



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



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

**CARBENOS *N*-HETEROCÍCLICO FUSIONADOS EN SISTEMAS DE
BIARILO: SÍNTESIS, ESTRUCTURA, COORDINACIÓN Y
APLICACIONES EN CATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA**

Memoria presentada por la
Licenciada Manuela Espina Núñez
para optar al grado de Doctor en
Química.

Sevilla, 2015



**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

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. Este interés proviene, sin duda, del reconocimiento general de que los sistemas vivos, que a su vez están formados por componentes quirales, interaccionan con dos enantiómeros de forma diferente, como resultado de relaciones diastereoisoméricas. Con frecuencia los receptores quirales interaccionan sólo con una molécula externa que posee la apropiada configuración absoluta, originando como resultado diferencias notables en la actividad farmacológica de ambos enantiómeros.

El ejemplo más antiguo de este campo de investigación data de 1858 cuando Pasteur realiza la resolución cinética del racemato del ácido tartárico, comprobando que si esta modificación se suministra como medio de cultivo al hongo *Penicillium glaucum* la fermentación cesa tan pronto como el enantiómero (*R,R*) se ha consumido. De esta forma el ácido (*S,S*)-(-)-tartárico pudo ser aislado del medio (Figura 1).¹

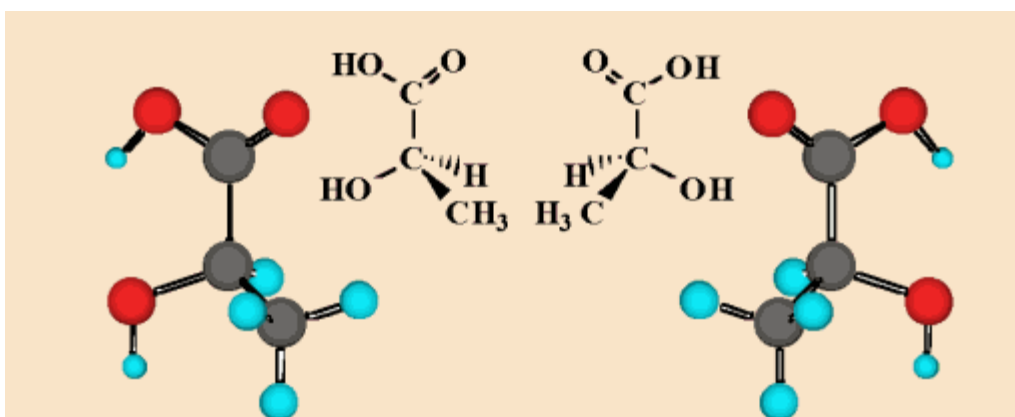


Figura 1

¹ Pasteur, L. (1858) "Mémoire sur la fermentation de l'acide tartarique", C. R. Acad. Sci. (Paris) 46, 615-618.

Sin embargo, la magnitud de esta diferenciación por parte de los seres vivos hacia un determinado enantiómero, no era imaginable hace años hasta ver los efectos dramáticos producidos por la administración de algunos fármacos en su forma racémica. Un buen ejemplo de la marcada diferencia de la acción de las dos formas enantioméricas de un compuesto dado es la talidomida,² que se utilizó como sedante en su forma racémica, comprobándose más tarde que el enantiomero (-) causa además deformaciones fetales importantes. El etambutol,³ considerado un agente antituberculoso de primera línea, representa de nuevo un ejemplo de fármaco comercializado en el que uno de los estereoisómeros presenta efectos secundarios indeseados, siendo el efecto adverso más importante la neuritis óptica (Figura 2).

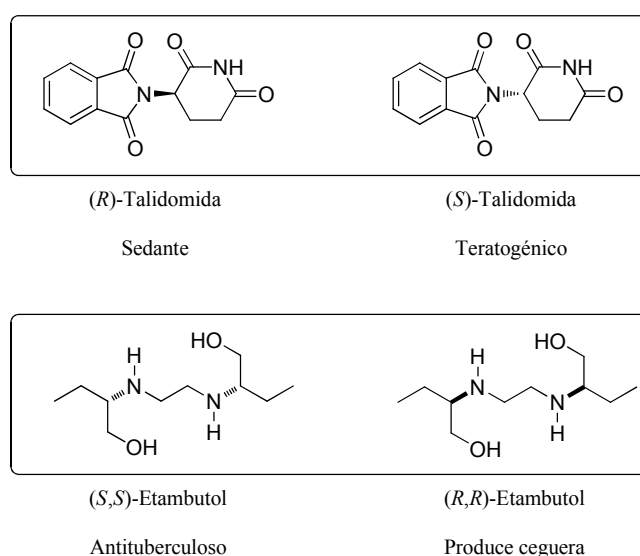


Figura 2

Este y otros ejemplos han forzado a la industria, ya no solo farmacéutica sino química en general, a focalizar más sus objetivos sintéticos; ya no basta obtener

² Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* **1979**, *29(II)*, 1640.

