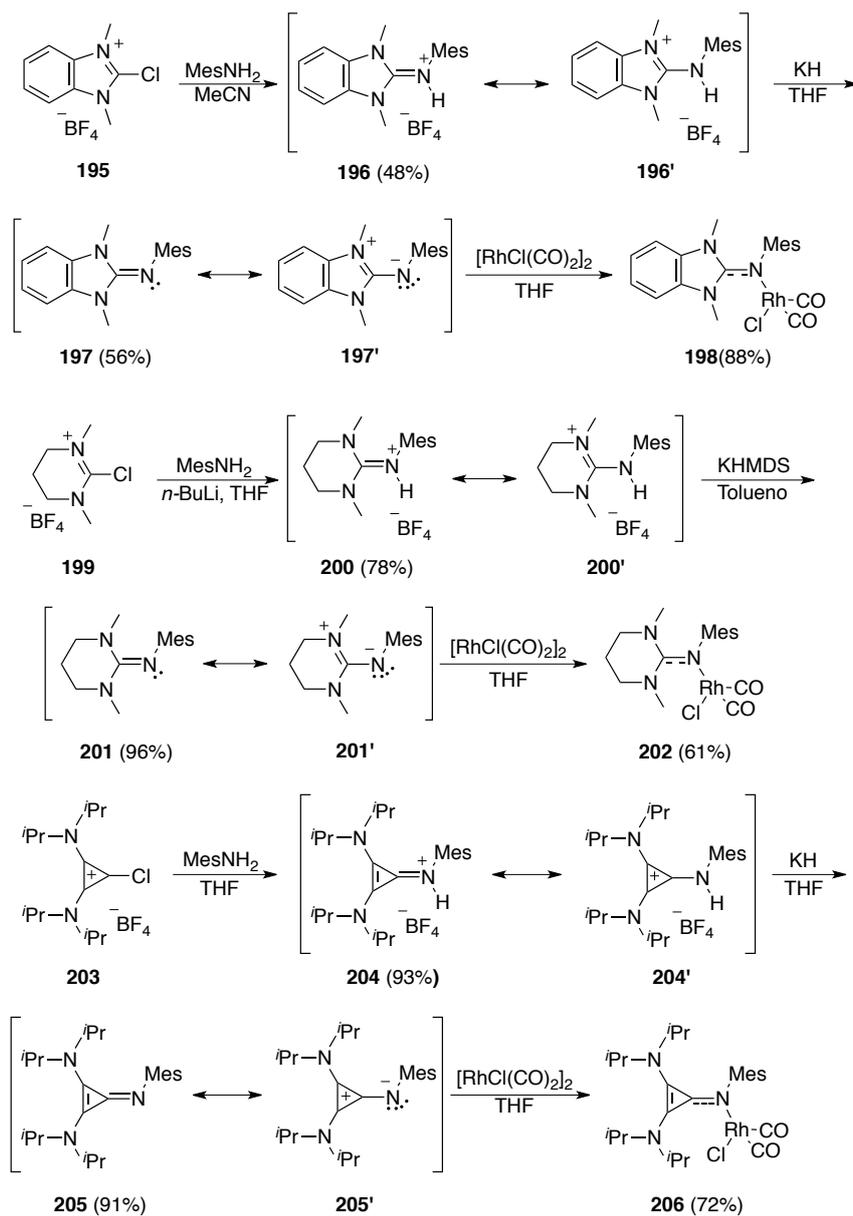
La situación extrema representada por la forma resonante A' puede ser interpretada como un complejo de coordinación en el cual un carbeno dona dos electrones al orbital vacío de un nitreno.

En esta Tesis Doctoral se recogen los resultados del estudio de la síntesis, propiedades de enlace y propiedades de coordinación de compuestos de esta estructura general con el objeto de confirmar o refutar esta hipótesis

II.II.1. Síntesis de nuevos ligandos basados en nitrógeno (I)

La preparación de los compuestos **197**, **201** y **205** (Esquema 145) se inició con la condensación de las cloroiminas **195** o **199** o sales de clorociclopropeno **203**²⁴⁶ con mesitilamina, seguida de desprotonación con KH o KHMDS.

²⁴⁶ Weiss, R.; Wagner, K. G.; Priesner, C.; Macheleid, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4491.



Esquema 145.

Esta ruta, complementaria a la desarrollada por Tamm y col.²⁴⁷ para sintetizar imidazolin-2-iminas, evita el uso de carbenos libres, además de permitir sintetizar los

²⁴⁷ Tamm, M.; Petrovic, D.; Randoll, S.; Beer, S.; Bannenberg, T.; Jones, P. G.; Grunenber, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 523.

compuestos del tipo **Ac** (Esquema 144) con mayor diversidad estructural que los anteriormente preparados.²⁴⁸

La capacidad dadora de estos ligandos fue evaluada por análisis de las frecuencias de vibración de los complejos del tipo $[\text{RhCl}(\text{CO})_2\text{A}]$. Los datos sugieren que **197** tiene una capacidad dadora similar a la de los iminofosforanos.²⁴⁹ El compuesto **201** supera al más fuerte de los carbenos *N*-heterocíclicos donadores de electrones, mientras que el compuesto **205** compite con aminoilurocarbenos y carbodicarbenos.^{236,250} Merece la pena remarcar las excepcionales capacidades donadoras, que destacan claramente por comparación con otros ligandos basados en nitrógeno, como piridinas o iminas.²⁵¹

Resulta especialmente interesante la comparación de las estructuras **204** y **205** en estado sólido (Figura 66). Las tres distancias de enlace C-C en el anillo de ciclopropenilo de **204** son bastante similares (1.379-1.398 Å), lo que sugiere que la carga positiva reside mayoritariamente sobre el anillo aromático del ciclopropeno, lo que queda representado en su forma mesomérica extrema **204'**. Después de la desprotonación, de la estructura **205** se concluye que la forma mesomérica **205'** pierde importancia. El enlace C1-N3 en **205** (1.295 Å) es sustancialmente más corto que en **204'** (1.334 Å), y tiene el valor típico de distancias de enlace doble carbono-nitrógeno. En este caso el anillo de tres miembros es menos aromático, con dos enlaces C-C más largos (1.420 y 1.411 Å) y uno más corto (1.371 Å). A pesar de que estos datos sugieren que la estructura mesomérica **204** gana importancia en los ligandos libres, la destacada capacidad donadora de estos compuestos no puede explicarse solamente considerando su carácter de imina. De hecho, la estructura de rayos X de **206** revela que, después de la coordinación del rodio, el sistema ciclopropenilo recupera aromaticidad, al mismo tiempo que se elonga el enlace C1-N1.

²⁴⁸ Krebs, A.; Güntner, A.; Versteyle, S.; Schulz, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2333.

²⁴⁹ (a) Imhoff, P.; Elsevier, C. J.; Stam, C. H. *Inorg. Chim. Acta* **1990**, 175, 209. (b) Una 4-iminopiridina sintetizada por Doster y Johnson podría ser considerada un compuesto tipo **A** con L = 1-metilpiridina-4-ilideno que tiene una capacidad dadora similar: Doster, M. E.; Johnson, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2185.

²⁵⁰ (a) Dyker, C. A.; Lavallo, V.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3206. (b) Dyker, C. A.; Bertrand, G. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 265.

²⁵¹ (a) Heaton, B. T.; Jacob, C.; Sampanthar, J. T. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1403. (b) Campi, E. M.; Jackson, W. R. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 523, 205.

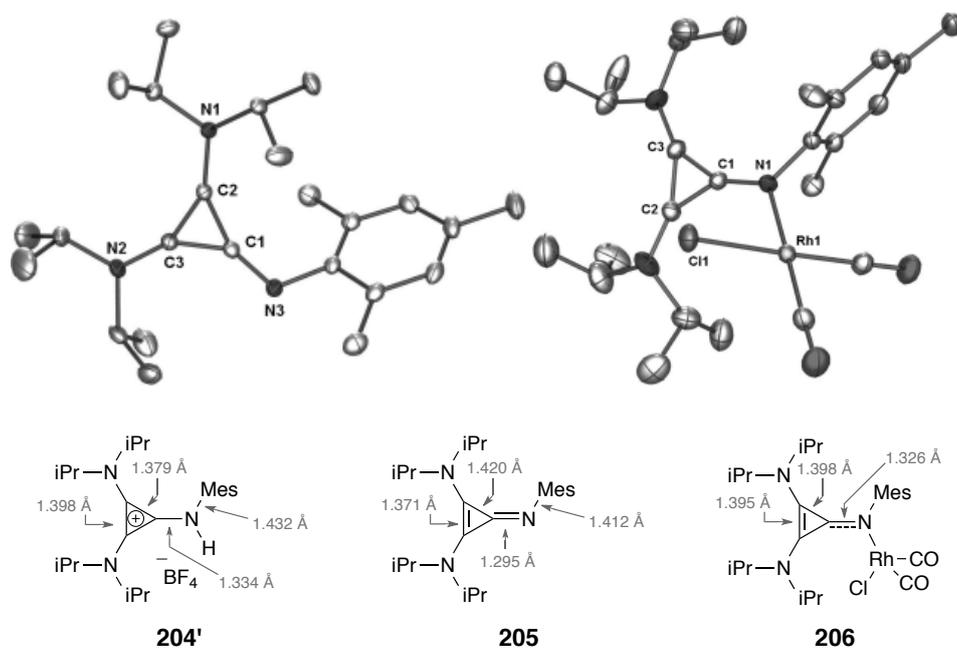


Figura 66. Longitudes de enlace para los compuestos **204'**, **205** y **206**.

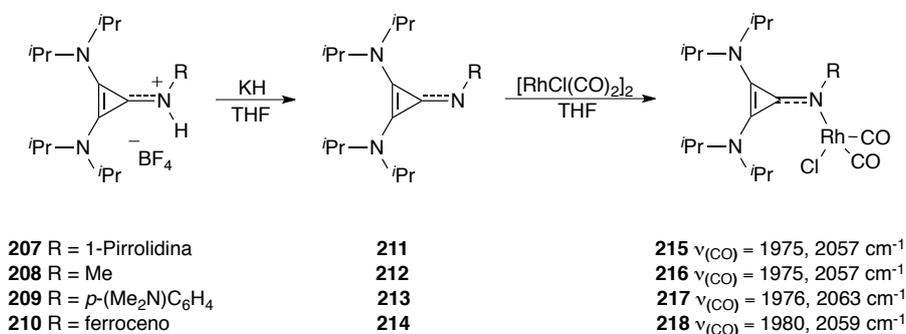
El fragmento de ciclopropenilo en estas moléculas puede considerarse como una reserva electrónica. Cuando no se coordina a ningún metal, el anillo de ciclopropenilo acepta densidad electrónica π del nitrógeno imínico, por lo que pierde de esta forma parte de aromaticidad. Como puede deducirse de cálculos teóricos paralelos a esta investigación,²⁵² tras la coordinación al metal, compensa la densidad electrónica transferida desde el nitrógeno al centro metálico, recuperando aromaticidad. Este efecto también explica el porqué la carga total negativa calculada para el átomo de nitrógeno permanece constante, o incluso aumenta después de la formación de algunos complejos de oro. Este mismo comportamiento se ha observado previamente en especies con carbono (0).^{244,253}

Una vez que el bis[di-(*iso*-propil)amino]ciclopropenilideno se identificó como el carbeno más apropiado para la formación de estructuras **A'** muy ricas en electrones, en

²⁵² Bruns, H.; Patil, M.; Carreras, J.; Vázquez, A.; Thiel, W.; Goddard, R.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3680.

²⁵³ (a) Tonner, R.; Frenking, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3260. (b) Tonner, R.; Frenking, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3273. (c) Tonner, R.; Frenking, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8695. (d) Kaska, W. C.; Mitchell, D. K.; Reichelderfer, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 391.

un estudio paralelo llevado a cabo en el grupo de investigación se analizó la influencia del grupo R de la imina. Se prepararon para ello los compuestos **211-214** y se evaluaron sus propiedades electrónicas. En general, los grupos R estudiados tienen menos influencia sobre la capacidad donadora, excepto en el caso de la 1-pirrolidina, que produce un ligero aumento en dicha capacidad donadora (Esquema 146).



Esquema 146.

La situación de enlace en **197**, **201**, **205** y en los compuestos **211-214** fue evaluada mediante la teoría del funcional de densidad (DFT) con cálculos a nivel de BP86(RI)/TZVP. El análisis de los orbitales frontera indica que en todos los casos estudiados los orbitales HOMO y HOMO-1 corresponden a pares de electrones libres en orbitales tipo π y σ con coeficientes máximos en el átomo de nitrógeno central (Figura 67).

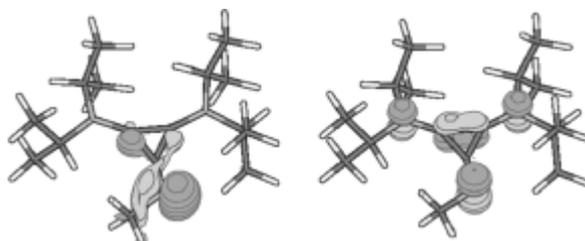
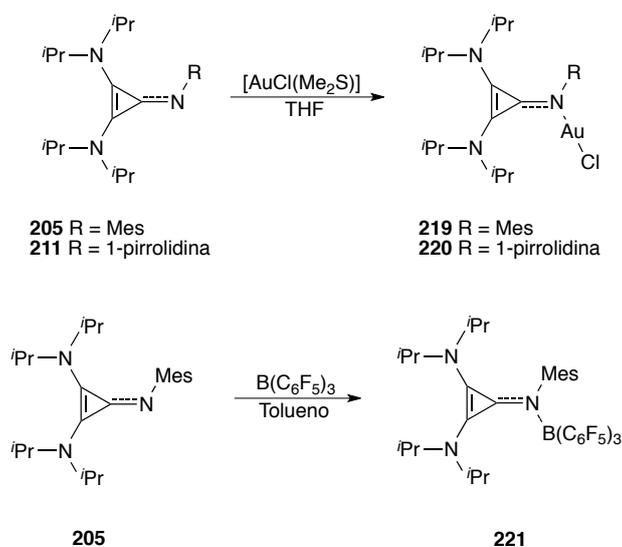


Figura 67. OMs ocupados de más alta energía de **208**; HOMO-1 (izquierda) y HOMO (derecha).

Estos datos, junto con los valores calculados para la primera y segunda afinidad protónica, apoyan la idea de que los compuestos **205**, **211-214** deberían ser considerados especies que contienen nitrógeno (I). Es interesante destacar que en algunas casos las energías calculadas de los orbitales con pares de electrones libres son incluso más altas

que las de los carbodifosforanos o carbodicarbenos, lo que indica su tendencia a la coordinación.^{253a}

En una siguiente etapa analizamos la reactividad y propiedades de coordinación de estos compuestos. Los compuestos **205** y **211** reaccionan suavemente con ácidos de Lewis blandos, como el $[\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})]$, originando los complejos metálicos **219** y **220** con buenos rendimientos. Un ácido de Lewis duro, como el $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ también reaccionó limpiamente con **205** para formar el aducto **221** (Esquema 147). La corta distancia del enlace B1-N3 (1.587 \AA)²⁵⁴ indica un aumento de la interacción B-N.

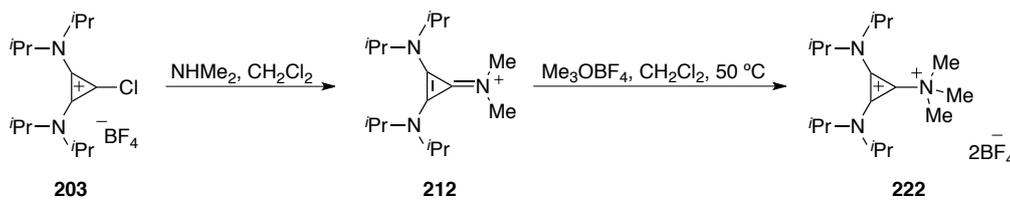


Esquema 147.

El aislamiento de compuestos en los que el nitrógeno dona formalmente dos pares de electrones (Esquema 148) es una evidencia de que en estas especies el átomo de nitrógeno central se encuentra en estado de oxidación (I). Esta comprobación se abordó de dos maneras diferentes.

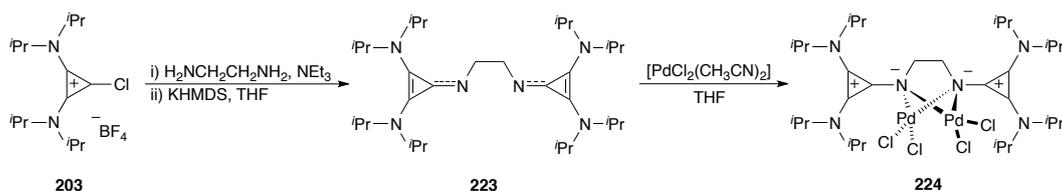
Cuando se metiló el compuesto **212** empleando un exceso de Me_3OBF_4 se obtuvo la especie dimetilada **222** (Esquema 148).

²⁵⁴ Blackwell, J. M.; Piers, W. E.; Parvez, M.; McDonald, R. *Organometallics* **2002**, *21*, 1400.



Esquema 148.

Más interesante es incluso, teniendo en cuenta sus posibles implicaciones en catálisis, el hecho de que la estructura dimérica **223**, sintetizado a partir de la sal de ciclopropenio **203** en dos pasos de reacción, reacciona con dos equivalentes de $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ originando el complejo **224**, que presenta un nuevo modo de coordinación sin precedentes para ligandos de tipo imina neutros, en el que los átomos de nitrógeno centrales donan cuatro electrones cada uno (Esquema 149). La estructura de rayos X de **224** (Figura 68) confirma la naturaleza de nitrógeno (I) de este ligando, según se había predicho en los cálculos anteriormente mencionados. Es de destacar que, a pesar de los amplios estudios en la química de coordinación de los ligandos de tipo bis(imidazolin-2-imina) de estructura relacionada,²⁵⁵ no ha sido posible llevar a cabo la dimetalación de estos compuestos.



Esquema 149.

²⁵⁵ (a) Kuhn, N.; Grathwohl, M.; Steimann, M.; Henkel, G. *Z. Naturforsch. B* **1998**, 53, 997. (b) Glöge, T.; Petrovic, D.; Hrib, C.; Jones, P. G.; Tamm, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4538. (c) Petrovic, D.; Hill, L. M. R.; Jones, P. G.; Tolman, W. B.; Tamm, M. *Dalton Trans.* **2008**, 887. (d) Petrovic, D.; Hrib, C. G.; Randoll, S.; Jones, P. G.; Tamm, M. *Organometallics* **2008**, 27, 778.

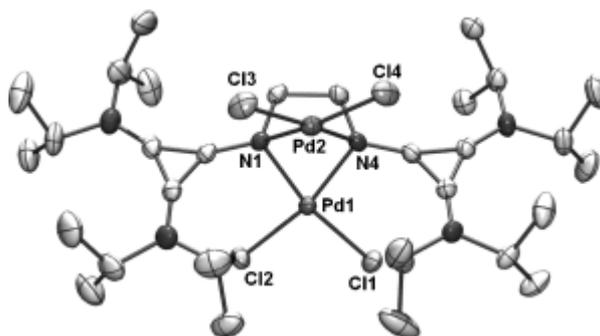


Figura 68. Estructura de rayos X del complejo metálico **224**.

II.III. Conclusiones

Se ha estudiado la síntesis, situación de enlace y coordinación de diferentes iminas ricas en electrones, en particular, las derivadas de ciclopropenilideno. El átomo de nitrógeno central de estos compuestos tiene todas las características particulares de un átomo de nitrógeno (I), con dos pares de electrones localizados sobre dicho átomo, ocupando los orbitales HOMO-1 y HOMO, pudiendo emplear esos electrones para reaccionar con diferentes ácidos de Lewis, lo que representa un nuevo modo de coordinación para iminas.

III. Parte Experimental

III. Parte Experimental

III.I. Métodos generales

Las **evaporaciones de disolventes** se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado Ar comercial calidad “N-50”.

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 *anisaldehído* (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisalaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH), revelador de *Mostain* (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10%), revelador *fosfomolibdico* (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), revelador de *KMnO₄* (10 g de KMnO₄, 66 g de K₂CO₃, 17 mL de AcOH, 1 L de H₂O) o revelador de *ninhidrina* (0.1% en EtOH al 96%).