³ Chatterjee, V. K. K.; Buchanan, D. R.; Friedmann, A. I.; Green, M. *Brit. J. Dis. Chest* **1986**, *80*, 288.

productos con una conectividad atómica concreta, además se necesitan con una estereoquímica dada (Figura 3).

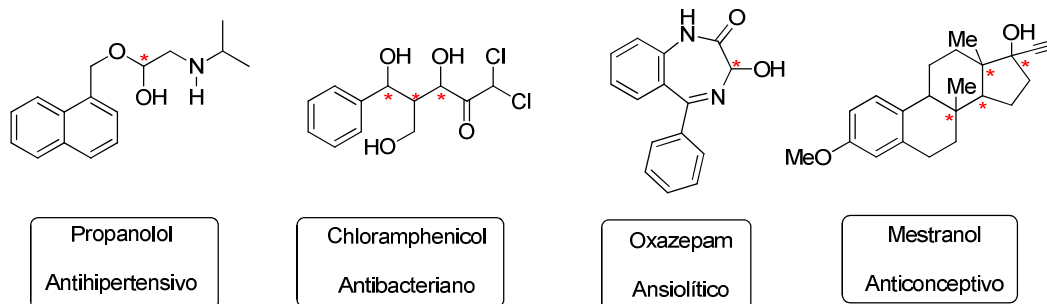


Figura 3

Para lograr este fin, es decir la obtención de productos en forma no racémica, se utilizan diferentes métodos como son la clásica resolución de mezclas racémicas o métodos en los que se emplean materiales de partida quirales y además ópticamente activos, obtenidos de fuentes naturales y sobre los que se llevan a cabo transformaciones de grupos funcionales presentes en la molécula hasta llegar al material deseado, pero sin alterar ninguna de las unidades estereogénicas iniciales. A pesar de estas alternativas existentes para la preparación de compuestos quirales de forma enantioméricamente pura, la síntesis asimétrica, y dentro de ella la catálisis asimétrica, es la alternativa más atractiva desde un punto de vista ambiental, económico y tecnológico, ya que los catalizadores quirales⁴ permiten generar productos enantioméricamente puros a partir de sustratos proquirales en grandes cantidades. Sin embargo, la inmensa mayoría de los catalizadores quirales son extremadamente complejos y caros, lo que hace necesaria su reutilización para asegurar la viabilidad económica de los diferentes procesos. En este aspecto de la catálisis asimétrica entra en juego el diseño racional y la optimización de nuevos catalizadores con estructuras “a medida” para aplicaciones de interés.

⁴ a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Eds: Springer-Verlag; Heidelberg *Comprehensive Asymmetric Catalysis* **1999**, Vol 1-3. b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* **1994** John Wiley & Sons. c) Ojima, L. *Catalytic Asymmetric Synthesis* **1993**, Ed. VCH Publishers.

Aunque el campo de la catálisis enantioselectiva se encuentra ampliamente dominado por la catálisis metálica, existen notables avances en el campo de la organocatálisis, que se basa en el empleo de moléculas orgánicas sencillas como catalizadores en procesos libres de metales.

En esta Tesis Doctoral se presentarán los resultados obtenidos en el diseño de nuevas familias de CNHs estables, con especial énfasis en el estudio de introducción de quiralidad axial en estos sistemas. Se describirá la optimización de dichos catalizadores mediante la modificación estructural de los ligandos presentes en los mismos, obteniéndose diferentes colecciones de compuestos en los cuales las propiedades tanto estéricas como electrónicas serán particulares en cada caso. Por otro lado, también se expondrá y comentará la aplicación de dichos catalizadores en catálisis enantioselectiva. Todos los resultados se expondrán en los siguientes capítulos:

Capítulo I. Antecedentes y objetivos.

Capítulo II. Diseño, síntesis, estructura y coordinación de *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos. Alquilación alílica asimétrica.

Capítulo III. Síntesis de ligandos de segunda generación: introducción de ejes estereogénicos. Cicloadición intermolecular [2+2] entre alquinos y alquenos.