Las **purificaciones de los compuestos** obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice *Merck 60* (tamaño de poro 40-63 y 63-200 μ m) y eluyendo por gravedad o con ligera presión de

aire comprimido (siempre inferior a 0.5 bar). Como eluyentes se emplearon los indicados en cada caso.

- Cromatografía en placas semipreparativas empleando cromatoplasmas de vidrio prefabricadas de gel de sílice de un espesor de 0.25 mm (Panreac DC-Fertigplatten SIL G-25 UV254).

- Cristalizaciones a partir de 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 los eluyentes indicados en cada caso como fase móvil.

- Método **C**: Separación cromatográfica por cromatógrafo de gases usando columnas quirales como fase estacionaria y helio como gas portador. La detección de los compuestos se llevó a cabo usando un detector de llama (FID).

La **separación de las mezclas de estereoisómeros** se ha llevado a cabo empleando sistema de HPLC semipreparativo Waters 600.

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 **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 **experimentos de difracción de Rayos X de monocristal** se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractómetro Brucker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD (MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å).

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 (comercial), acetona- d_6 (comercial), CD_3CN (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 (singulete), d (doblete), t (triplete), 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 infrarrojo (IR)** se han realizado en un espectrofotómetro Nicolet FT-7199.

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*-nitrobenfílico. 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*-nitrobenfílico. 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.

En 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.

III.II. Materias primas.

III.II.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:
Acetilacetato de vanadilo (*Aldrich*)

Ácido acético (*SDS*)
Ácido acético glacial (*Panreac*)
Ácido bromhídrico en agua al 48% (*Acros*)
Ácido 2,6-dimetoxifenilborónico (**95**) (*Frontier Scientific*)
Ácido 1-naftilborónico (**174**) (*Aldrich*)
Acrilato de *terc*-butilo (**102**) (*Aldrich*)
Alilamina (*Acros*)
2-(Aminometil)piridina (*Acros*)
Amoniaco acuoso (*Aldrich*)
Azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (DIAD) (*Acros*)
Bencil clorometil éter (*Fluka*)
Bencimidazol (**22**) (*Acros*)
Borano·SMe₂ (*Aldrich*)
Borano·THF (*Aldrich*)
Borato de trimetilo (*Acros*)
Borohidruro de litio (*Aldrich*)
Borohidruro de sodio (*Aldrich*)
Bromo (*Aldrich*)
6-Bromopiridina-2-carbaldehído (**83**) (*Maybridge*)
trans-Bromuro de cinamilo (**136**) (*Acros*)
Bromuro de metilmagnesio (**140**) (*Aldrich*)
terc-Butil disulfuro (*Aldrich*)
Butil litio (*Aldrich*)
N-Bromosuccinimida (*Acros*)
Carbonato de cesio (*Acros*)
Carbonato de dietilo (*Acros*)
Carbonato potásico (*Acros*)
Ciclohexanotiol (*Aldrich*)
1,5-Ciclooctadieno (*Aldrich*)
2-Cloroetil fenil sulfuro (*Aldrich*)
Clorofosfato de dietilo (*Acros*)
N-Clorosuccinimida (*Alfa Aesar*)
Cloruro de *iso*-butilmagnesio (*Aldrich*)
Cloruro de ciclohexilmagnesio (**147**) (*Aldrich*)
trans-Cloruro de cinamilo (**122**) (*Acros*)

Cloruro de *iso*-propilmagnesio (**123**) (*Aldrich*)
Cloruro de mesilo (*Fluka*)
Cloruro de paladio (II) (*Strem*)
Cloruro de tionilo (*Aldrich*)
1,8-Diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (*Acros*)
Dibutilboriltrifluorometanosulfonato (*Aldrich*)
(*S*)-2-(3,5-Di-*terc*-butilsalicilamino)-3,3-dimetil-1-butanol (*Aldrich*)
trans-1,4-Dicloro-2-buteno (**146**) (*Aldrich*)
Difenilfosforilazida (DPPA) (*Aldrich*)
Dimetilamina (*Alfa Aesar*)
2,6-Dimetilpiridina (*Aldrich*)
Di-(*iso*-propil)amiduro de litio (LDA) (*Aldrich*)
Di-(*iso*-propil)amina (*Acros*)
Di-(*iso*-propil)etilamina (*Aldrich*)
Dowex 22 Cloruro (*Aldrich*)
L-Fenilalanina (*Acros*)
1-Fenilimidazol (*Alfa Aesar*)
(*E*)-3-Fenil-2-penten-1-ol (*Aldrich*)
3-Fenil-2-propen-1-ol (*Aldrich*)
Formaldehído (*Aldrich*)
Ftalacina (**32**) (*Aldrich*)
Formiato de etilo (*Acros*)
Formiato de metilo (*Acros*)
Glioxal (*Avocado*)
Hidracina (*Aldrich*)
2-(Hidroximetil)fenol (*Alfa Aesar*)
Hidruro de aluminio y litio (*Aldrich*)
Hidruro de isobutilaluminio (*Aldrich*)
1*H*-Imidazol (**17**) (*Aldrich*)
Isoquinolina (**31**) (*Acros*)
Magnesio (*Aldrich*)
trans-3-Metilcinamato de etilo (*Acros*)
1-Metilimidazol (**39**) (*Acros*)
2-Metoxinaftaleno (*Aldrich*)
1-Naftiltiol (*Aldrich*)

2-Naftiltiol (*Aldrich*)
Piridina (*Prolabo*)
Tetrabromuro de carbono (*Aldrich*)
Tiofenol (*Alfa Aesar*)
Tributilfosfina (*Aldrich*)
Tricloruro de rodio (*Johnson Matthey*)
Trietilamina (*Acros*)
Trifenilfosfina (*Aldrich*)
2,4,6-Trimetilpiridina (*Aldrich*)
Oxicloruro de fósforo (V) (*Acros*)
Óxido de plata (*Acros*)
Paladio (10% en carbón activo) (*Aldrich*)
Peróxido de hidrógeno (*Scharlau*)
Sulfuro de dimetilo (*Aldrich*)
Yodo (*Acros*)

III.II.2. Disolventes

Tolueno

Para las reacciones se ha usado el sistema de purificación de disolventes por columna tipo Grubbs de la compañía Scharlab. Para columnas cromatográficas se usó directamente del comercial (*Merck*) sin purificación extra.

CH₂Cl₂

Para las reacciones se ha usado el sistema de purificación de disolventes por columna tipo Grubbs de la compañía Scharlab. Para columnas cromatográficas se usó directamente del comercial (*SDS*).

CHCl₃

El cloroformo para reacciones y columna cromatográfica se usó directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

Dioxano

El dioxano empleado se obtuvo por destilación previa agitación con sodio metálico.

Hexano o éter de petróleo

Para columnas cromatográficas se usaron indistintamente hexano o éter de petróleo directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

Pentano

Para lavados y columnas cromatográficas se empleó pentano directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

Acetato de etilo

El acetato de etilo para columna cromatográfica se usó directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

Metanol

Para las reacciones se empleó metanol absoluto obtenido tras destilación sobre Mg bajo atmósfera de N₂, y recogido sobre tamiz molecular activado. Para columnas cromatográficas se usó directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

THF

Para las reacciones se ha usado el sistema de purificación de disolventes por columna tipo Grubbs de la compañía Scharlab.

DMF

Se ha usado tras tratamiento con BaO y posterior destilación.

Et₃N

Se ha usado destilada sobre CaH₂ bajo atmósfera de Ar.

Isopropanol y Etanol absoluto

Para reacciones se usaron isopropanol y etanol destilados de forma similar al MeOH.

Disolventes de HPLC

Para HPLC se usaron isopropanol y hexano comerciales (*Merck*), calidad HPLC, sin purificación alguna.

III.II.3. Sustancias de partida

Los siguientes productos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

Ácido 2-ciclohexil-1-naftilborónico (**90**)²⁵⁶

Ácido 2-metoxi-1-naftilborónico (**89**)²⁵⁷

(2*R*,5*R*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina (**75**)^{128d}

(2*S*,5*S*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina^{128d}

2-(Azidometil)-6-(2,6-dimetoxifenil)piridina (**92**)¹³¹

(*E*)-2-(Bencilidenamino)acetato de metilo (**101**)²⁵⁸

(*E*)-1-Bromo-4-metil-2-penteno²⁵⁹

1-Bromo-2-ciclohexilnaftaleno²⁶⁰

1-Bromo-2-metoxinaftaleno (**173**)²⁵⁷

Bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-benzo[d]imidazol-1-io (**30·Br**)¹²¹

Bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-imidazol-1-io (**25·Br**)¹²¹

Bromuro de (*R*)-3-(*terc*-butil)-1-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol-3-io (**47**)¹¹⁸

Bromuro de (*R*)-1-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3-[2,6-di-(*iso*-propil)fenil]-1*H*-imidazol-3-io (**50**)^{10b}

Bromuro de (*R*)-1-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3-metil-1*H*-imidazol-3-io (**46**)¹¹⁸

Bromuro de 3-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-3-imidazolio (**52**)^{10b}

Bromuro de (*R*)-2-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]imidazo[1,5-*a*]piridin-2-io (**126**)¹¹⁸

(*R*)-2-Benciltio-3-metil-1-butanol (**3**)^{114a}

(*E*)-2-(4-Bromobencilidenamino)acetato de metilo^{140b}

(*E*)-3-[(4-Bromobencil)imino]propanoato de *iso*-propilo (**119**)^{140b}

(*E*)-2-(4-Bromobencilidenamino)acetato de metilo (**111**)^{140b}

(*R*)-(1-Bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**)^{10b}

(*R*)-*terc*-Butanotiosulfinato de *terc*-Butilo (**11**)¹²³

²⁵⁶ Grande Carmona, Francisca; Tesis Doctoral en curso, Universidad de Sevilla.

²⁵⁷ Lim, C.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M.; Brown, J.; Cowley, A.; Hulmes, D.; Blacker, A. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379.

²⁵⁸ Thomas, G. L.; Spandl, R. J.; Glansdorp, F. G.; Welch, M.; Bender, A.; Cockfield, J.; Lindsay, J. A.; Bryant, C.; Brown, D. F. J.; Loiseleur, O.; Rudyk, H.; Ladlow, M.; Spring, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2808.

²⁵⁹ Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2010**, 568.

²⁶⁰ Luan, X.; Mariz, R.; Robert, C.; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5569.

- 1-*terc*-Butil-1H-imidazol (**40**)²⁶¹
(S)-*terc*-Butil *iso*-butilsulfóxido (**12**)^{114a}
(S_s,S)-*terc*-Butilsulfinil-3-metil-1-(benciloxi)butano (**13**)^{114a}
(S_s,S)-*terc*-Butilsulfinil-3-metil-1-butanol (**14**)^{114a}
(S)-2-(*terc*-Butiltio)-3-metil-1-butanol (**15**)^{114a,123}
(R)-(3-Ciclohexiltio)-3-metil-1-butanol (**1**)^{114a}
(R)-1-[2-(Ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**18**)¹²¹
(E)-2-(4-Clorobencilidenamino)acetato de metilo (**113**)^{140b}
(1-Clorobut-3-en-2-il)ciclohexano (**148**)¹⁶⁶
(E)-(4-Clorobut-2-en-1-il)ciclohexano (**149**)¹⁶⁶
(E)-3-Cloro-1-fenil-1-buteno (**139**)²⁶²
(E)-1-Cloro-4-metil-2-penteno²⁵⁹
Cloruro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-imidazol-1-io (**25-Cl**)¹²¹
Cloruro de (*R*)-2-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]imidazo[1,5-*a*]quinolin-2-io (**127**)¹¹⁸
Complejo de paladio **150**¹²¹
Complejo de paladio **154**^{10b}
Complejo de paladio **158**¹¹⁸
Complejo de paladio **159**¹¹⁸
Complejo de paladio **160**¹¹⁸
Complejo de paladio **161**¹¹⁸
Complejo de paladio **162**^{10b}
Compuesto **103**^{140d}
Compuesto **114**^{140d}
Compuesto **115**^{140d}
Compuesto **116**^{140d}
Compuesto **117**¹²¹
Compuesto **207**²⁵²
Compuesto **208**²⁵²
Compuesto **209**²⁵²
Compuesto **210**²⁵²
Compuesto **211**²⁵²
Compuesto **213**²⁵²

²⁶¹ Liu, J.; Chen, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Li, L.; Zhang, H. *Synthesis* **2003**, 17, 2661.

²⁶² Pinna, G. A.; Cignarella, G.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Villa, S.; Grella, G. E.; Cossu, G.; Fratta, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4015.

Compuesto **214**²⁵²
Compuesto **215**²⁵²
Compuesto **216**²⁵²
Compuesto **217**²⁵²
Compuesto **218**²⁵²
Dietilfosfato de cinamilo (**137**)²⁶³
(1*R*, 4*R*)-1,4-Difenilbutano-1,4-diol²⁶⁴
(1*S*, 4*S*)-1,4-Difenilbutano-1,4-diol (**73**)²⁶⁴
1,4-Difenilbutano-1,4-diona²⁶⁵
1-[(2*R*,5*R*)-2,5-Difenil-1-pirrolidinil]-1*H*-imidazol [(**R,R**)-**44**]^{10b}
1-[(2*S*,5*S*)-2,5-Difenil-1-pirrolidinil]-1*H*-imidazol [(**S,S**)-**44**]^{10b}
N-[(*E*)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Difenilpirrolidinil]imino}etil]formamida (**76**)^{10b}
N-[(*E*)-2-[(2*S*,5*S*)-2,5-Difenilpirrolidinil]imino}etil]formamida^{10b}
1-[2,6-Di-(*iso*-propil)fenil]-1*H*-imidazol (**43**)^{10b}
(3,4-Dimetilpent-1-en-3-il)benceno (**142**)²⁶⁶
[6-(2,6-Dimetoxifenil)-2-piridinil]metanamina (**93**)¹³¹
[6-(2,6-Dimetoxifenil)-2-piridinil]metanol (**91**)¹³¹
N-[(6-(2,6-Dimetoxifenil)-2-piridinil)metil]formamida (**94**)¹³¹
1-Fenil-1-buteno (**143**)¹²⁹
3-Fenil-1-buteno (**141**)¹²⁹
1-Fenil-4-metil-1-penteno (**125**)¹²⁹
3-Fenil-4-metil-1-penteno (**124**)¹²⁹
(*E*)-(3-Fenil-2-propen-1-il)fosfato de dietilo (**137**)²⁵⁹
(*R*)-2-Feniltio-3-metil-1-butanol (**2**)^{114a}
N-Formilaminoacetaldehído²⁶⁷
N-Formilalilamina²⁶⁷
2-[(1*H*-Imidazol-1-il)metil]fenol (**45**)
Imidazo[1,5-*a*]piridina (**70**)²⁶⁸
(*E*)-2-(2-Metilbencilidenamino)acetato de metilo (**112**)^{140b}

²⁶³ Hojo, M.; Sakuragi, R.; Okabe, S.; Hosomi, A. *Chem. Commun.* **2001**, 357.

²⁶⁴ Aldous, D. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455.

²⁶⁵ Nevar, N. M.; Kel'in, A. V.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis* **2000**, *9*, 1259.

²⁶⁶ Lee, Y.; Li, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11625.

²⁶⁷ Hung, R. R.; Straub, J. A.; Whitesides, G. J. *Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849.

²⁶⁸ (a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4^a Edición, **2000**, Blackwell Publishing, Oxford, pág. 494. (b) Bower, J. D.; Ramage, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

- (*E*)-3-[(2-Metilbencil)imino]propanoato de *iso*-propilo (**118**)^{140b}
 (*E*)-(6-Metilhept-2-en-2-il)benceno (**144**)²⁶⁶
 (*E*)-4-Metil-2-pentenoato de metilo²⁶⁹
 (*E*)-4-Metil-2-penten-1-ol²⁶⁹
 (*S*)-2-Metoxi-1,1'-binaftaleno [(*S*)-**175**]²²⁷
 (*R*)-2-Metoxi-1,1'-binaftalen [(*R*)-**175**]²²⁷
 (*E*)-2-[(2-Naftalenil)metilenamino]acetato de metilo (**110**)^{140b}
 (*R*)-2-(1-Naftiltio)-3-metil-1-butanol (**4**)^{114a}
 (1*S*,4*S*)-1,4-bis(Metanosulfoniloxi)-1,4-difenilbutano (**74**)^{10b}
 (*R*)-2-(2-Naftiltio)-3-metil-1-butanol (**5**)^{114a}
 [Pd₂(η³-C₃H₅)Cl₂]²⁷⁰
 [PdCl₂(CH₃CN)₂]²⁷¹
 [Pd(η³-C₃H₅)(COD)](SbF₆)²⁷²
 Sal de imidazopiridinio **128**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **129**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **130**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **131**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **132**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **133**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **134**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **135**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **138**¹³¹
 Sal de imidazopiridinio **155**¹¹⁸
 Sal de imidazopiridinio **156**¹¹⁸
 Sal de imidazoquinolinio **157**¹¹⁸
 Tetrafluoroborato de (*R*)-1[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol-3-io (**18**·HBF₄)
 Tetrafluoroborato de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolio (**25**·BF₄)
 Tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazolio (**195**)²⁷³

²⁶⁹ Nishizawa, R.; Nishiyama, T.; Hisaichi, K.; Minamoto, C.; Murota, M.; Takaoka, Y.; Nakai, H.; Tada, H.; Sagawa, K.; Shibayama, S.; Fukushima, D.; Maeda, K.; Mitsuya, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4028.

²⁷⁰ Ogoshi, S.; Yoshida, W.; Kouichi, M. *Organometallics* **1993**, *12*, 578.

²⁷¹ Wimmer, F. L.; Wimmer, S.; Castan, P. *Inorg. Synth.* **1992**, *29*, 185.

²⁷² (a) White, D. A.; Doyle, J. R.; Lewis, H. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 55. (b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.

²⁷³ Quast, H.; Schmitt, E. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1137.

Tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropirimidinio (**199**)^{56d}

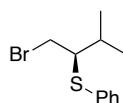
Tetrafluoroborato de 1,2-bis-[di-(*iso*-propil)amino]-3-clorociclopropenilo (**203**)²⁷⁴

Tetrametilazodicarboxamida (TMAD)²⁷⁵

III.III. Síntesis de nuevas sales *N*-heterocíclicas quirales

III.III.1. Síntesis de los bromoderivados 7-10 y 16

III.III.1.1. Síntesis del (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(fenil)sulfuro (**7**)

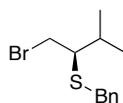


A una disolución enfriada a 0 °C de (*R*)-2-feniltio-3-metil-1-butanol (**2**) (400 mg, 2.04 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL) bajo atmósfera inerte se añade tetrabromuro de carbono (819 mg, 2.45 mmol) y posteriormente, poco a poco, trifenilfosfina (640 mg, 2.45 mmol). La reacción se deja a 0 °C durante 6 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con pentano varias veces. El pentano se evapora a presión reducida para dar **7** crudo como un aceite amarillento (550 mg, 96 %), que se usa en el posterior paso de alquilación sin más purificación. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.23 (5H, m), 4.12 (1H, ddd, *J* = 9.0, 6.0, 3.0 Hz), 3.49 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 3.33 (1H, dd, *J* = 14.0, 9.0 Hz), 2.21-2.13 (1H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 132.2, 130.5, 129.4, 127.1, 63.1, 40.8, 31.3, 22.0, 16.7.

²⁷⁴ Yoshida, Z.; Tawara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2573.

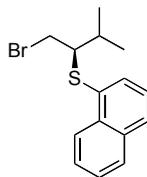
²⁷⁵ Smisssman, E. E.; Makriyannis, A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1652.

III.III.1.2. Síntesis del (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(bencil)sulfuro (**8**)



A una disolución enfriada a 0 °C de (*R*)-2-benciltio-3-metil-1-butanol (**3**) (486 mg, 2.3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL) bajo atmósfera inerte se añade tetrabromuro de carbono (925 mg, 52.76 mmol) y posteriormente, poco a poco, trifenilfosfina (731 mg, 2.76 mmol). La reacción se deja a 0 °C durante 3 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con pentano varias veces. El pentano se evapora a presión reducida para dar **8** crudo (615 mg, 98 %) como un aceite amarillento, que se usa en el posterior paso de alquilación sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.29 (5H, m), 3.98 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.4, 3.0 Hz), 3.78-3.70 (2H, m), 2.95 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz), 2.88 (1H, dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz), 2.04-2.00 (1H, m), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.86 (3H, d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 128.9, 128.7, 127.4, 65.9, 63.8, 37.9, 37.1, 29.8, 16.7.

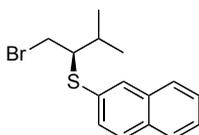
III.III.1.3. Síntesis del (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(1-naftil)sulfuro (**9**)



A una disolución enfriada a 0 °C de (*R*)-2-(1-naftiltio)-3-metil-1-butanol (**4**) (3.18 g, 13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo atmósfera inerte se añade tetrabromuro de carbono (6.0 g, 18.3 mmol) y posteriormente, poco a poco, trifenilfosfina (4.8 g, 18.3 mmol). La reacción se deja a 0 °C durante 3 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con pentano varias veces. El pentano se evapora a presión reducida para dar **9** crudo (3.94 g, 98 %) como un aceite amarillento, que se usa en el posterior paso de alquilación sin más purificación. $[\alpha]_D^{20} +32.7$ (*c* 1.05 en CHCl₃) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.59 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.43 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 4.11 (1H, ddd, *J* = 8.8, 6.1, 2.8 Hz), 3.50 (1H, dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz), 3.39 (1H, dd, *J* = 13.7, 8.8 Hz), 2.25-2.20 (1H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.93 (3H, d, *J* =

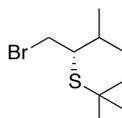
6.7 Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 134.9, 134.1, 132.9, 130.9, 129.4, 129.0, 127.5, 127.2, 126.4, 125.9, 64.1, 42.0, 32.3, 22.2, 17.1. MS (EI): m/z (%): 310 (36) 308 (34), 173 (25), 160 (100), 115 (65), 69 (52), 41 (14); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrS}$: 308.023536; encontrado: 308.023445.

III.III.1.4. Síntesis del (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(2-naftil)sulfuro (10)



A una disolución enfriada a 0 °C de (*R*)-2-(2-naftiltio)-3-metil-1-butanol (**5**) (2.22 g, 9 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 mL) bajo atmósfera inerte se añade tetrabromuro de carbono (3.65 g, 11 mmol) y posteriormente, poco a poco, trifenilfosfina (2.89 g, 11 mmol). La reacción se deja a 0 °C durante 9 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con pentano varias veces. El pentano se evapora a presión reducida para dar **10** crudo (2.34 g, 84 %) como un aceite amarillento, que se usa en el posterior paso de alquilación sin más purificación. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21.6$ (c 0.075 en CH_2Cl_2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.74 (4H, m), 7.51-7.43 (3H, m), 4.18 (1H, ddd, $J = 8.8, 6.0, 2.8$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 13.9, 6.0$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 13.9, 8.9$ Hz), 2.30-2.10 (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz) ^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 133.9, 132.6, 132.2, 128.9, 128.5, 128.0, 127.9, 127.4, 126.9, 126.2, 62.9, 40.5, 31.3, 21.9, 16.6. MS (CI): m/z (%): 310 (36) 308 (34), 229 (17), 173 (40), 161 (36), 160 (100), 128 (26), 115 (37), 69 (58), 55 (18).

III.III.1.5. Síntesis del (*S*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(*tert*-butil)sulfuro (16)

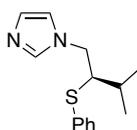


A una disolución enfriada a 0 °C de (*S*)-2-(*tert*-butiltio)-3-metil-1-butanol (**15**) (640 mg, 3.63 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) bajo atmósfera inerte se añade tetrabromuro de carbono (1.454 g, 4.34 mmol) y posteriormente, poco a poco, trifenilfosfina (1.150 g, 4.34 mmol). La reacción se deja a 0 °C durante 5 horas, se

elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con pentano varias veces. El pentano se evapora a presión reducida para dar **16** crudo (825 mg, 95 %) como un aceite amarillento, que se usa en el posterior paso de alquilación sin más purificación. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.16-4.12 (1H, m), 3.06-2.98 (2H, m), 2.03 (1H, hd, $J = 6.5, 3.0$ Hz), 1.31 (9H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 64.5, 43.1, 34.9, 31.5, 30.7, 21.9, 16.4.

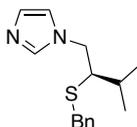
III.III.2. Síntesis de los *N*-alquilimidazoles **19-21** y **24**

III.III.2.1. Síntesis del (*S*)-1-[2-(feniltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**19**)



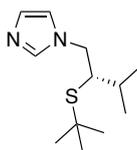
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(fenil)sulfuro (**7**) (725 mg, 2.8 mmol) en tolueno seco (15 mL) se añade 1*H*-imidazol (**17**) (381 mg, 5.6 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 16 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lava con NaHCO_3 saturado (2 \times 10 mL) y NaCl (1 \times 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$), obteniéndose **19** (342 mg, 50 %) como un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12.0$ (c 1.00 en CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (1H, s), 7.24-7.17 (5H, m), 6.97 (1H, s), 6.82 (1H, s), 4.11 (1H, dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz), 4.01 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 3.17-3.12 (1H, m), 1.93-1.84 (1H, m), 1.09 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 137.5, 134.9, 132.2, 130.5, 129.2, 127.4, 119.2, 58.9, 49.8, 29.7, 20.6, 17.7; MS (CI): m/z (%): 247 (38) [M^++1], 246 (24) [M^+], 179 (63), 165 (26), 137 (22), 123 (100); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$: 247.1269; encontrado: 247.1266.

III.III.2.2. Síntesis del (*R*)-1-[2-(benciltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**20**)



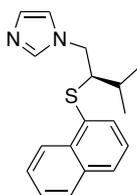
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(bencil)sulfuro (**8**) (570 mg, 2.10 mmol) en tolueno seco (10 mL) se añade 1*H*-imidazol (**17**) (286 mg, 4.2 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 40 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con NaHCO₃ saturado (2 × 10 mL) y NaCl (1 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **20** (313 mg, 57 %) como un líquido naranja. [α]_D²⁰ -22.2 (*c* 1.00 en CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (1H, s), 7.29-7.17 (5H, m), 7.04 (1H, s), 6.83 (1H, s), 4.03 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz), 3.86 (1H, dd, *J* = 14.0, 8.2 Hz), 3.44 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.21 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 2.54-2.50 (1H, m), 1.78-1.70 (1H, m), 0.87 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137.7, 137.5, 129.7, 129.3, 128.4, 127.1, 119.1, 52.9, 50.8, 36.4, 29.6, 20.3, 17.3; MS (EI): *m/z* (%): 260 (25) [M⁺], 179 (22), 169 (22), 137 (28), 91 (100), 82 (21); HRMS: *m/z*: calculado C₁₅H₂₀N₂S: 260.1347; encontrado: 260.1345.

III.III.2.3. Síntesis del (*S*)-1-[2-(*terc*-butiltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**21**)



A una disolución de (*S*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(*terc*-butil)sulfuro (**16**) (300 mg, 1.25 mmol) en tolueno seco (10 mL) se añade 1*H*-imidazol (**17**) (171 mg, 2.51 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 6 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con NaHCO₃ saturado (2 × 10 mL) y NaCl (1 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **21** (151 mg, 53 %) como un líquido amarillo. [α]_D²⁰ -3.7 (*c* 0.75 en CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.05 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz), 3.98 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz), 2.67-2.63 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.19 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 129.2, 119.0, 50.9, 50.1, 42.9, 31.0, 29.5, 20.1, 17.2; MS (EI): *m/z* (%): 226 (30) [M⁺], 181 (22), 169 (23), 137 (35), 127 (25), 89 (43), 69 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₁₂H₂₂N₂S: 226.1504; encontrado: 226.1503.

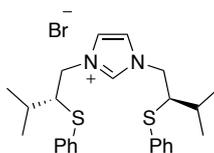
III.III.2.4. Síntesis del (*R*)-1-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-imidazol (**24**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanyl)(1-naftil)sulfuro (**9**) (495 mg, 1.60 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL) se añade 1*H*-imidazol (**17**) (120 mg, 1.76 mmol) y di-(*iso*-propil)etilamina (209 mg, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 72 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye en CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con NaHCO₃ saturado (2 × 10 mL) y NaCl (1 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **24** (284 mg, 60 %) como un líquido amarillo. [α]_D²⁰ +32.4 (*c* 0.55 en CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.39 (1H, d, *J* = 8.5), 7.88 (1H, d, *J* = 8.5), 7.83 (1H, d, *J* = 8.3), 7.62-7.51 (3H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.84 (1H, s), 4.21 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.4 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz), 3.33 (1H, td, *J* = 7.2, 3.4), 1.97-1.92 (1H, m), 1.19 (3H, d, *J* = 6.8), 1.09 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 134.1, 134.0, 132.6, 132.0, 131.5, 129.0, 128.7, 128.5, 126.8, 126.3, 125.5, 125.3, 124.9, 57.8, 48.9, 29.3, 20.2, 17.5; MS (EI): *m/z* (%): 296 (100) 215 (49), 159 (72), 137 (20), 115 (51), 81 (24); HRMS: *m/z*: calculado para C₁₈H₂₀N₂SNa: 319.123776; encontrado: 319.123936.

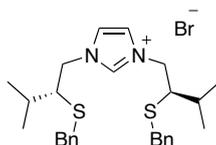
III.III.3. Síntesis de las sales *pincer* 26-29

III.III.3.1. Síntesis del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(feniltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazol (26·Br)



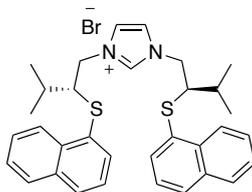
A una disolución de (*R*)-1-[2-(benciltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**19**) (320 mg, 1.30 mmol) en tolueno seco (5 mL) se añade una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(bencil)sulfuro (**7**) (505 mg, 1.95 mmol) en tolueno seco (5 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂) para dar **26·Br** como un aceite amarillo (310 mg, 48 %). [α]_D²⁰ -5.7 (*c* 0.5 en CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (1H, s), 7.31-7.13 (12H, m), 4.67 (2H, dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz), 4.01 (2H, dd, *J* = 13.8, 9.8 Hz), 3.65-3.62 (2H, m), 2.11-2.04 (2H, m), 1.15 (6H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.06 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 138.0, 134.2, 130.8, 129.1, 127.0, 122.3, 56.8, 53.1, 30.5, 20.3, 18.3; MS (FAB): *m/z* (%): [M⁺-Br], 425 (16) 123 (34), 95 (37), 81 (22), 69 (57), 57 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₅H₃₃N₂S₂: 425.2085; encontrado: 425.2084.

III.III.3.2. Síntesis del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(benciltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolio (**27·Br**)



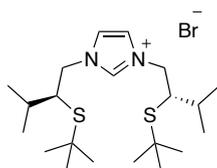
A una disolución de (*R*)-1-[2-(benciltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**20**) (313 mg, 1.20 mmol) en tolueno seco (4 mL) se añade una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(bencil)sulfuro (**8**) (570 mg, 2.1 mmol) en tolueno seco (10 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂) para dar **27·Br** como un aceite amarillo (275 mg, 43 %). [α]_D²⁰ -20.4 (*c* 1.0 en CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (1H, s), 7.31-7.11 (12H, m), 4.53 (2H, dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz), 3.97 (2H, dd, *J* = 14.0, 9.7 Hz), 3.63 (2H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.55 (2H, d, *J* = 13.4 Hz), 2.89-2.86 (2H, m), 1.99-1.95 (2H, m), 1.01 (6H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.96 (6H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 129.0, 128.6, 127.2, 121.9, 52.9, 52.7, 37.0, 30.6, 20.3, 18.0; MS (FAB): *m/z* (%): [M⁺-Br], 453 (75) 237 (8), 193 (25), 137 (56), 102 (49), 91 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₇H₃₇N₂S₂: 453.2398; encontrado: 453.2406.

III.III.3.3. Síntesis del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**28·Br**)



A una disolución de (*R*)-1-(3-metil-2-(1-naftiltio)butil)-1*H*-imidazol (**24**) (201 mg, 0.63 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL) se añade (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (215 mg, 0.70 mmol) y la mezcla se calienta a 60 °C durante 7 días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂) para dar **28·Br** como un aceite amarillo (169 mg, 45 %). $[\alpha]_D^{20}$ -2.7 (*c* 1.0 en CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (1H, s), 8.28 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.61 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.51-7.45 (2H, m), 7.40 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.32 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.92 (2H, s), 4.25 (2H, dd, *J* = 13.8, 3.5 Hz), 3.87 (2H, dd, *J* = 13.1, 10.0 Hz), 3.75-3.68 (2H, m, *J* = 7.2, 3.4), 2.08-1.98 (2H, m), 1.17 (6H, d, *J* = 6.6), 1.07 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 137.3, 133.5, 132.9, 131.3, 130.3, 128.4, 127.7, 126.5, 126.1, 125.7, 125.6, 124.6, 121.6, 56.7, 52.5, 30.2, 20.2, 18.2; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 525 (7), 455 (8), 229 (37), 173 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₃₃H₃₇N₂S₂: 525.2398; encontrado: 525.2411.

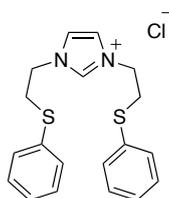
III.III.3.4. Síntesis del bromuro de (*S,S*)-1,3-bis[2-(*tert*-butiltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolio (**29·Br**)



A una disolución de (*S*)-1-[2-(*tert*-butiltio)-3-metilbutil]-1*H*-imidazol (**21**) (174 mg, 0.73 mmol) en tolueno seco (6 mL) se añade una disolución de (*S*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(*tert*-butil)sulfuro (**16**) (150 mg, 0.66 mmol) en tolueno seco (4 mL) y la

mezcla de reacción se calienta a reflujo 7 días. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente a presión reducida se purifica por cromatografía en columna (1:15 MeOH-CH₂Cl₂) para dar **29-Br** como un aceite amarillo (89 mg, 30 %). $[\alpha]_D^{20} -2.7$ (c 1.0 en CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.85 (1H, s), 7.47 (2H, s), 4.65 (2H, dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz), 4.08 (2H, dd, $J = 14.0, 9.0$ Hz), 3.13-3.05 (2H, m), 1.96-1.91 (2H, m), 1.17 (18H, s), 1.04 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.00 (6H, d, $J = 7.0$ Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.3, 123.0, 53.2, 49.3, 43.8, 31.4, 31.0, 20.0, 29.7, 18.4; MS (CI): m/z (%): [M⁺-Br], 385 (3) 227 (18), 159 (68), 137 (23), 103 (98), 89 (20), 69 (69), 57 (100); HRMS: m/z : calculado para C₂₁H₄₁N₂S₂: 385.2711; encontrado: 385.2701.

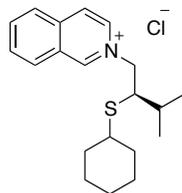
III.III.3.5. Síntesis del cloruro de 1,3-bis[2-(feniltio)etil]-1*H*-3-imidazolio (145)



Una mezcla de 1*H*-imidazol (**17**) (4.00 g, 58.7 mmol) y (2-cloroetil)fenilsulfuro (7.10 g, 41.2 mmol) se calienta a 80 °C 10 días. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente a presión reducida se purifica por cromatografía en columna (1:10 MeOH-CH₂Cl₂) para dar **145** como un sólido blanco (5.05 g, 85 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.52 (1H, s), 7.45 (2H, s), 7.37-7.33 (4H, m), 7.28 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.16 (2H, m), 4.49 (4H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.47 (4H, t, $J = 6.2$ Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 137.6, 133.3, 132.7, 130.2, 129.3, 127.2, 122.4, 49.0, 34.1; MS (CI): m/z (%): [M⁺-Cl], 341 (16), 95 (37), 81 (28), 69 (100), 57 (42); HRMS: m/z : calculado para C₁₉H₂₁N₂S₂: 341.1141; encontrado: 341.1132.

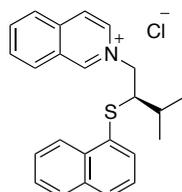
III.III.4. Síntesis de las sales monoaminoheterocíclicas 33-38

III.III.4.1. Síntesis del cloruro de (*R*)-2-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]isoquinolinio (33·Cl)



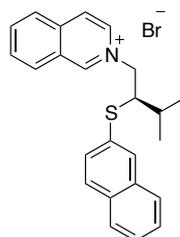
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (540 mg, 3.48 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade isoquinolina (**31**) (375 mg, 2.9 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 96 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂). El posterior intercambio aniónico con resina Dowex-Cl del producto obtenido proporciona **33·Cl** (308 mg, 81 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} +117.6$ (*c* 0.025 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.82 (1H, s), 9.05 (1H, dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz), 8.58 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.08-7.95 (1H, m), 7.90-7.78 (1H, m), 5.51 (1H, dd, *J* = 12.8, 4.3 Hz), 4.68-4.44 (1H, m), 3.08 (1H, dt, *J* = 11.1, 4.0 Hz), 2.23-2.15 (1H, m), 1.74-1.53 (2H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 1.22-1.15 (1H, m), 1.14-1.06 (2H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.99-0.95 (1H, m), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.91-0.78 (3H, m), 0.64-0.50 (1H, m), 0.50-0.37 (1H, m); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 151.0, 137.3, 137.0, 135.8, 131.1, 131.0, 127.2, 127.1, 125.3, 64.6, 54.9, 45.3, 33.6, 33.5, 31.5, 25.5, 25.3, 25.1, 20.7, 17.9; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 314 (100), 185 (30), 129 (10); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₀H₂₈N₁S₁: 314.193735; encontrado: 314.193697.

III.III.4.2. Síntesis del cloruro de (*R*)-2-[2-(1-naftiltio)-3-metilbutil]isoquinolinio (34·Cl)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (958 mg, 3.1 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se añade isoquinolina (**31**) (346 mg, 2.6 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 36 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂). El posterior intercambio aniónico con resina Dowex-Cl del producto obtenido proporciona **34·Cl** (616 mg, 60 %) como un sólido verde. $[\alpha]_D^{20}$ -117.0 (*c* 0.17 en CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.09 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 7.90-7.81 (1H, m), 7.67-7.59 (2H, m), 7.53 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.35 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.31-7.24 (1H, m), 7.23-7.18 (1H, m), 7.16 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.02-6.90 (1H, m), 5.77 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.7 Hz), 4.88 (1H, dd, *J* = 12.8, 11.6 Hz), 4.32 (1H, dt, *J* = 11.3, 3.7 Hz), 2.62-2.43 (1H, m), 1.39 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.26 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 150.8, 136.7, 136.5, 135.1, 133.1, 132.4, 131.7, 130.8, 130.7, 129.3, 128.5, 127.1, 126.8, 126.5, 126.4, 126.3, 125.4, 124.7, 124.6, 65.8, 58.8, 31.5, 21.0, 19.0; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br] 359 (0.33), 310 (15), 228 (14), 173 (14), 160 (100), 129 (84), 115 (55), 102 (22), 69 (45), 41 (24); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₄H₂₄N₁S₁: 358.162418; encontrado: 358.162395.

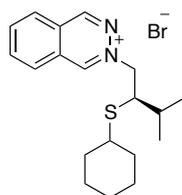
III.III.4.3. Síntesis del bromuro de (*R*)-2-[2-(2-naftiltio)-3-metilbutil]isoquinolinio (**35·Br**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(1-naftil)sulfuro (**10**) (750 mg, 2.43 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se añade isoquinolina (**31**) (517 mg, 4.85 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 48 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **35·Br** (450 mg, 44 %) como un sólido verde. $[\alpha]_D^{20}$ -31.4 (*c* 0.05 en CH₂Cl₂); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.74 (1H, s), 8.85 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.57-7.46 (2H, m), 7.32 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz), 7.34-7.18 (5H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.6), 5.77 (1H, dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz), 4.85 (1H, t, *J* = 12.2 Hz), 4.48-4.29 (1H, m), 2.55-2.40 (1H, m), 1.36 (3H,

d, $J = 6.6$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 150.5, 136.7, 136.4, 135.4, 132.3, 131.4, 131.0, 130.3, 130.2, 128.2, 128.1, 127.2, 127.0, 126.6, 126.5, 126.3, 126.0, 125.7, 124.7, 65.4, 57.4, 31.0, 20.8, 18.6; MS (CI): m/z (%): 385 (3) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 359 (1), 264 (44), 228 (25), 173 (39), 161 (63), 160 (98), 130 (97), 129 (100), 115 (52), 69 (42), 55 (14); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NS}$: 359.1708; encontrado: 359.1720.