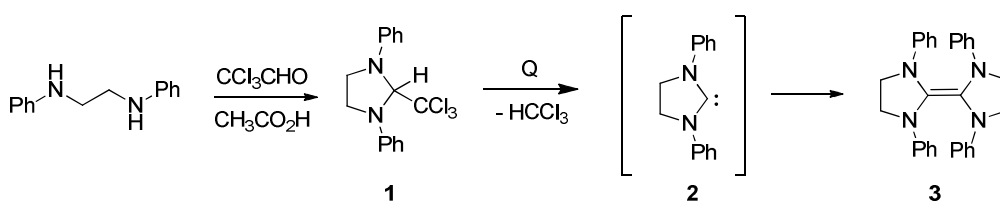
Capítulo IV. Funcionalización enantioselectiva de alcanos: Inserción de diazocompuestos mediante activación C-H enantioselectiva.

Capítulo I. Antecedentes y objetivos.

I.I. Desarrollo y estudio de aplicaciones de nuevas estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis homogénea enantioselectiva.

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

Los primeros estudios sobre carbenos *N*-heterocíclicos se remontan a las investigaciones de Wanzlick en los años 60 sobre los imidazol-2-ilidenos.⁵ Wanzlick y col. postularon que la presencia de sustituyentes nitrogenados sobre el carbono carbénico debería aumentar de forma significativa la estabilidad de dichas especies carbénicas. De esta forma, intentaron llevar a cabo la preparación del 1,3-difenilimidazolin-2-ilideno **2** por eliminación térmica de cloroformo a partir de **1** (Esquema 1). Sin embargo, el aislamiento del carbeno deseado no fue posible obteniéndose como único producto de la reacción la olefina dimérica **3** la cual podría haberse obtenido a través del carbeno intermedio **2**.



Esquema 1

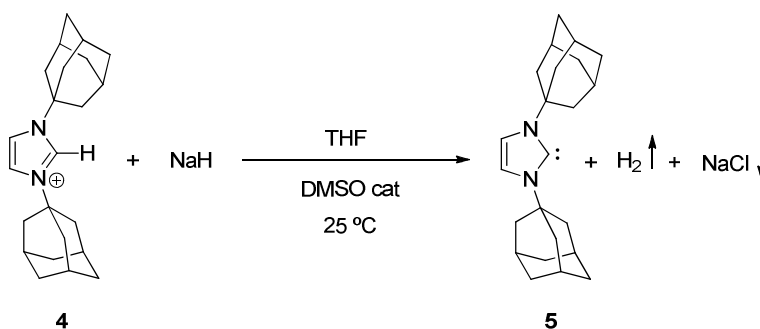
Sin embargo, los grandes avances en este campo arrancan fundamentalmente del trabajo posterior de Arduengo⁶ y col. que aislaron a principios de los 90 el primer carbeno *N*-heterocíclico estable **4** por desprotonación del cloruro de bis(1-adamantil)imidazolium **5** con hidruro sódico en THF en presencia de una cantidad catalítica de DMSO (Esquema 2). La estabilidad de este tipo de carbenos, denominados carbenos de tipo Arduengo, tiene su origen en diversos factores y ha sido objeto de numerosos estudios.⁷ Por un lado,

⁵ a) Wanzlick, H. W.; Kleiner, H. H. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1962**, *1*, 75; b) Wanzlick, H. W.; Esser, F.; Kleiner, H. H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1208. c) Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42.

⁶ Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

⁷ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874.

existe una donación π considerable desde el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno al orbital p vacío del carbeno. Además, la presencia de dos átomos de nitrógeno electronegativos como sustituyentes del átomo de carbono carbénico y un cierto carácter aromático del sistema, proporcionan una estabilización adicional. Junto con los factores electrónicos, los factores estéricos juegan un papel fundamental en la estabilización del carbeno, moderando su reactividad y dificultando el proceso de dimerización.



Esquema 1

El interés y la curiosidad despertada por los carbenos estables desde los resultados obtenidos por Arduengo han sido enormes, y han motivado un esfuerzo creciente de diversos grupos de investigación encaminado a la síntesis de distintos aminocarbenos con una considerable variedad estructural. Inicialmente la estabilidad de los carbenos se consideró limitada a los diaminocarbenos (el nitrógeno proporciona un adecuado carácter π donador/ σ aceptor) con sustituyentes voluminosos para dificultar la dimerización y con carácter aromático. Sin embargo, con posterioridad se han sintetizado y caracterizado carbenos cíclicos y acíclicos, aromáticos o saturados, derivados de imidazol o de otros heterociclos, condensados con otros anillos, derivados de la sustitución de uno de los nitrógenos por otros heteroátomos, e incluso con un solo heteroátomo estabilizador, destacando en este último grupo los carbenos cíclicos de tipo alquílico de Bertrand (CAACs)⁸ que destacan por su alta capacidad donadora σ (Figura 4).