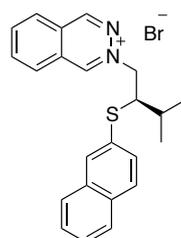
III.III.4.4. Síntesis del bromuro de (*R*)-2-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]ftalacinio (**36·Br**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (220 mg, 0.83 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade ftalacina (**32**) (130 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 46 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **36·Br** (298 mg, 91 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +105.0$ (c 0.05 en CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 11.96 (1H, s), 9.71 (1H, s), 9.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.42-8.35 (1H, m), 8.34-8.23 (1H, m), 5.15 (1H, dd, $J = 12.9, 5.9$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 12.9, 9.4$ Hz), 3.34-3.19 (1H, m), 2.39-2.19 (1H, m), 1.99 (1H, qd, $J = 11.1, 6.8$ Hz), 1.83-1.80 (1H, m), 1.73-1.70 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.42-1.38 (3H, m), 1.26-1.16 (2H, m), 1.14 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.12 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07-0.89 (2H, m), 0.83-0.70 (1H, m); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 153.4, 152.6, 139.2, 136.3, 132.1, 127.7, 127.6, 127.5, 66.4, 52.5, 44.9, 34.0, 33.8, 31.3, 25.7, 25.6, 25.3, 20.3, 18.7; MS (ESI): m/z (%): [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 315 (15), 185 (100), 129 (23); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}$: 315.1895; encontrado: 315.1896.

III.III.4.5. Síntesis del bromuro de (R)-2-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]ftalacinio (37·Br)

A una disolución de (R)-(1-bromo-3-metil-2-butanyl)(1-naftil)sulfuro (**9**) (258 mg, 0.83 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade ftalacina (**32**) (130 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 46 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **37·Br** (143 mg, 40 %) como un sólido marrón. [α]_D²⁰ -156.0 (c 0.05 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 11.66 (1H, s), 9.71 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.38 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.33-7.30 (1H, m), 7.25 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.16 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.43-5.35 (1H, m), 5.22-5.12 (1H, m), 4.26-4.18 (1H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 1.38 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.31 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 152.6, 138.6, 135.6, 133.0, 132.8, 131.8, 131.5, 130.8, 128.4, 127.2, 127.1, 126.9, 126.6, 125.5, 125.1, 68.5, 57.6, 31.8, 20.7, 19.6; MS (ESI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 359 (28), 229 (97), 173 (100), 131 (3); HRMS: *m/z*: calculado C₂₃H₂₂N₂S: 358.1504; encontrado: 358.1512.

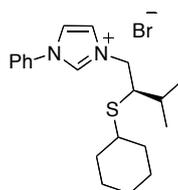
III.III.4.6. Síntesis del bromuro de (R)-2-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]ftalacinio (38·Br)

A una disolución de (R)-(1-bromo-3-metil-2-butanyl)(2-naftil)sulfuro (**10**) (41 mg, 0.132 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade ftalacina (**32**) (34 mg, 0.265 mmol). La

mezcla se agita a 60 °C durante 48 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂) obteniéndose **38·Br** (47 mg, 81 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} +16.0$ (*c* 0.065 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 11.94 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.93 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.33-7.21 (5H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.42-5.32 (1H, m), 5.31-5.23 (1H, m), 4.25 (1H, dt, *J* = 10.1, 4.1 Hz), 2.37-2.27 (1H, m), 1.32 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.25 (3H, d, *J* = 7.1 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 153.1, 138.9, 135.5, 132.6, 131.8, 131.6, 131.2, 130.2, 129.2, 128.5, 127.9, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.2, 68.3, 56.0, 31.5, 20.7, 19.4; MS (ESI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 315 (100), 185 (9), 129 (8).

III.III.5. Síntesis de sales diaminoheterocíclicas bidentadas C/S 48-49, 51, 53-69 y 71-72

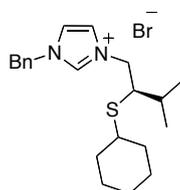
III.III.5.1. Síntesis del bromuro de (*R*)-3-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-fenil-1*H*-3-imidazolío (48)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (85 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-fenil-1*H*-imidazol (**41**) (55 mg, 0.32 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 27 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **48** (92 mg, 70 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} +7.3$ (*c* 1.00 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 11.04 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.57 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 5.05 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.6 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 13.7, 10.4 Hz), 3.14 (1H, dt, *J* = 10.0, 4.1 Hz), 2.39-2.30 (1H, m), 2.17-2.08 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.53-1.45 (1H, m), 1.27-1.18 (3H, m), 1.17-1.11 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.7, 134.6, 130.8, 130.5, 124.8, 121.9, 119.5, 54.2, 53.1, 45.4, 34.2, 33.9, 31.3, 26.0, 25.9, 25.6, 21.0, 20.6, 18.2; MS (ESI): *m/z*

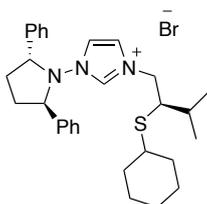
(%): $[M^+-Br]$, 329 (2), 185 (100), 129 (40); HRMS: m/z : calculado para $C_{20}H_{29}N_2S$: 329.2056; encontrado: 329.2051.

III.III.5.2. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolio (49)



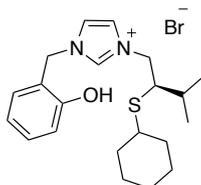
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (95 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-bencil-1*H*-imidazol (**42**) (68 mg, 0.43 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 27 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **49** (75 mg, 49 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} +23.1$ (c 0.45 en CH_2Cl_2). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.55-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.41-7.33 (3H, m), 5.62 (2H, s), 4.74 (1H, dd, $J = 13.8, 4.3$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 13.6, 10.8$ Hz), 2.93 (1H, dt, $J = 8.2, 3.8$ Hz), 2.17-2.09 (1H, m), 2.06-1.95 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.53-1.44 (2H, m), 1.44-1.36 (1H, m), 1.30-1.21 (1H, m), 1.19-1.09 (2H, m), 1.07 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05-0.97 (1H, m), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.90-0.74 (1H, m); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 137.5, 136.7, 133.3, 129.6, 129.5, 129.1, 123.6, 121.1, 54.0, 53.5, 53.0, 45.4, 34.0, 33.9, 31.4, 25.9, 25.5, 21.0, 20.5, 18.1; MS (ESI): m/z (%): $[M^+-Br]$, 343 (7), 185 (100), 129 (41); HRMS: m/z : calculado para $C_{21}H_{31}N_2S$: 343.2189; encontrado: 343.2208.

III.III.5.3. Síntesis del bromuro de 3-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-3-imidazolio (51)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (90 mg, 0.34 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin)-1*H*-imidazol [(*R,R*)-**44**] (89 mg, 0.31 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 4 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **51** (151 mg, 88 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} +60.0$ (*c* 0.05 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.43 (1H, s), 7.51 (4H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.32 (4H, dd, *J* = 12.5, 5.2 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.19 (1H, s), 6.82 (1H, s), 5.12 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.29 (1H, dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz), 4.07 (1H, dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz), 2.83-2.77 (1H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.36-2.26 (3H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.54-1.43 (4H, m), 1.28-1.19 (1H, m), 1.16-1.07 (3H, m), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.90-0.81 (1H, m), 0.79 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.0, 137.8, 128.9, 128.6, 128.2, 120.7, 120.5, 67.8, 53.2, 51.4, 44.4, 33.7, 33.6, 31.1, 29.8, 25.6, 25.5, 25.4, 20.5, 17.5; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 474 (4), 290 (100), 263 (20), 222 (40), 185 (35), 129 (30); HRMS: *m/z*: calculado para C₃₀H₄₀N₃S: 474.2943; encontrado: 474.2937.

III.III.5.4. Síntesis del bromuro de (*R*)-3-[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-(2-hidroxibencil)-1*H*-3-imidazolío (**53**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (71 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 2-[(1*H*-imidazol-1-il)metil]fenol (**45**) (70 mg, 0.40 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 2 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **53** (64 mg, 54 %) como un sólido verde. $[\alpha]_D^{20} +16$ (*c* 0.06 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.54 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.14 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.76 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 5.36 (2H, s), 4.56 (1H, dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* = 13.4, 10.3 Hz), 2.81 (1H, dt, *J* = 7.8, 3.5 Hz), 2.06-1.93 (2H, m), 1.79-1.70 (1H, m), 1.69-1.55 (2H, m), 1.45-1.37 (2H, m), 1.37-1.26 (3H, m), 1.13-1.06 (3H, m), 1.03 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 155.5, 136.1, 131.0, 130.6, 122.8, 121.9, 120.0, 119.7,

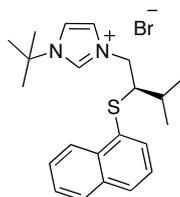
117.0, 53.6, 52.7, 48.8, 45.1, 33.6, 31.1, 29.5, 25.6, 25.2, 20.3, 17.8; MS (CI): m/z (%): $[M^+ - Br]$, 359 (7), 253 (80), 185 (75), 175 (88), 129 (35), 107 (65), 69 (100); HRMS: m/z : calculado para $C_{21}H_{31}N_2OS$: 359.2157; encontrado: 359.2150.

III.III.5.5. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-metil-3-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**54**)



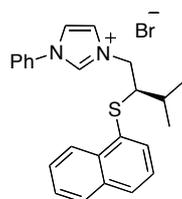
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanyl)(1-naftil)sulfuro (**9**) (85 mg, 0.28 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-metil-1*H*-imidazol (**39**) (27 mg, 0.33 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 4 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **54** (40 mg, 37 %) como un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} - 42.0$ (c 0.10 en CH_2Cl_2). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.91 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.17 (1H, s), 6.72 (1H, s), 4.77 (1H, dd, $J = 13.8, 3.5$ Hz), 4.44-4.32 (1H, m), 3.93-3.83 (1H, m), 3.52 (3H, s), 2.30-2.19 (1H, s), 1.30 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 137.8, 133.6, 136.4, 133.0, 131.9, 130.3, 128.6, 127.8, 126.8, 126.4, 125.8, 124.8, 122.5, 122.0, 57.9, 54.0, 36.0, 29.6, 20.5, 18.6; MS (ESI): m/z (%): $[M^+ - Br]$, 311 (39), 229 (100), 173 (53); HRMS: m/z : calculado $C_{19}H_{23}N_2S$: 311.1582; encontrado: 311.1582.

III.III.5.6. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-(*tert*-butil)-3-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**55**)



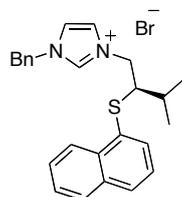
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (82 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-(*terc*-butil)-1*H*-imidazol (**40**) (40 mg, 0.32 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 22 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **55** (43 mg, 40 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20}$ -41.1 (*c* 0.10 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.31 (1H, s), 8.29 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.52-7.44 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.32 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.5 Hz), 6.91 (1H, s), 5.06 (1H, dd, *J* = 13.8, 3.9 Hz), 4.41 (1H, dd, *J* = 13.6, 10.8 Hz), 4.17-4.05 (1H, m), 2.41-2.25 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.30 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.19 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.1, 133.8, 132.7, 132.6, 128.7, 128.6, 127.3, 126.6, 126.5, 125.9, 124.8, 123.6, 118.0, 60.1, 57.1, 54.2, 31.2, 29.7, 20.6, 18.8; MS (ESI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 353 (41), 229 (67), 173 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₂H₂₉N₂S: 353.2038; encontrado: 353.2051.

III.III.5.7. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-fenil-3-[3-metil-2-(1-naftil)butil]-1*H*-3-imidazolio (**56**)



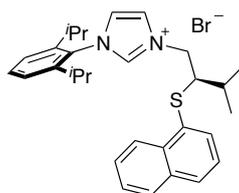
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (71 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-fenil-1*H*-imidazol (**41**) (40 mg, 0.27 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 4 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **56** (60 mg, 58 %) como un sólido verdoso. $[\alpha]_D^{20}$ -104.6 (*c* 0.05 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.61 (1H, s), 8.28 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.47-7.43 (3H, m), 7.39 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 7.30-7.26 (2H, m), 6.86 (1H, s), 5.13 (1H, m), 4.54 (1H, dd, *J* = 13.4, 11.1 Hz), 4.11 (1H, dt, *J* = 10.8, 3.7 Hz), 2.44-2.30 (1H, m), 1.33 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.22 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.4, 134.0, 133.7, 132.9, 132.3, 130.4, 130.3, 129.6, 128.7, 127.7, 126.8, 126.5, 125.9, 124.8, 123.9, 121.5, 118.7, 57.7, 55.0, 31.4, 20.7, 19.0; MS (ESI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 373 (45), 229 (99), 173 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₄H₂₅N₂S: 373.1724; encontrado: 373.1738.

III.III.5.8. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**57**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (108 mg, 0.35 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-bencil-1*H*-imidazol (**42**) (66 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 4 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **57** (104 mg, 64 %) como un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} -26.6$ (*c* 0.05 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.50 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.47-7.44 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.30-7.19 (5H, m), 6.91 (1H, s), 5.24 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 4.77 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz), 4.36 (1H, dd, *J* = 13.6, 10.3 Hz), 3.93-3.81 (1H, m), 2.27-2.17 (1H, m), 1.24 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.14 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.8, 133.6, 132.8, 132.5, 131.6, 130.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 127.7, 126.7, 126.3, 125.7, 124.7, 122.9, 120.8, 57.2, 53.3, 52.5, 30.7, 20.3, 18.5; MS (ESI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 387 (6), 229 (50), 173 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₅H₂₇N₂S: 387.1890; encontrado: 387.1895.

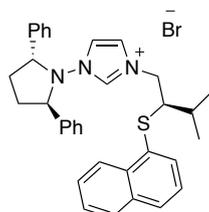
III.III.5.9. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-(2,6-di-*iso*-propilfenil)-3-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**58**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (77 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-(2,6-di-*iso*-propilfenil)-1*H*-imidazol (**43**) (68 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 5 días y se elimina el

disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **58** (57 mg, 42 %) como un sólido verde. $[\alpha]_D^{20} +21.0$ (c 0.3 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.24 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.57-7.50 (3H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1H, s), 5.35 (1H, dd, $J = 13.9, 4.1$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J = 13.7, 10.7$ Hz), 4.05-3.99 (1H, m), 2.43-2.21 (1H, m), 2.14-2.00 (2H, m), 1.19-1.13 (6H, m), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.90 (6H, d, $J = 7.1$ Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 145.3, 138.7, 134.0, 132.8, 132.4, 131.8, 130.0, 128.7, 128.2, 127.5, 126.7, 126.5, 125.8, 124.7, 124.6, 124.5, 123.7, 57.2, 52.7, 31.4, 28.6, 28.5, 24.4, 24.1, 24.0, 20.3, 18.7; MS (ESI): m/z (%): [M⁺-Br], 457 (18), 387 (5), 229 (53), 173 (100), 129 (3); HRMS: m/z : calculado para C₃₀H₃₇N₂S: 457.2662; encontrado: 457.2677.

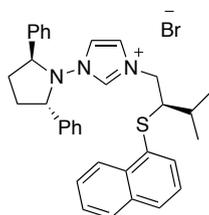
III.III.5.10. Síntesis del bromuro de 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**59**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanyl)(1-naftil)sulfuro (**9**) (111 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-imidazol [(*R,R*)-**44**] (94 mg, 0.325 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **59** (103 mg, 61 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} +74.9$ (c 0.055 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.55 (1H, s), 8.24-8.16 (1H, m), 7.82-7.74 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.38 (4H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29-7.24 (2H, m), 7.19 (4H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.88 (1H, s), 6.58 (1H, s), 5.00 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 14.2, 5.9$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 14.2, 7.7$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 10.7, 6.5$ Hz), 2.68-2.56 (2H, m), 2.33-2.19 (2H, m), 1.60-1.46 (1H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.9, 137.6, 134.0, 133.2, 131.1, 130.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 126.7, 126.4, 125.8, 124.7, 121.0, 120.4, 67.7, 55.6, 51.5, 31.0, 29.7,

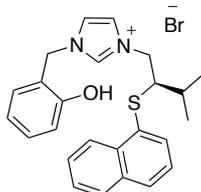
20.3, 18.2; MS (CI): m/z (%): $[M^+-Br]$, 518 (2), 290 (35), 229 (47), 222 (100), 173 (70), 161 (30); HRMS: m/z : calculado para $C_{34}H_{36}N_3S$: 518.2630; encontrado: 518.2638.

III.III.5.11. Síntesis del bromuro de 1-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolío (**60**)



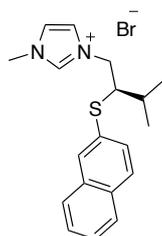
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (120 mg, 0.39 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-((2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il)-1*H*-imidazol [(*S*,*S*)-**44**] (95 mg, 0.33 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 6 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **60** (168 mg, 85 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} -51.4$ (c 0.05 en CH_2Cl_2). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.55-7.48 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.41-7.37 (5H, m), 7.35-7.30 (2H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.44 (1H, s), 5.00-4.95 (2H, m), 4.77 (1H, dd, $J = 14.2, 6.6$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz), 3.16 (1H, td, $J = 6.8, 3.5$ Hz), 2.69-2.62 (2H, m), 2.33-2.26 (2H, m), 1.55-1.46 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 138.1, 137.6, 134.0, 133.4, 131.3, 130.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 126.8, 126.3, 125.6, 124.9, 124.8, 121.0, 119.7, 68.0, 56.5, 51.7, 31.1, 29.6, 20.5, 18.1; MS (CI): m/z (%): $[M^+-Br]$, 518 (13), 448 (21), 290 (5), 229 (25), 173 (100); HRMS: m/z : calculado para $C_{34}H_{36}N_3S$: 518.2630; encontrado: 518.2612.

III.III.5.12. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-(2-hidroxibencil)-3-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (61)



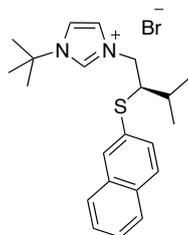
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butanyl)(1-naftil)sulfuro (**9**) (96 mg, 0.31 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 2-[(1*H*-imidazol-1-il)metil]fenol (**45**) (81 mg, 0.465 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 2 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **61** (104 mg, 64 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} -28.7$ (*c* 0.055 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.24 (1H, s), 8.22 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 7.40 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.27 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.17 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.11-7.07 (2H, m), 7.02 (1H, s), 6.75-6.72 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.66 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 5.02 (1H, s), 4.80 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 4.71 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 4.52 (1H, dd, *J* = 14.0, 4.1 Hz), 4.13 (1H, dd, *J* = 13.9, 10.1 Hz), 3.72-3.63 (1H, m), 2.19-2.07 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 155.9, 135.9, 133.6, 132.9, 131.0, 130.8, 130.4, 129.6, 128.7, 128.1, 126.8, 126.4, 125.7, 124.6, 122.2, 121.5, 119.7, 119.3, 116.7, 57.2, 53.4, 48.6, 30.8, 20.3, 18.5; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 403 (2), 297 (55), 229 (65), 173 (100), 107 (90), 69 (30); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₅H₂₇N₂OS: 403.1844; encontrado: 403.1840.

III.III.5.13. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-metil-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (62)



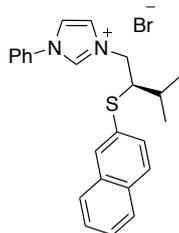
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-metil-1*H*-imidazol (**39**) (32 mg, 0.39 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **62** (63 mg, 50 %) como un sólido amarillento. $[\alpha]_D^{20} -56.2$ (*c* 0.055 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.23 (1H, s), 7.88-7.58 (4H, m), 7.51-7.38 (3H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.84 (1H, s), 4.88 (1H, dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz), 4.29-4.18 (1H, m), 3.96 (1H, dt, *J* = 10.3, 3.9 Hz), 3.44 (3H, s), 2.30-2.13 (1H, s), 1.24 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.12 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 137.6, 133.1, 131.7, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.1, 126.9, 126.3, 123.4, 122.4, 56.7, 54.0, 35.9, 30.6, 20.6, 18.5; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 311 (2), 296 (27), 229 (52), 173 (100), 161 (23), 83 (48), 69 (20); HRMS: *m/z*: calculado para C₁₉H₂₃N₂S: 311.1582; encontrado: 311.1576.