⁸ Melaimi, M.; Soleilhavoup, M.; Bertrand G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 8810.

Esta diversidad estructural proporciona a su vez capacidad de modulación de las propiedades y la reactividad de los distintos carbenos y por tanto es fundamental para el posterior desarrollo de aplicaciones.

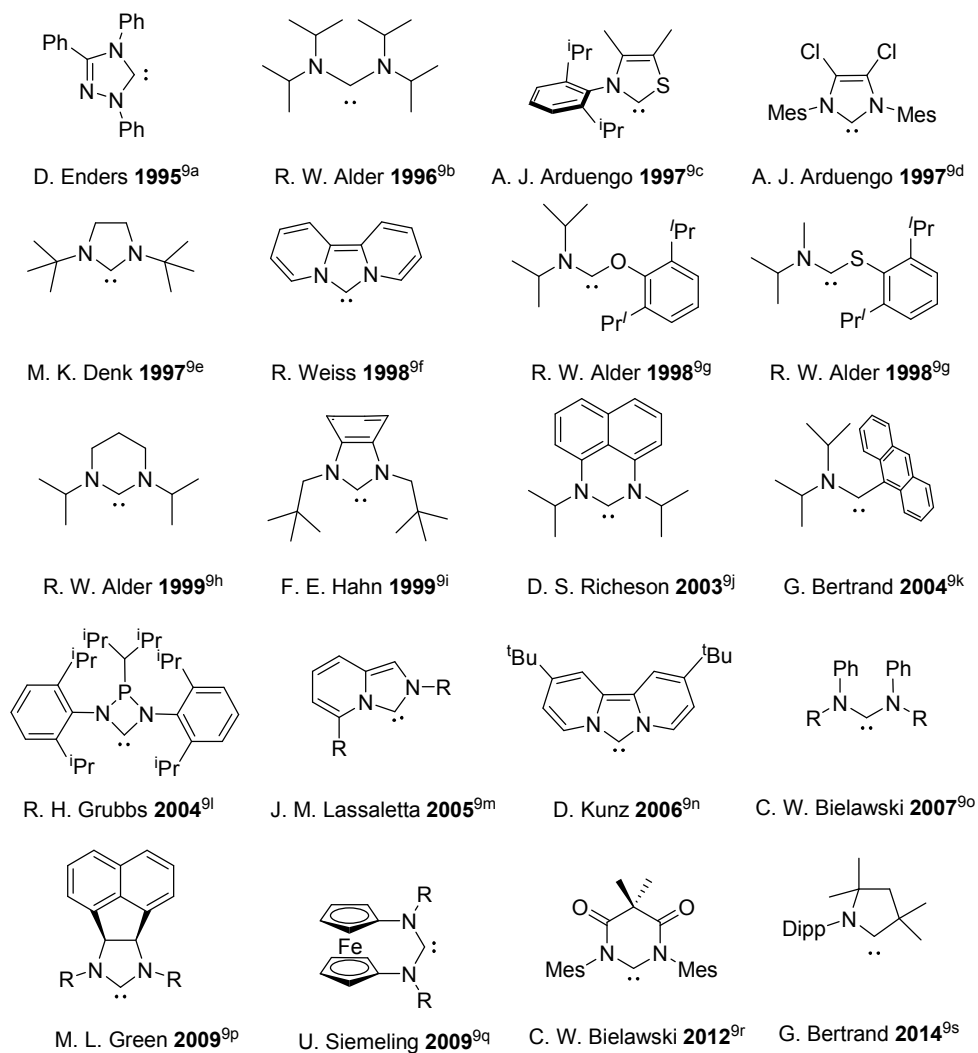


Figura 4. Diversidad estructural de aminocarbenos cíclicos y acíclicos estables.⁹

⁹ 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) Alder, R. W.; Allen, P. R.; Murray, M.; Orpen, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1121. c) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *Liebigs Ann.* **1997**, 365. d) Arduengo, A. J.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.;

La inmensa mayoría de las investigaciones realizadas en la última década en el campo de los carbenos *N*-heterocíclicos han estado motivadas por las excepcionales características de estabilidad y actividad catalítica que este tipo de compuestos confieren como ligandos a los complejos de metales de transición en los que se encuentran, erigiéndose como una alternativa convincente al uso de los ligandos tradicionales de tipo fosfina.¹⁰ Adicionalmente, los carbenos heterocíclicos han demostrado ser organocatalizadores efectivos en un número creciente de reacciones orgánicas. Sin embargo, se encuentran descritos en la bibliografía escasos ejemplos de aplicaciones de estos catalizadores en procesos enantioselectivos en los que se haya conseguido un elevado nivel de enantioselectividad.

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:

Khasnis, D.; Marshall, W. J.; Prakasha, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742. e) Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607. f) Weiss, R.; Reichel, S.; Handke, M.; Hampel, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 344. g) Alder, R. W.; Butts, C. P.; Orpen, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526. h) 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. i) Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Bläser, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931. j) Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314. k) Lavallo, V.; Mafhouz, J.; Canac, Y.; Donnadiou, B.; Schoeller, W.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670. l) Despagne-Ayoub, E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198. m) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290. n) Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Commun.* **2006**, 1378. o) Rosen, E. L.; Sanderson, M. D.; Saravanakumar, S.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 5774. p) Dastgir, S.; Coleman, K. S.; Cowley, A. R.; Green, M. L. H. *Dalton Trans.* **2009**, 7203. q) 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. r) Blake, G. A.; Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2012**, *31*, 3373. s) Martín, D.; Canac, Y.; Lavallo, V.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5023.

¹⁰ 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. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. e) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis (Topics in Organometallic Chemistry)*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg **2007**, 21.

- 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.

A pesar de la amplia variedad estructural descrita para carbenos *N*-heterocíclicos, nos resultó sorprendente el hecho de que, después de más de una década de investigación intensiva en la química de los diaminocarbenos, no se hubiesen descrito carbenos *N*-heterocíclicos sustituidos por heteroátomos sobre el sistema básico de diaminocarbeneo. A pesar de ello, dado el interés creciente por la obtención de catalizadores no basados en fósforo y la existencia de escasos ejemplos satisfactorios del uso en catálisis enantioselectiva de catalizadores que contengan ligandos quirales monodentados de este tipo, consideramos interesante el estudio de la síntesis y propiedades de nuevos CNHs *N*-dialquilamino sustituidos por heteroátomos. 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 5). 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-ilideno o imidazolidin-2-ilideno,¹¹ e incluso se mejora ligeramente la capacidad donadora σ , lo que sugiere una leve interacción conjugativa $n \rightarrow \pi$ de los grupos dialquilamino exocíclicos.

¹¹ 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.

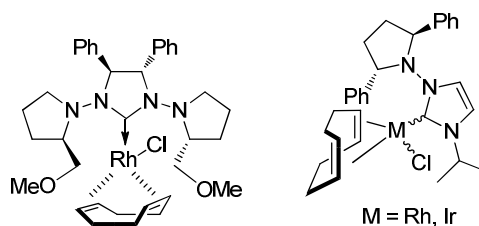


Figura 5. Ejemplos de CNHs con grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales.

En esta misma línea se han sintetizado *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos¹² modelo, así como sus correspondientes complejos de Rh(I) (Figura 6), 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.

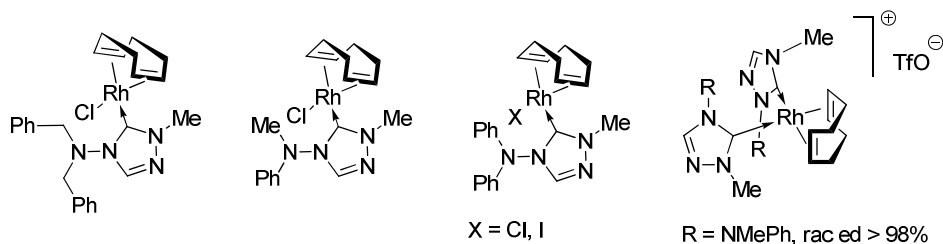


Figura 6. Complejos de Rh(I) de *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos.