III.III.5.14. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-(*terc*-butil)-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**63**)



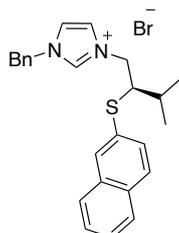
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (122 mg, 0.39 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-(*terc*-butil)-1*H*-imidazol (**40**) (73 mg, 0.59 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **63** (104 mg, 62 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} -45.3$ (*c* 0.06 en CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (1H, s), 7.77-7.56 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.39 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 7.31-7.23 (1H, m), 6.97 (1H, s), 5.23-5.07 (1H, m), 4.32-4.12 (2H, m), 2.38-2.28 (1H, m), 1.28 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.18 (9H, s), 1.13 (3H, d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) NMR (100 MHz, C) 132.6, 131.8, 128.6, 127.7, 127.6, 127.2, 126.9, 126.2, 124.1, 117.8, 60.1, 56.7, 54.8, 31.0, 29.6, 20.7, 18.6; MS (ESI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 353 (22), 229 (52), 173 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₂H₂₉N₂S: 353.2051; encontrado: 353.2052.

III.III.5.15. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-fenil-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (64)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-fenil-1*H*-imidazol (**41**) (56 mg, 0.39 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **64** (83 mg, 56 %) como un sólido amarillo. $[\alpha]_D^{20}$ -58 (*c* 0.06 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.75 (1H, s), 7.68 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 7.64-7.51 (3H, m), 7.41-7.24 (6H, m), 7.07 (3H, t, *J* = 7.7 Hz), 5.23 (1H, dd, *J* = 13.3, 4.4 Hz), 4.49-4.39 (1H, m), 4.25 (1H, dt, *J* = 10.4, 4.0 Hz), 2.43-2.28 (1H, m), 1.30 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.17 (3H, d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 136.4, 133.9, 133.2, 132.1, 131.8, 130.3, 130.0, 128.7, 128.3, 127.7, 127.1, 126.9, 126.2, 124.6, 121.3, 121.2, 119.1, 56.7, 55.1, 31.0, 20.8, 18.8; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 373 (1), 229 (17), 173 (26), 161 (23), 145 (100), 69 (17); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₄H₂₅N₂S: 373.1738; encontrado: 373.1729.

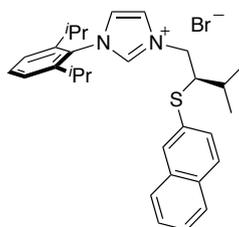
III.III.5.16. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (65)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-bencil-1*H*-imidazol (**42**) (62 mg,

0.42 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **65** (94 mg, 63 %) como un sólido amarillento. $[\alpha]_D^{20}$ -21.3 (*c* 0.055 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.37 (1H, s), 7.77-7.64 (3H, m), 7.57 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.24-7.19 (2H, m), 7.15 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.08 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.78 (1H, s), 5.06 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.83 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.0 Hz), 4.24 (1H, dd, *J* = 13.6, 10.8 Hz), 3.90 (1H, dt, *J* = 10.3, 3.9 Hz), 2.24-2.14 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.3, 133.3, 132.4, 132.0, 131.8, 130.0, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.0, 127.7, 127.3, 126.9, 126.3, 123.6, 120.7, 56.8, 54.1, 52.9, 30.9, 20.6, 18.5; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 387 (5), 297 (30), 229 (48), 173 (79), 91 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₅H₂₇N₂S: 387.1895; encontrado: 387.1902.

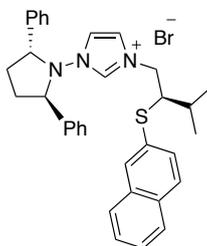
III.III.5.17. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-(2,6-di-*iso*-propilfenil)-3-[3-metil-2-(2-naftil)butil]-1*H*-3-imidazolio (**66**)



A una disolución de (*R*)-1-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-(2,6-di-*iso*-propilfenil)-1*H*-imidazol (**43**) (89 mg, 0.39 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **66** (71 mg, 41 %) como un sólido morado. $[\alpha]_D^{20}$ -7.8 (*c* 0.05 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.22 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.81-7.68 (4H, m), 7.49-7.40 (3H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 7.20 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.11 (1H, s), 5.48 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 4.68 (1H, t, *J* = 12.3 Hz), 3.99 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 2.47-2.36 (1H, m), 2.19-2.07 (1H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.14 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.03 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.99 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.93-0.85 (6H, m); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 145.6, 138.8, 133.8, 132.7, 132.0, 131.9, 129.0, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 127.0, 126.3, 124.8, 124.7, 124.6, 123.6, 57.7, 31.7, 29.8, 24.3, 24.2, 24.0,

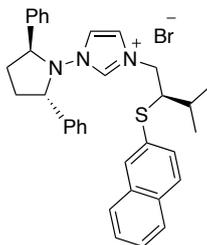
20.8, 18.6; MS (CI): m/z (%): $[M^+-Br]$, 457 (1), 257 (23), 229 (100), 173 (18), 161 (35), 69 (10); HRMS: m/z : calculado para $C_{30}H_{37}N_2S$: 457.2677; encontrado: 457.2679.

III.III.5.18. Síntesis del bromuro de 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**67**)



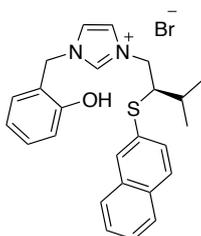
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-imidazol [(*R,R*)-**44**] (73 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **67** (88 mg, 59 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} +56.8$ (*c* 0.05 en CH_2Cl_2). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.68 (1H, s), 7.85-7.71 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.49-7.41 (2H, m), 7.38 (4H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.29-7.24 (2H, m), 7.22 (4H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.97 (1H, s), 6.43 (1H, s), 4.97 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 14.3, 5.0$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 14.2, 8.7$ Hz), 3.66 (1H, dt, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 2.72-2.61 (2H, m), 2.34-2.24 (2H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 139.0, 137.8, 133.8, 132.2, 131.8, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 126.9, 126.4, 120.6, 120.3, 68.0, 55.6, 52.3, 31.0, 30.3, 20.7, 18.5; MS (CI): m/z (%): $[M^+-Br]$, 518 (15), 448 (8), 290 (4), 229 (26), 173 (100); HRMS: m/z calculado para $C_{34}H_{36}N_3S$: 518.2614; encontrado: 518.2638.

III.III.5.19. Síntesis del bromuro de 1-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (68)



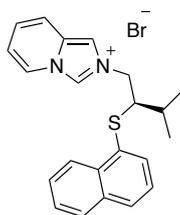
A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 1-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-imidazol [(*S*,*S*)-**44**] (73 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **68** (101 mg, 68 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} -88.4$ (*c* 0.05 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.40 (1H, s), 7.74 (4H, dd, *J* = 13.4, 6.0 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.50-7.42 (3H, m), 7.39 (4H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.25-7.14 (5H, m), 7.09 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.00 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.71 (1H, dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz), 3.36-3.28 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.37-2.21 (2H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.3, 137.7, 133.7, 132.3, 131.5, 130.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4, 127.0, 126.6, 120.9, 120.4, 68.0, 56.5, 51.7, 31.1, 29.6, 20.5, 18.1; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 518 (44), 448 (10), 290 (5), 229 (32), 173 (100); HRMS: *m/z*: calculado para C₃₄H₃₆N₃S: 518.2630; encontrado: 518.2622.

III.III.5.20. Síntesis del bromuro de (*R*)-1-(2-hidroxibencil)-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (69)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade 2-[(1*H*-imidazol-1-il)metil]fenol (**45**) (68 mg, 0.39 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **69** (96 mg, 62 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} -28.7$ (*c* 0.055 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.38 (1H, s), 7.73-7.69 (1H, m), 7.68-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.46-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25-7.22 (1H, m), 7.16 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz), 7.12-7.08 (1H, m), 6.93 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz), 6.75-6.72 (1H, m), 6.66 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 5.02 (1H, s), 4.80 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 4.73 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 14.0, 4.1 Hz), 4.10 (1H, dd, *J* = 13.9, 10.7 Hz), 3.72 (1H, dt, *J* = 10.4, 4.0 Hz), 2.18-2.08 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 155.8, 136.2, 133.3, 131.9, 131.8, 131.2, 130.8, 129.3, 128.8, 128.2, 127.7, 127.3, 126.9, 126.4, 122.8, 121.5, 120.0, 119.3, 117.0, 57.2, 53.8, 48.9, 30.8, 20.6, 18.5; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 403 (2), 297 (68), 229 (68), 173 (100), 107 (72), 69 (14); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₅H₂₇N₂OS: 403.1844; encontrado: 403.1855.

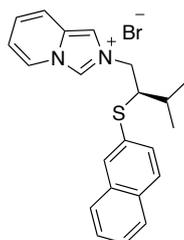
III.III.5.21. Síntesis del bromuro de (*R*)-2-[3-metil-2-(1-naftiltio)butil]imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio (**71**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(1-naftil)sulfuro (**9**) (105 mg, 0.34 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade imidazo[1,5-*a*]piridina (**70**) (48 mg, 0.41 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **71** (83 mg, 57 %) como un sólido marrón. $[\alpha]_D^{20} -76.0$ (*c* 0.055 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.76 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.33 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 6.89-6.80 (1H, m), 6.71 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 5.06 (1H, dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz), 4.62-4.50 (1H, m), 4.06-3.99 (1H, m), 2.37-

2.25 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 133.5, 133.0, 131.6, 130.5, 128.6, 128.0, 127.0, 126.4, 125.6, 124.7, 124.6, 123.9, 117.2, 117.1, 113.2, 58.4, 55.7, 31.3, 20.8, 18.9; MS (CI): m/z (%): $[\text{M}^+ - \text{Br}]$, 347 (54), 229 (100), 173 (93); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$: 347.1574; encontrado: 347.1582.

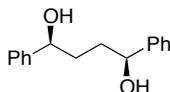
III.III.5.22. Síntesis del bromuro de (*R*)-2-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]imidazo[1,5-*a*]piridinio (**72**)



A una disolución de (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(2-naftil)sulfuro (**10**) (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añade imidazo[1,5-*a*]piridina (**70**) (57 mg, 0.49 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **72** (71 mg, 50 %) como un sólido verde. $[\alpha]_D^{20} -62.0$ (c 0.025 en CH_2Cl_2). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.83 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.55 (2H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.32-7.21 (3H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 6.50 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.47 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 4.23-4.09 (1H, m), 2.45-2.19 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 132.8, 131.6, 131.1, 129.0, 128.9, 128.1, 128.0, 127.4, 127.3, 127.2, 126.5, 126.2, 124.4, 123.6, 117.1, 117.0, 113.7, 57.1, 56.1, 31.0, 20.9, 18.8; MS (CI): m/z (%): $[\text{M}^+ - \text{Br}]$, 347 (18), 229 (100), 173 (86); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$: 347.1582; encontrado: 347.1562.

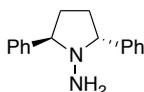
III.III.6. Síntesis del 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]-1*H*-imidazol [(*R*,*R*)-44]

III.III.6.1. Síntesis del (1*S*,4*S*)-1,4-difenilbutano-1,4-diol (73)



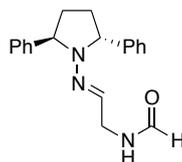
La síntesis se lleva a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la bibliografía,²⁶⁴ pero utilizando en este caso como catalizador el (*R*)-difenil-2-pirrolidinmetanol. Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.²⁶⁴

III.III.6.2. Síntesis de la (2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin-1-amina (75)



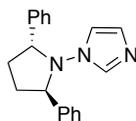
La síntesis se lleva siguiendo el procedimiento experimental descrito en la bibliografía,^{128d} pero utilizando en este caso el (1*S*,4*S*)-1,4-difenilbutano-1,4-diol (73). Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.^{128d} $[\alpha]_D^{20} +96.7$ (*c* 0.3 en CHCl₃).

III.III.6.3. Síntesis de la *N*-[(*E*)-2-{[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]imino}etil]formamida (76)



La síntesis se lleva a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la bibliografía,^{10b} pero utilizando en este caso la (2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin-1-amina (75). Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.^{10b} $[\alpha]_D^{20} +141.1$ (*c* 1.0 en CH₂Cl₂).

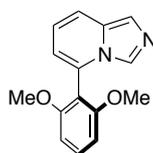
III.III.6.4. Síntesis del 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]-1*H*-imidazol [(*R,R*)-44]



La síntesis se lleva a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la bibliografía,^{10b} pero utilizando en este caso la *N*-[(*E*)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]imino}etil]formamida (**76**). Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.^{10b} $[\alpha]_D^{20} +181.3$ (*c* 0.375 en CHCl₃).

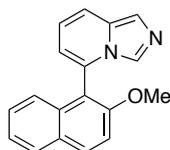
III.III.7. Síntesis de los derivados biarfílicos 77-79

III.III.7.1. Síntesis de la 5-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,5-*a*]piridina (**77**)



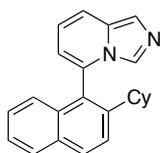
A una suspensión de 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (**88**, Apartado **III.III.9**) (588 mg, 2.98 mmol) en dioxano (9 mL) se añade Pd(PPh₃)₄ y se deja agitando la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añade ácido 2,6-dimetoxifenilborónico (**95**) (1.09 g, 5.97 mmol), una disolución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ (3.0 mL, 5.96 mmol) y la suspensión se calienta a 100 °C durante una noche en oscuridad. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Se seca la disolución con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. La posterior purificación mediante cromatografía en columna (3:1 AcOEt-Ciclohexano) proporciona **77** como un sólido amarillo (340 mg, 45 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.50-7.34 (2H, m), 6.86-6.73 (1H, m), 6.69 (2H, dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz), 6.49 (1H, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ :158.8, 131.7, 131.1, 128.2, 127.3, 119.8, 119.2, 116.8, 114.9, 110.8, 104.1, 56.0. MS (CI): *m/z* (%): [M⁺+1], 255 (22), 240 (100), 228 (95), 213 (35), 201 (24); HRMS: *m/z* calculado para C₁₅H₁₄N₂O₂: 254.1055; encontrado: 254.1054.

III.III.7.2. Síntesis de la 5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]piridina (78)



A una suspensión de 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (**88**, Apartado **III.III.9**) (525 mg, 2.66 mmol) en dioxano (8 mL) se añade Pd(PPh₃)₄ y se deja agitando la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añade ácido 2-metoxi-1-naftilborónico (**89**) (807 mg, 4 mmol), una disolución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ (2.5 mL, 5 mmol) y la suspensión se calienta a 100°C durante una noche en oscuridad. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Se seca la disolución con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. La posterior purificación mediante cromatografía en columna (2:1 AcOEt-Ciclohexano) proporciona **78** como un sólido amarillo (404 mg, 55 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.52 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.42 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.37-7.27 (2H, m), 6.90 (1H, dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz), 6.59 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.85 (3H, s); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 155.3, 132.8, 132.0, 131.0, 129.8, 129.0, 128.3, 127.7, 127.4, 124.2, 123.7, 120.0, 119.3, 117.2, 115.4, 112.9, 56.4; MS (CI): *m/z* (%): [M⁺+1], 275 (13), 260 (100), 259 (73), 248 (96), 233 (56); HRMS: *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₂O: 274.1106; encontrado: 274.1102. Condiciones de separación de atropoisómeros: Columna HPLC IA THF:Hexano (30:70), 13 minutos volumen muerto, 40 s/tubo. Enantiómero (*R*) [α]_D²⁰ +46.8 (*c* 0.05 en CH₂Cl₂).

III.III.7.3. Síntesis de la 5-(2-ciclohexil-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]piridina (79)

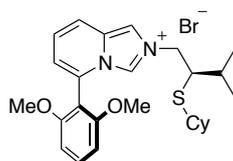


A una suspensión de 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (**88**, Apartado **III.III.9**) (126 mg, 0.64 mmol) en dioxano (2 mL) se añade Pd(PPh₃)₄ y se deja agitando la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añade

ácido 2-ciclohexil-1-naftilborónico (**90**) (136 mg, 0.54 mmol), una disolución acuosa 2 M de Cs_2CO_3 (0.64 mL, 1.28 mmol) y la suspensión se calienta a 100°C durante dos días. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Se seca la disolución con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. La posterior purificación mediante cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2) proporciona **79** como un sólido amarillo (57 mg, 33 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.40-2.32 (1H, m), 1.83-1.57 (6H, m), 1.55-1.46 (1H, m), 1.22-1.10 (2H, m), 1.05-0.95 (1H, m); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 145.3, 132.4, 132.0, 131.9, 131.1, 130.4, 128.3, 127.6, 127.5, 127.2, 125.9, 125.0, 124.9, 120.5, 119.4, 117.4, 114.8, 42.1, 35.1, 33.7, 26.8, 26.6, 26.0. Condiciones de separación de atropoisómeros: Columna HPLC IC CH_2Cl_2 (100%), 15 minutos volumen muerto, 30 s/tubo.

III.III.8. Síntesis de las sales de imidazopiridinio 80-82

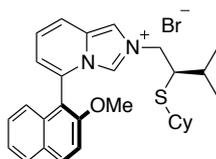
III.III.8.1. Síntesis del bromuro de 2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio (**80**)



Una disolución de 5-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,5-*a*]piridina (**77**) (49 mg, 0.193 mmol) y (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (72 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo seco se calienta durante 71 horas a 60°C . Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose **80** como un sólido verdoso (76 mg, 76 %). $[\alpha]_D^{20} +24.5$ (c 0.065 en CH_2Cl_2). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.59-7.41 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.71 (2H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 13.6, 3.9$ Hz), 4.26-4.13 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.12-3.01 (1H, m), 2.27-2.17 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.79-1.66 (1H, m), 1.59-1.52 (1H, m), 1.46-1.33 (2H, m)

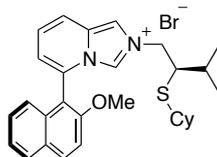
1.30-1.17 (2H, m), 1.14 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.07-0.97 (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.85-0.77 (1H, m), 0.81-0.67 (1H, m). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 134.0, 132.5, 131.3, 130.1, 129.2, 129.0, 128.4, 125.4, 124.7, 124.6, 122.4, 120.5, 117.8, 116.1, 113.1, 111.5, 56.8, 55.6, 54.1, 45.3, 33.9, 33.8, 31.2, 27.6, 25.5, 21.0, 17.7. MS (CI): m/z (%): $[\text{M}^+ - \text{Br}]$, 439 (18), 254.9 (6), 185 (100), 129 (38); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 439.2419; encontrado: 439.2405.

III.III.8.2. Síntesis del bromuro de 2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio [(*R_aR*)-81]



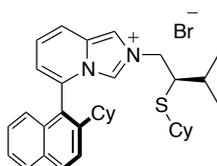
Una disolución de 5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]piridina [**R-(78)**] (49 mg, 0.175 mmol) y (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (72 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo seco se calienta durante 70 horas a 45 °C. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose (**R_aR**)-**81** como un sólido blanco (91 mg, 96 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +77.8$ (c 0.05 en CH_2Cl_2). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 6.1, 3.3$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 7.35 (2H, dd, $J = 9.4, 7.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 13.5, 10.5$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 2.31-2.19 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 1.47-1.31 (1H, m), 1.39-1.30 (1H, m), 1.27-1.22 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03-0.90 (2H, m), 0.98-0.81 (1H, m), 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.71-0.57 (1H, m). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 134.0, 132.5, 131.3, 130.1, 129.2, 129.0, 128.4, 125.4, 124.7, 124.6, 122.4, 120.5, 117.8, 116.1, 113.1, 111.5, 56.8, 55.6, 54.1, 45.3, 33.9, 33.8, 31.2, 27.6, 25.5, 21.0, 17.7. MS (EI): m/z (%): $[\text{M}^+ - \text{Br}]$, 459 (2), 275 (3), 185 (100), 129 (21); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OS}$: 459.2470; encontrado: 459.2470.

III.III.8.3. Síntesis del bromuro de 2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio [(*S_aR*)-81]



Una disolución de 5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]piridina [**S-(78)**] (50 mg, 0.18 mmol) y (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (75 mg, 0.28 mmol) en acetonitrilo seco se calienta durante 72 horas a 45 °C. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose (**S_aR**)-**81** como un sólido verdoso (100 mg, 96 %). [α]_D²⁰ -72.8 (c 0.06 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.50 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.14 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.95-7.88 (2H, m), 7.83 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.43-7.37 (2H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.66 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.7 Hz), 4.05 (3H, s), 4.03-3.91 (1H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.33-2.21 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 1.59-1.51 (1H, m), 1.48-1.39 (1H, m), 1.38-1.32 (1H, m), 1.21-1.11 (1H, m), 1.05-0.95 (2H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.86-0.80 (1H, m), 0.88 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.69-0.57 (1H, m). δ 156.0, 134.0, 132.4, 131.7, 129.8, 129.2, 129.1, 128.4, 126.0, 124.9, 124.4, 122.4, 122.1, 120.5, 120.4, 117.4, 116.1, 115.9, 113.5, 111.1, 56.9, 55.5, 54.3, 45.6, 34.0, 33.8, 31.4, 26.0, 25.5, 20.8, 17.8. MS (EI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 459 (5), 275 (3), 185 (100), 129 (28); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₉H₃₅N₂OS: 459.2470; encontrado: 459.2480.

III.III.8.4. Síntesis del bromuro de 5-(2-ciclohexil-1-naftil)-2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio [(*R_aR*)-82]

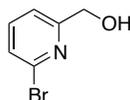


Una disolución de 5-(2-ciclohexil-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]piridina [**R-(79)**] (11 mg, 0.034 mmol) y (*R*)-(1-bromo-3-metil-2-butenil)(ciclohexil)sulfuro (**6**) (13 mg, 0.048

mmol) en acetonitrilo seco se calienta durante 72 horas a 45 °C. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose (**R_a**,**R**)-**82** como un sólido amarillo (17 mg, 85 %). $[\alpha]_D^{20} +28.1$ (*c* 0.145 en CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.10 (3H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.46-7.31 (2H, m), 7.07 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 5.32 (1H, m), 4.08 (1H, dd, *J* = 13.5, 10.4 Hz), 3.22-3.02 (1H, m), 2.23-2.09 (3H, m), 1.83-1.61 (9H, m), 1.61-1.40 (4H, m), 1.15-1.05 (4H, m), 1.04 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.03-0.90 (3H, m), 0.85 (3H, d, *J* = 6.6 Hz). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 146.2, 132.6, 132.4, 132.2, 130.7, 129.0, 128.9, 128.1, 126.7, 125.1, 124.8, 124.1, 123.6, 123.2, 120.4, 119.0, 117.9, 55.3, 52.9, 45.1, 42.6, 35.2, 34.3, 33.8, 31.3, 26.6, 26.4, 26.0, 25.8, 25.6, 22.8, 20.8, 17.9. MS (CI): *m/z* (%): [M⁺-Br], 511 (2), 327 (100), 326 (62), 243 (28), 185 (18), 129 (10), 69 (39); HRMS: *m/z*: calculado para C₃₄H₄₃N₂S: 511.3114; encontrado: 511.3147.

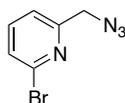
III.III.9. Síntesis de la 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (**88**)

III.III.9.1. Síntesis del (6-bromo-2-piridil)metanol (**84**)

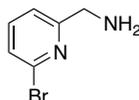


A una disolución de 6-bromopiridina-2-carbaldehído (**83**) (5 g, 26.9 mmol) en metanol (118 mL) se añade poco a poco NaBH₄ (1.02 g, 26.9 mmol). Después de dejar agitando a temperatura ambiente durante 1 hora se gotea HCl 2M hasta que finaliza el borboteo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en CH₂Cl₂, basificando dicha disolución con Na₂CO₃. Se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **84** (5.05 g, 100 %) como un líquido amarillo, que se usa en el siguiente paso de reacción sin purificación previa. Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.²⁷⁶

²⁷⁶ Landa, A.; Minkkilä, A.; Blay, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3472.

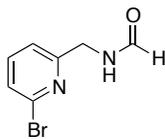
III.III.9.2. Síntesis de la 6-bromo-2-azidometilpiridina (85)

A una disolución enfriada a 0 °C en atmósfera inerte de (6-bromo-2-piridil)metanol (**84**) (4 g, 21.3 mmol) y DPPA (5.67 mL, 25.5 mmol) en tolueno seco (25 mL) se añade muy lentamente DBU (3.8 mL, 25.5 mmol). Se deja agitando 1 hora permitiendo que la mezcla de reacción vaya alcanzando la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1:4 AcOEt-Ciclohexano), obteniéndose **85** como un líquido amarillo (5.1 g, 100 %). Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.²⁷⁷

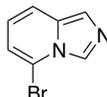
III.III.9.3. Síntesis de la 6-bromo-2-aminometilpiridina (86)

A una disolución de 6-bromo-2-azidometilpiridina (**85**) (5.1 g, 23.95 mmol) en THF (11 mL) se añade lentamente PPh₃ (6.91 g, 26.34 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se añade H₂O (690 mg, 38.32 mmol) agitando a temperatura ambiente 16 horas. Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añade HCl 0.5M (50 mL) y se extrae con Et₂O (3x30 mL). La fase acuosa se basifica con NaOH hasta pH=10, y se extrae con CH₂Cl₂ (3x30 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **86** (3.45 g, 80 %) como un líquido amarillo que se emplea sin purificación previa en el siguiente paso de reacción. Los datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.²⁷⁷

²⁷⁷ Liang, J.; Zhang, J.; Zhu, L.; Duarandin, A.; Young Jr., V. G.; Geacintov, N.; Canary, J. W. *Inorg. Chem.* **2009**, 11196.

III.III.9.4. Síntesis de la *N*-[(6-bromo-2-piridil)metil]formamida (87**)**

Una disolución de 6-bromo-2-aminometilpiridina (**86**) (3.3 g, 17.6 mmol) en formiato de etilo (72 mL) se calienta durante 14 horas a 45 °C. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **87** (3.67 g, 97 %) como un sólido blanco que se emplea sin purificación previa en el siguiente paso de reacción. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (1H, s), 7.54 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 6.70 (1H, banda ancha), 4.58 (1H, s), 4.57 (1H, s); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 161.3, 157.7, 141.7, 139.3, 127.1, 121.1, 42.7.

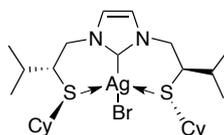
III.III.9.5. Síntesis de la 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridina (88**)**

A una suspensión de *N*-[(6-bromo-2-piridil)metil]formamida (**87**) (2.72 g, 12.6 mmol) en tolueno seco se añade POCl₃ (3.53 mL, 37.9 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 80 °C durante 15 horas. Una vez terminada la reacción se filtra y el sólido restante se lava varias veces con CH₂Cl₂, obteniéndose **88** como un sólido blanco (916 mg, 37 %). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 9.74 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.22 (1H, t, *J* = 8.2 Hz); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 133.2, 127.5, 126.0, 123.4, 119.3, 114.4. MS (CI): *m/z* (%): [M⁺+1], 198.9 (100), 196.9 (88), 182.9 (37), 164.9 (31); HRMS: *m/z* calculado para C₇H₅N₂Br: 195.9636 (⁷⁹Br), encontrado: 195.9633 (⁷⁹Br); 197.9616 (⁸¹Br); encontrado 197.9617 (⁸¹Br).

III.IV. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores nuevos carbenos *N*-heterocíclicos quirales

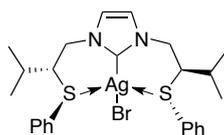
III.IV.1. Síntesis de los complejos de plata 96-100

III.IV.1.1. Síntesis del complejo de plata 96



A una disolución del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-1-imidazolio (**25·Br**) (104 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 mL) se añade en oscuridad Ag₂O (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente en oscuridad durante 2 horas y la mezcla de reacción se filtra sobre Celita. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **96** como una espuma blanca (105 mg, 84 %). $[\alpha]_D^{20}$ -27.7 (c 0.4 en CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (2H, s), 4.29 (2H, dd, *J* = 14.1, 6.6 Hz), 4.03 (2H, dd, *J* = 14.1, 8.7 Hz), 2.93-2.89 (2H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 1.95-1.80 (4H, m), 1.79-1.60 (6H, m), 1.58-1.56 (2H, m), 1.31-1.10 (10H, m), 1.04 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.98 (6H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.1, 121.8, 55.7, 53.5, 44.9, 34.1, 34.0, 30.3, 26.0, 25.8, 25.7, 20.4, 18.0; MS (CI): *m/z* (%): 580 (12), 545 (40), 543 (42), 501 (43), 499 (77), 185 (55), 129 (40), 83 (100), 69 (52), 61 (55); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₅H₄₄N₂S₂BrAg: 622.1180; encontrado: 622.1186.

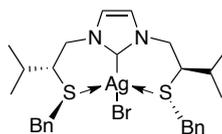
III.IV.1.2. Síntesis del complejo de plata 97



A una disolución del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(feniltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolio (**26·Br**) (101 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 mL) se añade en oscuridad Ag₂O (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente en oscuridad durante 5 horas y la mezcla de reacción se filtra sobre Celita. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **97** como una espuma amarilla (115 mg, 94 %). $[\alpha]_D^{20}$ -21.6 (c 0.35 en

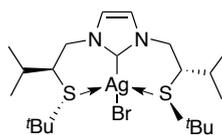
CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.16 (10H, m), 6.92 (2H, s), 4.30 (2H, dd, *J* = 14.1, 5.8 Hz), 3.98 (2H, dd, *J* = 14.1, 8.8 Hz), 3.45 (2H, ddd, *J* = 8.8, 5.8, 3.4 Hz), 2.01-1.95 (2H, m), 1.13 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.08 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.2, 134.6, 131.2, 129.1, 127.0, 121.7, 58.4, 54.5, 30.1, 20.2, 18.4; MS (FAB): *m/z* (%): 425 (39) [M⁺-Ag-Br], 133 (19), 123 (100), 95 (37), 81 (10), 69 (20).

III.IV.1.3. Síntesis del complejo de plata **98**



A una disolución del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(benciltio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolío (**27·Br**) (107 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 mL) se añade en oscuridad Ag₂O (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente en oscuridad durante 5 horas y la mezcla de reacción se filtra sobre Celita. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **98** como una espuma blanca (118 mg, 92 %). [α]_D²⁰ -91.6 (*c* 1 en CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.17 (10H, m), 6.85 (2H, s), 4.21 (2H, dd, *J* = 14.0, 5.8 Hz), 3.82 (2H, dd, *J* = 14.0, 9.1 Hz), 3.50 (2H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.44 (2H, d, *J* = 13.4 Hz), 2.78-2.74 (2H, m), 1.90-1.86 (2H, m), 0.99 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.96 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.2, 137.8, 129.1, 128.5, 127.1, 121.5, 54.8, 53.7, 37.0, 30.3, 20.1, 18.2; MS (EI): *m/z* (%): 453 (56) [M⁺-Ag-Br], 193 (22), 137 (73), 91 (100), 69 (24); HRMS: *m/z*: calculado para C₂₇H₃₇N₂S₂: 453.2398; encontrado: 453.2423.

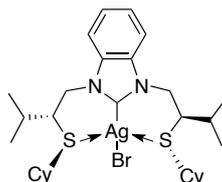
III.IV.1.4. Síntesis del complejo de plata **99**



A una disolución del bromuro de (*S,S*)-1,3-bis[2-(*terc*-butilitio)-3-metilbutil]-1*H*-3-imidazolío (**29·Br**) (104 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 mL) se añade en oscuridad Ag₂O (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente en oscuridad durante 5 horas y la mezcla de reacción se filtra sobre Celita. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **99** como una espuma amarilla (108 mg, 95 %). [α]_D²⁰ +124.1 (*c* 1 en

CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.05 (2H, s), 4.30 (2H, dd, $J = 14.1, 7.1$ Hz), 4.03 (2H, dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz), 2.92 (2H, td, $J = 7.7, 2.7$ Hz), 1.87-1.84 (2H, m), 1.24 (18H, s), 1.04 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.02 (6H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 181.1, 121.2, 54.3, 50.0, 42.9, 30.5, 29.8, 28.9, 18.9, 17.6; MS (CI): m/z (%): 493 (40), 491 (38), 449 (50), 447 (95), 390 (33), 159 (58), 103 (90), 69 (60), 57 (100); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{S}_2\text{BrAg}$: 570.0867; encontrado: 570.0901.

III.IV.1.5. Síntesis del complejo de plata **100**



A una disolución del bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-1-benzimidazolío (**30·Br**) (113 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) se añade en oscuridad Ag_2O (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente en oscuridad durante 2 horas y la mezcla de reacción se filtra sobre Celita. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **100** como una espuma marrón (122 mg, 84 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +35.5$ (c 0.6 en CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (2H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz), 7.45 (2H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz), 4.59 (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 4.45 (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 3.20-3.15 (2H, m), 2.43-2.32 (2H, m), 1.97-1.82 (4H, m), 1.75-1.47 (9H, m), 1.30-1.16 (9H, m), 1.10 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08 (6H, d, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 190.7, 134.0, 124.1, 111.7, 52.6, 52.6, 44.7, 34.0, 30.1, 25.8, 25.7, 25.6, 20.5, 18.1; MS (CI): m/z (%): 595 (35), 593 (34), 549 (45), 303 (43), 185 (100), 129 (51), 83 (61); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{S}_2\text{BrAg}$: 672.1337; encontrado: 672.1329.

III.IV.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y acrilatos empleando como catalizadores los complejos de plata 96-100. Procedimiento general

A una suspensión de la imina (0.15 mmol) y el catalizador (7.5×10^{-3} mmol, 5 mol%), en ausencia de luz, se añade la base (0.015 mmol, 10 mol%) disuelta en el disolvente de la reacción (0.25 mL). La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se enfría hasta la temperatura requerida y se añade entonces el dipolarófilo (0.18 mmol). La mezcla se agita a dicha temperatura durante el tiempo conveniente en cada caso. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-hexano 1:1). La configuración absoluta de los cicloaductos enriquecidos enantioméricamente se determinó mediante comparación del signo de la rotación óptica con los valores descritos en la bibliografía. El exceso enantiomérico de los productos se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral de fase estacionaria AS, usando como eluyente una mezcla hexano-ⁱPrOH 90:10, un flujo de 1 mL/min y una temperatura de 30 °C.

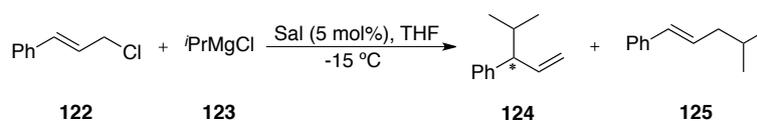
Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos **103**, **114-117** coinciden con los existentes en la bibliografía

III.V. Reacciones de adición alílica asimétrica libre de cobre entre derivados de cinamilo y reactivos de Grignard catalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos

III.V.1. Procedimiento general

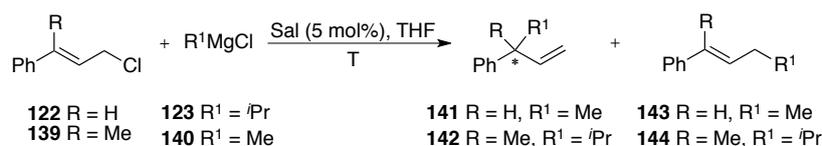
En atmósfera inerte, a una disolución de la sal precursora (0.0125 mmol, 5 mol%) en el disolvente utilizado en la reacción (0.5 mL), se añade el reactivo de Grignard correspondiente (0.375 mmol) a -15 °C y se deja agitando 10 minutos. A continuación se añade gota a gota el derivado alílico (0.25 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando a dicha temperatura. Una vez completada la reacción se añade NH₄Cl_(sat) (2 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca con NaSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (100% pentano), dando una mezcla de S_N2 y S_N2' cuantificada por RMN y CG.

III.V.1.1. Adición de cloruro de *iso*-propilmagnesio a cloruro de cinamilo



Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el apartado **III.V.1.** y siendo la carga de la sal precursora del catalizador un 5 mol%, se obtienen los productos **124** y **125**, cuyos datos espectroscópicos son coincidentes con los de la bibliografía.¹²⁹ Los diferentes resultados obtenidos se resumen en las tablas 3-8. La conversión, la regioselectividad y el exceso enantiomérico fueron determinados por CG con fase estacionaria quiral β -DEX 110 con un programa 100-20-190-20-10 [Temperatura inicial (°C)-tiempo inicial (min)-temperatura final (°C)-gradiente de temperatura (°C/min)-tiempo final (min)] usando He como fase móvil a 15 psi. Tr: 15.07 min (*R*), 15.34 min (*S*). La configuración absoluta fue determinada por los datos existentes en la bibliografía.²⁷⁸

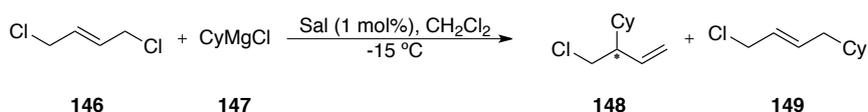
III.V.1.2. Adición de cloruro de metilo e *iso*-propilmagnesio a cloruro de cinamilo y cloruro de α -metilcinamilo



Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el apartado **III.V.1.** y siendo la carga de la sal precursora del catalizador un 5 mol%, se obtienen los productos **141-144** (Tabla 11), cuyos datos espectroscópicos son coincidentes con los de la bibliografía.¹⁷⁵ La conversión, la regioselectividad y el exceso enantiomérico fueron determinados por CG con fase estacionaria quiral β -DEX 110 con un programa 60-10-80-1-190-20-5 [Temperatura inicial (°C)-tiempo inicial (min)-temperatura intermedia (°C)-gradiente de temperatura (°C/min)-temperatura final (°C)-gradiente de temperatura (°C/min)-tiempo final (min)] usando He como fase móvil a 45 cm/s.

²⁷⁸ Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10799.

III.V.1.3. Adición de cloruro de ciclohexilmagnesio a *trans*-1,4-diclorobut-2-eno

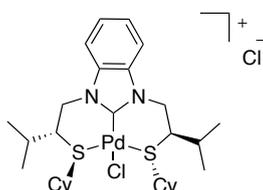


Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el apartado **III.V.1.** y siendo la carga de la sal precursora del catalizador un 1 mol%, se obtienen los productos **148** y **149** (Tabla 12), cuyos datos espectroscópicos son coincidentes con los de la bibliografía.¹⁶⁶ La conversión, la regioselectividad y el exceso enantiomérico fueron determinados por CG con fase estacionaria quiral β -DEX 110 con un programa 85-120-1-190-20-10 [Temperatura inicial (°C)-temperatura intermedia (°C)-gradiente de temperatura (°C/min)-temperatura final (°C)-gradiente de temperatura (°C/min)-tiempo final (min)] usando He como fase móvil a 15 psi. Tr: 29.65 min (*S*), 30.16 min (*R*). La configuración absoluta fue determinada por los datos existentes en la bibliografía.¹⁶⁶

III.VI. Reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva catalizada por carbenos de paladio *N*-heterocíclicos funcionalizados con tioéteres quirales

III.VI.1. Síntesis de los complejos de paladio 151-153, 163-172

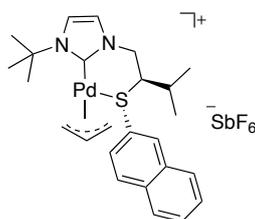
III.VI.1.1. Síntesis del complejo de paladio 151



Sobre una disolución de bromuro de (*R,R*)-1,3-bis[2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-3*H*-benzo[d]imidazol-1-*io* (**30-Br**) (96 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añade Ag₂O (22 mg, 0.1 mmol) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 1 hora en oscuridad a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade [PdCl₂(CH₃CN)₂] (52 mg, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtra a través de Celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se

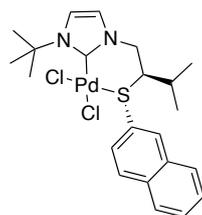
purifica por cromatografía en columna (1:10 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose un aceite amarillo, que por trituración con dietil éter origina **151** como un sólido amarillo (105 mg, 86 %). P.f. = 88-90 °C (dec.). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (dd, 2H, *J* = 6.5, 3.5 Hz), 7.51 (dd, 2H, *J* = 6.5, 3.0 Hz), 5.42 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz), 4.25 (m, 2H), 3.04 (d, 2H, *J* = 10.5 Hz), 2.98 (sa, 2H), 2.48 (sa, 2H), 2.12 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz), 1.85-1.74 (m, 9H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.25 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz), 1.22 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 161.8, 133.0, 125.9, 112.7, 54.3, 52.0, 49.7, 36.0, 33.1, 31.0, 26.7, 26.5, 24.7, 19.8, 19.5. [α]_D²⁰ = -95.2 (c 1.4, CHCl₃). HRMS *m/z* calculado para C₂₉H₄₆N₂S₂CIPd (M⁺-Cl): 627.1826; encontrado 627.1879.

III.VI.1.2. Síntesis del complejo de paladio **152**



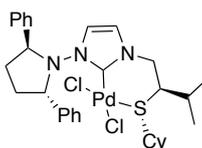
A una disolución del bromuro de (*R*)-1-(*tert*-butil)-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**63**) (36 mg, 0.084 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añade Ag₂O (11 mg, 0.046 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [Pd(η³-C₃H₅)(COD)](SbF₆) (41 mg, 0.084 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y la eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo, que por tratamiento con pentano origina el producto **152** en forma de sólido amarillento (63 mg, 100 %). [α]_D²⁰ +94.2 (c 0.1 en CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.93-7.78 (2H, m), 7.77-7.66 (1H, m), 7.64-7.52 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.39-7.32 (1H, m), 7.06-6.83 (1H, m), 5.72-5.45 (1H, m), 4.65 (1H, dd, *J* = 14.9, 11.2 Hz), 4.48 (0.5H, dd, *J* = 14.7, 9.6 Hz), 4.41-4.32 (1H, m), 4.33-4.19 (1.5H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.32 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 3.22 (0.5H, d, *J* = 12.6 Hz), 3.05 (0.5H, d, *J* = 12.5 Hz), 2.29-2.07 (1H, m), 1.48-1.36 (9H, m), 1.17-1.01 (6H, m). ¹³C RMN (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 133.8, 130.5, 129.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 126.7, 122.6, 120.9, 120.6, 119.7, 73.0, 60.1, 60.1, 55.9, 55.7, 32.1, 31.6, 28.6, 20.9, 19.2. MS (ES): *m/z* (%): 499 (95), 459 (100), 353 (2), 229 (3), 173 (2).

III.VI.1.3. Síntesis del complejo de paladio 153



A una disolución del bromuro de (*R*)-1-(*terc*-butil)-3-[3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**63**) (36 mg, 0.084 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añade Ag₂O (11 mg, 0.046 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [PdCl₂(CH₃CN)₂] (22 mg, 0.084 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **153** en forma de sólido amarillo (32 mg, 73 %). $[\alpha]_D^{20} +12.5$ (*c* 0.1 en CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.82 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.63-7.49 (2H, m), 7.40-7.32 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.17 (1H, s), 6.68 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.19-5.00 (1H, m), 4.76-4.66 (1H, m), 3.51-3.31 (1H, m), 2.51-2.28 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.30 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.21 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). ¹³C RMN (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 163.3, 131.5, 130.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 126.9, 126.8, 126.7, 125.3, 122.6, 121.8, 61.1, 55.8, 31.7, 31.4, 28.1, 20.9, 19.6. MS (ES): *m/z* (%): 459 (69), 457 (100), 456 (50), 455 (53), 419 (12), 296 (12), 241 (12).

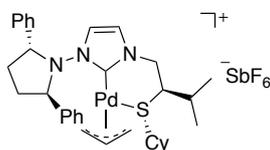
III.VI.1.4. Síntesis del complejo de paladio 163



A una disolución del bromuro de 3-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidín]-1*H*-3-imidazolio (**52**) (10 mg, 0.018 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.5 ml) se añade Ag₂O (2.1 mg, 0.009 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [PdCl₂(CH₃CN)₂] (5 mg, 0.018 mmol) y se deja agitando una

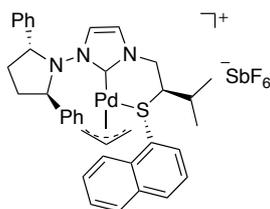
noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación de disolventes a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **163** en forma de sólido naranja (6.2 mg, 53 %). $[\alpha]_D^{20} +18.4$ (*c* 0.1 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.69 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.50-7.10 (9H, m), 6.43 (1H, s), 5.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.69-5.64 (1H, m), 4.55-4.26 (2H, m), 4.22-4.05 (2H, m), 2.94-2.70 (2H, m), 2.69-2.50 (1H, m), 2.40-2.19 (3H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.75-1.63 (1H, m), 1.51-1.33 (3H, m), 0.63 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.57 (3H, d, $J = 6.7$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 129.9, 129.1, 128.9, 128.7, 121.2, 120.9, 68.3, 67.0, 56.0, 51.5, 48.1, 33.3, 32.8, 32.6, 27.3, 27.1, 25.6, 22.6, 20.7. MS (ES): m/z (%): 618 (72), 616 (79), 615 (40), 614 (73), 613 (45), 580 (100), 579 (30), 578 (95), 577 (46), 576 (27).

III.VI.1.5. Síntesis del complejo de paladio **164**



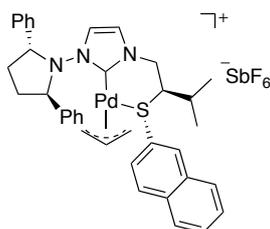
A una disolución del bromuro de 3-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-[(*2R,5R*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-3-imidazolio (**51**) (51 mg, 0.092 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añade Ag_2O (11 mg, 0.046 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{COD})](\text{SbF}_6)$ (45 mg, 0.092 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **164** en forma de sólido blanco (71 mg, 90 %). $[\alpha]_D^{20} +175.6$ (*c* 0.1 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62-6.96 (10H, m), 6.62 (1H, s), 6.49 (0.7H, s), 6.43 (0.3H, s), 5.84-5.38 (1H, m), 5.18-4.57 (3H, m), 4.56-4.33 (1H, m), 4.24-4.01 (1H, m), 4.01-3.79 (1H, m), 3.63-3.39 (1H, m), 3.37-3.17 (1H, m), 2.79-2.65 (3H, m), 2.58 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.49-2.16 (2H, m), 2.03-1.80 (2H, m), 1.79-1.59 (3H, m), 1.49-1.15 (6H, m), 1.14-1.03 (3H, m), 1.02-0.91 (3H, m). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 172.7, 172.5, 129.1, 129.0, 128.6, 127.9, 121.1, 121.0, 120.0, 119.3, 118.6, 118.4, 71.0, 60.9, 54.5, 49.8, 34.8, 34.7, 33.3, 30.4, 27.0, 26.8, 25.3, 21.1, 19.6. MS (ES): m/z (%): 620 (30), 618 (41), 578 (47), 357 (39), 355 (35), 328 (34), 222 (100).

III.VI.1.6. Síntesis del complejo de paladio 165



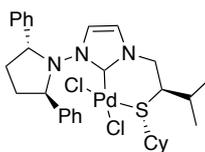
A una disolución del bromuro de 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**59**) (41 mg, 0.069 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añade Ag₂O (8 mg, 0.034 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [Pd(η^3 -C₃H₅)(COD)](SbF₆) (34 mg, 0.069 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación de disolventes a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **165** en forma de sólido amarillento (52 mg, 85 %). $[\alpha]_D^{20} +144.6$ (*c* 0.1 en CH₂Cl₂) ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.51 (1H, d, *J* = 8.2, 3.8 Hz), 8.17-7.91 (2H, m), 7.82-7.60 (2H, m), 7.58-7.09 (11H, m), 6.67 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.37-5.95 (1H, m), 5.88-5.69 (0.7H, m), 5.67-5.43 (2.3H, m), 5.36-5.27 (0.5H, m), 5.26-5.17 (0.5H, m), 5.01-4.72 (2H, m), 4.47-3.95 (2H, m), 3.89-3.32 (2H, m), 2.98-2.64 (2H, m), 2.54-2.42 (1H, m), 2.32-2.18 (1H, m), 1.33-1.11 (3H, m), 1.02-0.72 (3H, m). ¹³C RMN (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 172.2, 171.5, 135.3, 134.8, 132.6, 132.5, 132.4, 130.1, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 126.3, 126.2, 124.7, 124.6, 122.0, 120.0, 119.5, 118.3, 118.2, 77.6, 71.7, 65.7, 64.0, 63.1, 58.3, 58.1, 52.3, 52.2, 33.0, 32.8, 29.6, 29.4, 21.3, 21.2, 19.7. MS (ES): *m/z* (%): 664 (46), 463 (38), 330 (24), 295 (100), 222 (80).

III.VI.1.7. Síntesis del complejo de paladio 166



A una disolución del bromuro de 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**67**) (37 mg, 0.062 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añade Ag₂O (8 mg, 0.034 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [Pd(η³-C₃H₅)(COD)](SbF₆) (31 mg, 0.062 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación de disolventes a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **166** en forma de sólido amarillo (30 mg, 53 %). [α]_D²⁰ +141.1 (*c* 0.1 en CH₂Cl₂); ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.23-8.01 (1H, m), 7.99-7.77 (3H, m), 7.72-7.56 (2H, m), 7.47-7.12 (11H, m), 7.67 (1H, s), 7.57-7.42 (1H, m), 5.81-5.48 (1H, m), 5.14-4.63 (3H, m), 4.40-3.82 (3H, m), 3.66-3.37 (2H, m), 3.00-2.61 (3H, m), 2.62-2.18 (2H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.21-1.05 (3H, m), 1.03 (3H, m). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 172.5, 172.2, 134.1, 134.0, 133.5, 133.3, 133.2, 130.8, 130.2, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 121.8, 121.7, 120.3, 119.7, 118.5, 73.3, 72.5, 67.9, 63.2, 62.6, 59.4, 58.9, 52.6, 48.7, 29.5, 21.3, 21.1, 19.4. MS (ES): *m/z* (%): 664 (21), 662 (42), 623 (54), 486 (60), 463 (88), 328 (50), 222 (100).

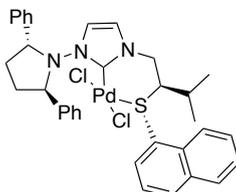
III.VI.1.8. Síntesis del complejo de paladio 167



A una disolución del bromuro de 3-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-1*H*-3-imidazolio (**51**) (51 mg, 0.092 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añade Ag₂O (11 mg, 0.046 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [PdCl₂(CH₃CN)₂] (24 mg, 0.092 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **167** en forma de sólido color anaranjado (45 mg, 75 %). [α]_D²⁰ +105.4 (*c* 0.125 en CH₂Cl₂); ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.45-7.18 (10H, m), 6.53 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.06-5.96 (1H, m), 4.77-4.63 (1H, m), 4.31 (1H, dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz), 4.13 (1H, dd, *J* = 15.3, 2.7 Hz), 2.81-2.59 (2H, m), 2.36-2.18 (2H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.61-1.51 (3H, m), 1.49-1.35 (2H, m), 1.36-1.09 (7H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.98

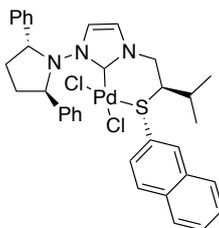
(3H, d, $J = 6.5$ Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 129.4, 129.2, 128.9, 128.3, 128.1, 119.4, 69.4, 67.5, 52.0, 51.0, 34.8, 34.4, 33.2, 31.5, 30.1, 26.0, 25.8, 25.3, 21.0, 19.3. MS (ES): m/z (%): 616 (17), 614 (7), 580 (62), 578 (100), 577 (97), 576 (50), 496 (10).

III.VI.1.9. Síntesis del complejo de paladio 168



A una disolución del bromuro de 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(1-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**59**) (41 mg, 0.069 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añade Ag_2O (8 mg, 0.034 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (18 mg, 0.069 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **168** en forma de sólido marrón (39 mg, 81 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +69.9$ (c 0.1 en CH_2Cl_2); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 134.2, 133.0, 132.6, 131.1, 130.0, 129.7, 129.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.1, 127.4, 126.8, 125.7, 121.7, 120.3, 62.9, 53.4, 35.5, 30.5, 30.2, 20.3, 20.0. MS (ES): m/z (%): 518 (50), 448 (21), 290 (8), 229 (36), 173 (100).

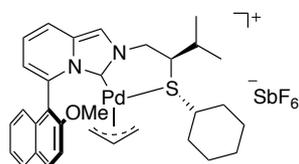
III.VI.1.10. Síntesis del complejo de paladio 169



A una disolución del bromuro de 1-[(2*R*,5*R*)-2,5-difenilpirrolidin]-3-[(*R*)-3-metil-2-(2-naftiltio)butil]-1*H*-3-imidazolio (**67**) (37 mg, 0.062 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añade Ag_2O (8 mg, 0.034 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y

bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (16 mg, 0.062 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto **169** en forma de sólido marrón (31 mg, 72 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +118.3$ (c 0.1 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.84-7.70 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.59-7.45 (4H, m), 7.43-7.25 (7H, m), 7.26-7.02 (2H, m), 6.90-6.66 (2H, m), 4.71-4.52 (1H, m), 4.47-4.30 (1H, m), 2.75-2.53 (2H, m), 2.57-2.42 (1H, m), 2.26-2.12 (2H, m), 2.01-1.89 (1H, m), 1.76-1.63 (1H, m), 1.35-1.22 (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.1$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 131.9, 130.6, 129.8, 129.6, 129.1, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.7, 127.4, 121.6, 119.9, 67.5, 61.0, 53.3, 30.4, 28.2, 20.2, 20.0. MS (ES): m/z (%): 658 (7), 520 (11), 519 (45), 518 (100), 290 (9).

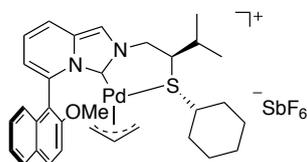
III.VI.1.11. Síntesis del complejo de paladio (R_a,R)-170



A una disolución del bromuro de 2-[(R)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5- a]-2-piridinio [(R_a,R)-**81**] (33 mg, 0.061 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añade Ag_2O (8 mg, 0.034 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{COD})](\text{SbF}_6)$ (30 mg, 0.061 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto (R_a,R)-**170** en forma de sólido gris (18 mg, 34 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +243.6$ (c 0.1 en CH_2Cl_2) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09-7.93 (2H, m), 7.92-7.78 (1H, m), 7.79-7.64 (1H, m), 7.61-7.33 (2H, m), 7.30-7.21 (1H, m), 7.20-7.12 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 9.2, 6.7$ Hz), 6.72-6.58 (1H, m), 5.54-5.03 (0.5H, m), 5.02-4.91 (1H, m), 4.60-4.24 (1H, m), 4.17-4.04 (0.5H, m), 4.02-3.84 (1H, m), 3.84-3.64 (2H, m), 3.62-3.52 (1H, m), 3.23-2.84 (3H, m), 2.56-2.42 (1H, m), 2.37-2.33 (1H, m), 2.21-2.05 (2H, m), 1.98-1.83 (2H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.63-1.45 (2H, m), 1.44-1.30 (2H, m), 1.18-1.14 (3H, m), 1.14-1.11 (1H, m), 1.10-1.05 (3H, m). MS (FB): m/z (%): 605 (56), 459 (36), 275

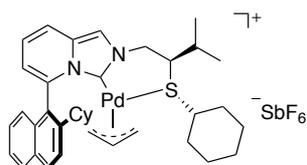
(48), 129 (100), 83 (52), 69 (52).

III.VI.1.12. Síntesis del complejo de paladio (*S_aR*)-170



A una disolución del bromuro de 2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio [(*S_aR*)-**81**] (50 mg, 0.093 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añade Ag₂O (12 mg, 0.05 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade [Pd(η³-C₃H₅)(COD)](SbF₆) (46 mg, 0.093 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación de disolventes a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto (*S_aR*)-**170** en forma de sólido marrón (66 mg, 83 %). [α]_D²⁰ +140.7 (c 0.1 en CH₂Cl₂); ¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 156.0, 155.1, 132.4, 132.3, 132.1, 129.1, 128.8, 128.5, 128.0, 125.9, 124.9, 124.5, 124.4, 123.7, 120.1, 119.0, 118.1, 117.7, 115.7, 115.6, 114.5, 113.4, 76.8, 63.4, 63.2, 57.9, 52.5, 49.9, 33.8, 32.5, 29.8, 26.7, 25.5, 21.6. MS (ES): *m/z* (%): 605 (35), 604 (42), 602 (46), 483 (100), 482 (65), 481 (64), 275 (30); HRMS: *m/z*: calculado para C₃₂H₃₉N₂OPdS: 605.1818; encontrado: 605.1826. Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X mediante difusión lenta de hexano en una disolución de (*S_aR*)-**170** en CH₂Cl₂.

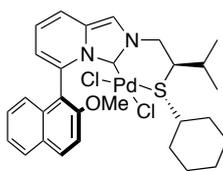
III.VI.1.13. Síntesis del complejo de paladio (*R_aR*)-171



A una disolución de bromuro de 5-(2-ciclohexil-1-naftil)-2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio [(*R_aR*)-**82**] (17 mg, 0.029 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.5 ml) se añade Ag₂O (3.3 mg, 0.015 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente,

en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{COD})](\text{SbF}_6)$ (14 mg, 0.029 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto (***R_aR***-171) en forma de sólido marrón (21 mg, 80 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.4$ (*c* 0.1 en CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.10-7.75 (3H, m), 7.72-7.41 (5H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz), 6.68-6.52 (1H, m), 6.39-6.18 (4H, m), 6.13-5.92 (1H, m), 4.97 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.84-4.46 (1H, m), 4.38-3.88 (1H, m), 4.97 (2H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.49-3.16 (1H, m), 3.09-2.89 (1H, m), 2.89-2.54 (4H, m), 2.52-2.24 (3H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 1.90-1.58 (8H, m), 1.24-0.94 (8H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 130.6, 128.7, 128.0, 126.6, 126.4, 125.9, 125.6, 124.9, 123.1, 123.0, 120.1, 118.4, 116.8, 116.0, 114.5, 113.9, 76.8, 66.3, 62.1, 58.2, 52.9, 50.1, 49.6, 43.0, 36.3, 34.0, 32.4, 32.3, 29.9, 29.7, 27.2, 27.1, 27.0, 26.8, 26.2, 26.2, 25.5, 21.9, 21.4. MS (ES): m/z (%): 657 (100), 616 (44), 535 (87), 534 (64), 533 (65); HRMS: m/z : calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{PdS}$: 657.2495; encontrado: 657.2503.

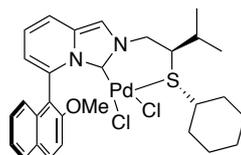
III.VI.1.14. Síntesis del complejo de paladio (***R_aR***-172)



A una disolución del bromuro de 2-[(*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5-*a*]-2-piridinio [(***R_aR***-81)] (33 mg, 0.061 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añade Ag_2O (8 mg, 0.034 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (16 mg, 0.061 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto (***R_aR***-172) en forma de sólido amarillo (14 mg, 36 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -131.8$ (*c* 0.05 en CH_2Cl_2); $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.48-7.35 (2H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.29 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.01-2.91 (1H, m), 2.34-

2.29 (1H, m), 2.15-2.09 (1H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.80-1.72 (1H, m), 1.69-1.64 (1H, m), 1.58-1.49 (2H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.92-0.82 (3H, m). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 133.4, 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 126.4, 125.2, 125.1, 124.2, 123.9, 123.7, 121.5, 121.3, 120.8, 120.7, 113.4, 56.9, 55.2, 53.6, 52.7, 34.4, 32.5, 31.5, 26.7, 26.6, 25.4, 19.9, 19.8. MS (ES): m/z (%): 618 (72), 616 (79), 615 (40), 614 (73), 613 (45), 580 (100), 579 (30), 578 (95), 577 (46), 576 (27).

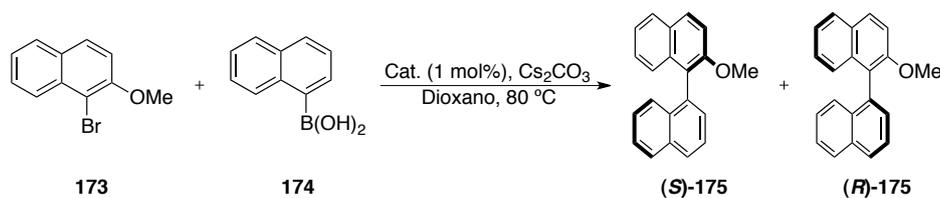
III.VI.1.15. Síntesis del complejo de paladio (S_aR)-172



A una disolución del bromuro de 2-[(R)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutil]-5-(2-metoxi-1-naftil)imidazo[1,5- a]-2-piridinio [(S_aR)-**81**] (50 mg, 0.093 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añade Ag_2O (12 mg, 0.05 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente, en oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción se añade $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (24 mg, 0.093 mmol) y se deja agitando una noche a temperatura ambiente. La filtración sobre celita y eliminación del disolvente a presión reducida da lugar a un residuo que por tratamiento con pentano origina el producto (S_aR)-**172** en forma de sólido amarillo (33 mg, 56 %). $[\alpha]_D^{20} +74.1$ (c 0.1 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.50 (0.5H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.14 (1H, t, $J = 10.2$ Hz), 8.04 (0.5, s), 7.96 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.77-7.04 (6H, m), 7.02-6.87 (1H, m), 6.35 (0.3H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.99-4.68 (0.7H, m), 4.67-4.40 (1H, m), 4.05-3.80 (3H, m), 3.62-3.49 (0.5H, m), 2.72-2.59 (0.5H, m), 2.59-2.34 (1H, m), 2.29-1.85 (2H, m), 1.84-1.67 (2H, m), 1.64-1.50 (4H, m), 1.42-1.18 (3H, m), 1.12-0.94 (6H, m). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 133.5, 133.4, 132.8, 132.5, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.4, 127.5, 124.8, 124.3, 124.2, 124.0, 123.4, 123.0, 121.7, 121.6, 121.5, 120.6, 120.5, 119.7, 117.5, 117.4, 117.4, 114.7, 114.6, 114.2, 113.5, 113.4, 57.7, 56.8, 56.7, 55.1, 53.3, 52.4, 50.4, 49.3, 34.5, 32.6, 32.5, 31.5, 28.2, 27.1, 27.0, 26.7, 26.5, 25.5, 25.4, 22.2, 21.4, 19.9, 19.7. MS (ES): m/z (%): 605 (35), 604 (42), 602 (46), 483 (100), 482 (65), 481 (64), 275 (30).

III.VI.2. Reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva catalizada por los complejos de paladio 150-154, 158-172. Procedimiento general

En un matraz Schlenk con un imán agitador, se añade Cs_2CO_3 (65.2 mg, 0.2 mmol), el ácido borónico (0.15 mmol) y el complejo carbeno de paladio correspondiente (0.001 mmol) bajo atmósfera de Argon. Se añade seguidamente tolueno seco (0.5 mL) y el bromuro de arilo (0.1 mmol) (si los bromuros de arilo son sólidos se añaden inicialmente). La mezcla de reacción se agita a la temperatura de trabajo hasta que se consume el bromuro de arilo (la reacción se sigue por cromatografía en capa fina). La mezcla de reacción se filtra sobre celita y ésta se lava con CH_2Cl_2 . Las fracciones orgánicas reunidas se concentran a presión reducida y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice o en placas preparativas de gel de sílice usando como eluyente mezclas de Hexano–AcOEt, obteniéndose los productos (**R**)-175 y (**S**)-175 (Tablas 13-16), cuyos datos espectroscópicos son coincidentes con los descritos en la bibliografía.²²⁷ El exceso enantiomérico de los productos se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral de fase estacionaria IA, usando como eluyente una mezcla hexano-*i*PrOH 99.5:0.5, un flujo de 0.8 mL/min y una temperatura de 30 °C. La configuración absoluta fue determinada por comparación con los datos de la bibliografía.²²⁷



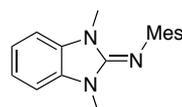
III.VII. Síntesis de nuevas especies de nitrógeno (I)

III.VII.1. Síntesis del compuesto 196



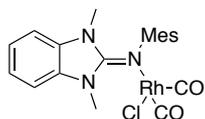
A una disolución de tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-3-io (**195**) (200 mg, 0.74 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añade 2,4,6-trimetil anilina (0.22 mL, 1.56 mmol) y la mezcla resultante se agita en microondas a 160 °C durante una hora. Una vez enfriado a temperatura ambiente el disolvente se elimina y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (1:20 MeOH-CH₂Cl₂), obteniéndose **196** como un sólido blanco (131 mg, 48 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.39-7.34 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 6.92 (2H, s), 3.41 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.10 (6H, s). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 148.5, 139.8, 136.1, 131.2, 130.9, 130.6, 125.8, 111.2, 31.3, 21.5, 18.7. IR. (film) ν = 750, 856, 995, 1037, 1067, 1489, 1553, 1601, 1623, 3286 cm⁻¹. HRMS calculado para C₁₈H₂₂N₃⁺: 280.180822; encontrado 280.180738. Análisis elemental calculado (%) para C₁₈H₂₂N₃BF₄: C 58.88, H 6.04, N 11.44; encontrado C 59.17, H 6.24, N 11.51.

III.VII.2. Síntesis del compuesto 197



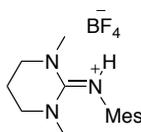
A una suspensión de KH (43 mg, 1.06 mmol) en THF (10 mL) se añade el compuesto **196** (130 mg, 0.35 mmol) y la mezcla se agita a 45 °C durante una noche. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se extrae con Et₂O (2 x 10 mL). La fase orgánica se concentra, originando **197** como un sólido amarillo (55 mg, 56 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 6.95-6.83 (2H, m), 6.80-6.66 (4H, m), 3.04 (6H, s), 2.15 (3H, s), 1.99 (6H, s). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 143.6, 143.2, 132.2, 129.1, 128.6, 127.2, 119.3, 104.8, 27.8, 19.7, 17.6. IR. (film) ν = 732, 798, 926, 1014, 1088, 1202, 1260, 1384, 1444, 1505, 1605, 1658, 2922 cm⁻¹. HRMS calculado para C₁₈H₂₁N₃⁺: 279.173543; encontrado 279.173367.

III.VII.3. Síntesis del compuesto 198



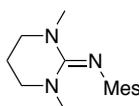
A una disolución de **197** (30 mg, 0.12 mmol) en THF (2.5 mL) se añade $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ (21 mg, 0.06 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía flash (Florisil, 1:99 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose el producto **198** como un sólido marrón (45 mg, 88 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.22\text{-}7.02$ (3H, m), 6.99-6.85 (2H, m), 6.75 (1H, s), 4.19 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.87 (3H, s). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 183.4$ (d, $J = 53.8$ Hz), 179.5 (d, $J = 75.0$ Hz), 153.5, 144.8, 134.3, 133.6, 130.9, 130.5, 129.2, 128.3, 127.8, 122.1, 121.9, 108.3, 107.4, 32.8, 29.9, 28.9, 19.8, 17.8. IR. (film) $\nu = 732, 801, 927, 1015, 1203, 1383, 1501, 1652, 1992, 2068, 2922$ cm^{-1} .

III.VII.4. Síntesis del compuesto 200



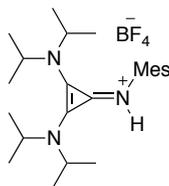
A una disolución enfriada de MesNH_2 (1.15 mL, 8.19 mmol) en THF (15 mL) a -78 $^\circ\text{C}$ se añade una disolución de BuLi 1.6 M gota a gota (5.12 mL, 8.19 mmol). Una vez finalizada la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se añade tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropirimidin-1-ilo (**199**). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante una noche. El aceite que queda como residuo después de eliminar el disolvente a presión reducida se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con una disolución saturada de NaBF_4 (2 x 10 mL). Una vez secada la fase orgánica con MgSO_4 , se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se lava con Et_2O (3 x 2 mL), obteniéndose **200** como un sólido blanco (709 mg, 78 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.88$ (1H, s), 6.88 (2H, s), 3.43 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.99 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.17 (2H, q, $J = 6.0$ Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.4, 136.0, 132.2, 132.0, 129.7, 48.4, 39.3, 21.9, 20.4, 18.1$. IR. (film) $\nu = 876, 1009, 1061, 1235, 1320, 1375, 1423, 1446, 1558, 1615, 2918, 3321$ cm^{-1} . HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3^+$: 246.196468; encontrado 246.196491. Análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{BF}_4$: C 54.07, H 7.26, N 12.61; encontrado C 54.39, H 7.51, N 12.85.

III.VII.1.5. Síntesis del compuesto 201



A una disolución de KHMDs (126 mg, 0.60 mmol) en tolueno (5 mL) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade la sal **200** (200 mg, 0.60 mmol) y la mezcla se agita durante una hora. Después de alcanzar la temperatura ambiente se elimina el disolvente a presión reducida, y el aceite resultante se extrae con CH_2Cl_2 (5 mL). La eliminación del disolvente a presión reducida permite obtener el producto **201** como un sólido amarillo (141 mg, 96 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 6.63 (2H, d, J = 0.4 Hz), 3.09 (4H, t, J = 6 Hz), 2.57 (6H, s), 2.10 (3H, s), 1.93 (6H, s), 1.84 (2H, q, J = 6.0 Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 152.7, 129.0, 128.5, 49.5, 39.1, 23.7, 21.1, 19.4. IR. (film) ν = 850, 1051, 1203, 1367, 1397, 1417, 1468, 1504, 1583, 1615, 2854, 2908 cm^{-1} . Análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3$: C 73.43, H 9.45, N 17.13; encontrado C 73.91, H 9.21, N 16.89.

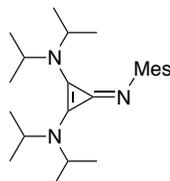
III.VII.1.6. Síntesis del compuesto 204



A una disolución de tetrafluoroborato de 1,2-bis(di-*iso*-propilamino)-3-clorociclopropenilo (**203**) (300 mg, 0.84 mmol) en THF (4 mL) se añade 2,4,6-trimetil anilina (236 μL , 1.68 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo 24 horas. Después de permitir que alcance temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (15 mL) y se extrae con una disolución saturada de NaBF_4 (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se lava Et_2O (3 x 2 mL), obteniéndose el compuesto **204** como un sólido amarillo (357 mg, 93 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (1H, s), 6.82 (2H, s), 3.48 (4H, hep, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.16 (6H, s), 1.52 (24H, d, J = 6.8 Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 137.8, 136.1, 133.0, 129.0, 114.9, 113.8, 50.4, 21.4, 20.6, 17.8. IR. (film) ν = 996, 1031, 1045, 1074, 1346, 1506, 2973, 3270 cm^{-1} .

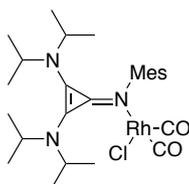
HRMS calculado para $C_{24}H_{40}N_3^+$: 370.321669; encontrado 370.321677. Análisis elemental calculado (%) para $C_{24}H_{40}N_3BF_4$: C 63.02, H 8.81, N 9.19; encontrado C 62.88, H 9.01, N 9.15.

III.VII.1.7. Síntesis del compuesto 205



A una suspensión de KH (48 mg, 1.20 mmol) en THF (5 mL) se añade el compuesto **204** (130 mg, 0.35 mmol) y la mezcla se agita a 60 °C durante una noche. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se extrae con Et₂O (2 x 10 mL). Se elimina el disolvente de la fase orgánica, obteniéndose el compuesto **205** como un sólido amarillo (201 mg, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 6.63 (2H, s), 3.38 (4H, hep, *J* = 6.4 Hz), 2.10 (3H, s), 1.98 (6H, s), 1.07 (24H, d, *J* = 6.4 Hz). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 151.4, 131.7, 129.3, 128.5, 125.0, 113.2, 49.9, 22.6, 21.2, 19.3. IR. (film) ν = 850, 1130, 1159, 1216, 1253, 1312, 1367, 1435, 1472, 1537, 2932, 2971 cm⁻¹. HRMS calculado para $C_{24}H_{40}N_3^+$: 370.321674; encontrado 370.321445. Análisis elemental calculado (%) para $C_{24}H_{39}N_3$: C 77.99, H 10.64, N 11.37; encontrado C 80.12, H 10.48, N 11.20.

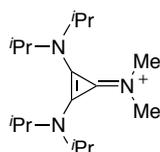
III.VII.1.8. Síntesis del compuesto 206



A una disolución de **205** (37 mg, 0.10 mmol) en THF (3 mL) se añade [RhCl(CO)₂]₂ (19.5 mg, 0.05 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida el residuo se lava con hexano (3 mL) y se seca, obteniéndose el producto **206** como un sólido marrón-

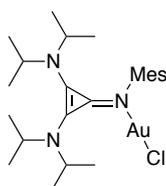
anaranjado (40 mg, 72 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 6.74 (2H, s), 4.34 (2H, hep, J = 6.8 Hz), 3.19 (2H, hep, J = 6.8 Hz), 2.25 (6H, s), 2.15 (3H, s), 1.35 (12H, d, J = 6.8 Hz), 0.82 (12H, d, J = 6.8 Hz). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_2Cl_2): δ = 184.2 (d, J = 59.2 Hz), 181.7 (d, J = 75.7 Hz), 148.1, 134.5, 134.2, 129.5, 128.0, 119.9, 116.4, 51.8, 50.6, 23.1, 21.8, 20.8, 20.4. IR. (film) ν = 854, 1136, 1156, 1211, 1341, 1367, 1449, 1472, 1799, 2055, 2973 cm^{-1} . HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClRh}$: 563.177882; encontrado 563.177386.

III.VII.1.9. Síntesis del compuesto 212



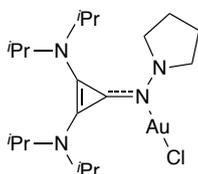
A una disolución de la sal de **203** (611 mg, 1.70 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 °C se burbujea durante 30 minutos NHMe_2 . Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se lava con una disolución saturada de NaBF_4 (2 x 10 mL) y la fase orgánica se seca con MgSO_4 . Una vez concentrado se obtiene el producto **212** como un aceite amarillo (580 mg, 92 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 3.89 (4H, sep, J = 6.9 Hz), 3.17 (6H, s), 1.33 (24H, d, J = 6.9 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ = 199.5, 50.9, 41.7, 20.8. IR. (neat) ν = 1021, 1034, 1043, 1090, 1140, 1154, 1182, 1340, 1374, 1421, 1509, 2947, 2979 cm^{-1} . HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_3$: 280.274724; encontrado 280.274983.

III.VII.1.10. Síntesis del compuesto 219

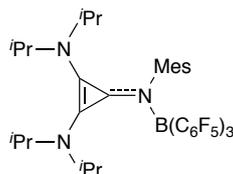


A una disolución de **205** (74 mg, 0.20 mmol) en THF (2 mL) se añade [AuCl(Me₂S)] (59 mg, 0.20 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 minutos. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo sólido se lava con pentano (3 mL) y se seca, obteniéndose el producto **219** como un sólido blanco (91 mg, 76 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 6.90 (2H, s), 3.99 (2H, hep, *J* = 6.8 Hz), 3.00 (2H, hep, *J* = 6.8 Hz), 2.31 (6H, s), 2.29 (3H, s), 1.55 (12H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.97 (12H, d, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 146.7, 135.4, 134.3, 129.8, 124.3, 116.9, 112.6, 51.1, 50.5, 23.7, 22.1, 21.2, 18.8. IR. (film) ν = 856, 1060, 1136, 1154, 1192, 1211, 1231, 1345, 1370, 1446, 1476, 1496, 2928, 2968 cm⁻¹. HRMS calculado para C₂₄H₃₉N₃ClAuNa: 624.239025; encontrado 624.239963. Análisis elemental calculado (%) para C₂₄H₃₉N₃ClAu: C 47.88, H 6.53, N 6.98; encontrado C 47.40, H 6.63, N 7.08.

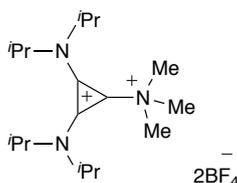
III.VII.1.11. Síntesis del compuesto **220**



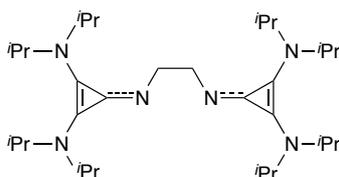
A una disolución de **211** (64 mg, 0.20 mmol) en THF (2 mL) se añade [AuCl(Me₂S)] (59 mg, 0.20 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 minutos. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo sólido se lava con pentano (3 mL) y se seca, obteniéndose el producto **220** como un sólido blanco (92 mg, 84 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 4.00 (señal ancha, 4H), 3.02 (2H, señal ancha), 2.69 (2H, señal ancha), 1.81 (4H, señal ancha), 1.35 (12H, señal ancha), 1.26 (12H, señal ancha). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 129.1, 127.2, 58.5, 50.8, 23.4, 22.0, 21.8. IR. (neat) ν = 1135, 1156, 1194, 1215, 1340, 1368, 1447, 1476, 1740, 2804, 2968 cm⁻¹. HRMS calculado para C₁₉H₃₆N₄ClAuNa: 575.218621; encontrado 575.219033. Análisis elemental calculado (%) para C₁₉H₃₆N₄ClAu: C 41.27, H 6.56, N 10.13; encontrado C 41.34, H 6.56, N 10.31.

III.VII.1.12. Síntesis del compuesto **221**

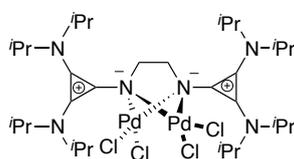
A una disolución de **205** (80 mg, 0.216 mmol) en tolueno (2 mL) se añade $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (110.6 mg, 0.216 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado microcristalino se filtra, se lava con pentano (1 x 1 mL) y se seca, obteniéndose el producto **221** como un sólido blanco (137 mg, 72 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 6.54 (2H, s), 3.64 (2H, hep, J = 6.8 Hz), 2.88 (2H, hep, J = 6.8 Hz), 2.06 (3H, s), 1.91 (6H, s), 1.05 (12H, d, J = 6.8 Hz), 0.91 (12H, d, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 143.8, 138.7, 137.2, 130.3, 121.0, 117.2, 52.6, 23.4, 23.2, 20.8, 19.8. ^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ := -4.46 ppm. IR. (film) ν = 664, 970, 1087, 1212, 1352, 1371, 1433, 1519, 1640, 2977 cm^{-1} . HRMS calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{BF}_{15}\text{Na}$: 904.288971; encontrado 904.289978. Análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{BF}_{15}$: C 57.22, H 4.46, N 4.77; encontrado C 57.05, H 4.32, N 4.23.

III.VII.1.13. Síntesis del compuesto **222**

A una disolución de **212** (150 mg, 0.41 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añade Me_3OBF_4 (60.2 mg, 0.41 mmol) y la mezcla se agita a 50 °C durante 2 horas. Una vez alcanzada la temperatura ambiente el precipitado blanco se filtra, se lava con CH_2Cl_2 (3 x 0.8 mL) y se seca, obteniéndose el producto **222** como un sólido blanco (104 mg, 54 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 4.24 (2H, sep, J = 6.8 Hz), 4.05 (2H, sep, J = 6.8 Hz), 3.70 (9H, s), 1.48 (12H, d, J = 6.8 Hz), 1.46 (12H, d, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ N= 129.1, 102.7, 57.8, 57.0, 54.0, 20.7, 20.0. IR. (neat) ν = 794, 836, 974, 1029, 1055, 1117, 1173, 1362, 1597, 1915, 2988 cm^{-1} . HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{BF}_4^+$: 382.301116; encontrado 382.301589.

III.VII.1.14. Síntesis del compuesto **223**

A una disolución de tetrafluoroborato de 1,2-bis-(di-*iso*-propilamino)-3-clorociclopropenilo (**203**) (2.45 g, 6.82 mmol) y trietilamina (0.8 mL) en CH_2Cl_2 (8 mL) se añade etilendiamina (200 mg, 3.33 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía flash (99:1→96:4 MeOH- CH_2Cl_2), obteniéndose [**223**• H_2][BF_4]₂ como un sólido blanco (3.2 g, 72%). La desprotonación de este sólido (900 mg, 1.28 mmol) con KHMDS (562 mg, 2.69 mmol) en THF (9 mL) origina el compuesto **223** como un sólido anaranjado (535 mg, 79 %). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ = 4.10 (4H, s), 3.45 (4H, hep, J = 6.8 Hz), 3.37 (4H, hep, J = 6.8 Hz), 1.13 (24H, d, J = 6.8 Hz), 0.98 (24H, d, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ := 126.2, 113.6, 109.5, 55.8, 47.1, 46.4, 20.0, 19.2. IR. (film) ν = 730, 1028, 1127, 1156, 1221, 1302, 1367, 1424, 1548, 2932, 2968 cm^{-1} . HRMS calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{N}_6^+$: 529.495218; encontrado 529.495691.

III.VII.1.15. Síntesis del compuesto **224**

A una disolución de **223** (200 mg, 0.35 mmol) en THF (2 mL) se añade [$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$] (180 mg, 0.70 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo sólido se lava con pentano (3 x 2 mL) y se cristaliza por difusión lenta de pentano sobre una disolución del crudo en CH_2Cl_2 , obteniéndose el compuesto **224** como cristales rojos (72 mg, 21 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 3.90 (8H, hep, J = 6.8 Hz), 3.39 (4H, s), 1.23 (48H, d, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 131.1, 118.6, 57.7,

51.5, 22.9. IR. (film) $\nu = 1037, 1113, 1129, 1155, 1203, 1329, 1352, 1441, 1505, 1635, 2871, 2932, 2973 \text{ cm}^{-1}$. MS (ESI) m/z: 669 $[\text{M}^+ - \text{PdCl}_3]$.