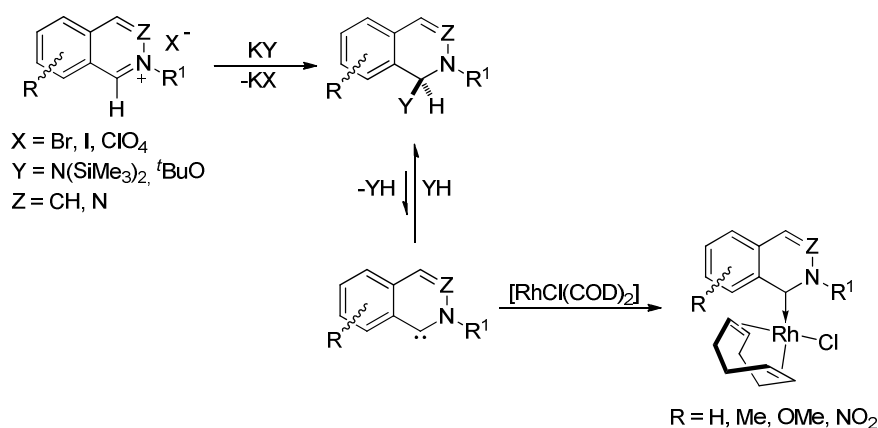
Adicionalmente, hemos abordado la síntesis de isoquinolin-¹³ y ftalacín-1-ilidenos¹⁴ (Esquema 3), que constituyen los primeros ejemplos de aminoaril carbenos cíclicos. Estos carbenos presentan excelentes propiedades como ligandos de metales de transición. Por otra parte, la conjugación del anillo bencénico con el carbono carbénico,

¹² Alcarazo, M.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5979.

¹³ Magriz, A.; Gómez-Bujedo, S.; Alvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Organometallics* **2010**, 29, 5941.

¹⁴ Gómez-Bujedo, S.; Alcarazo, M.; Pichon, C.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, 1180.

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.¹⁵



Esquema 3.

De una forma paralela se ha abordado el diseño de nuevas familias de CNHs entre los que destacan los diaminocarbenos con estructura de estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos^{9m} (Figura 7), con cuya síntesis se perseguía el estudio de la influencia que el anillo de piridina condensado con el de imidazol ejercía en las propiedades electrónicas de los carbenos resultantes con respecto a los imidazol-2-ilidenos.

¹⁵ 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.

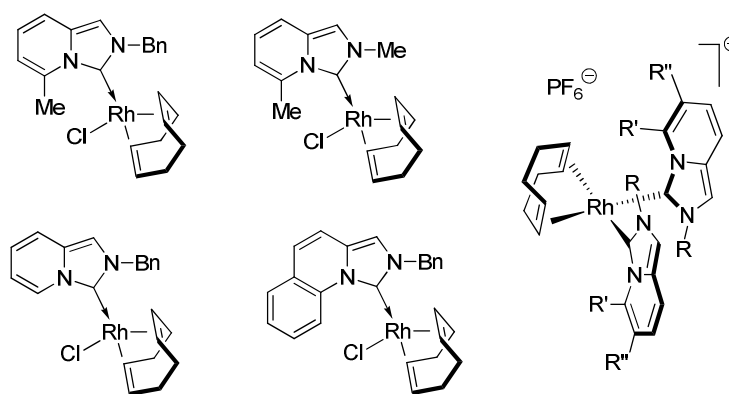


Figura 7. Complejos de Rh de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.

Además, destacando que en la bibliografía se encuentran descritos escasos ejemplos de ligandos C/S basados en carbenos *N*-heterocíclicos y funciones tioéter,¹⁶ en nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo el desarrollo de una nueva familia de ligandos mixtos CNH/S.^{11b,17} 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*). De esta forma, los catalizadores metálicos que contienen este tipo de ligandos pueden llegar a inducir niveles muy altos de control estereoquímico. Por otro lado, como estrategia de introducción de quiralidad, los tioéteres son particularmente atractivos ya que en la formación del complejo se genera un centro estereogénico en el átomo de azufre que, coordinado al metal, se dispone en una posición óptima para generar un entorno asimétrico.

¹⁶ 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.

¹⁷ a) Roseblade, S. J.; Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2007**, *26*, 2570. b) Ros, A.; Alcarazo, M.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Organometallics* **2008**, *27*, 4555. c) Ros, A.; Alcarazo, M.; Monge, D.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1557.

Los complejos catiónicos de paladio derivados de estos ligandos se han empleado en la sustitución alílica del acetato de 1,3-difenilpropeno con malonato de dimetilo, obteniéndose los compuestos deseados con buenos rendimientos y enantioselectividades que alcanzan hasta el 91% (Figura 8).^{11b, 17b}

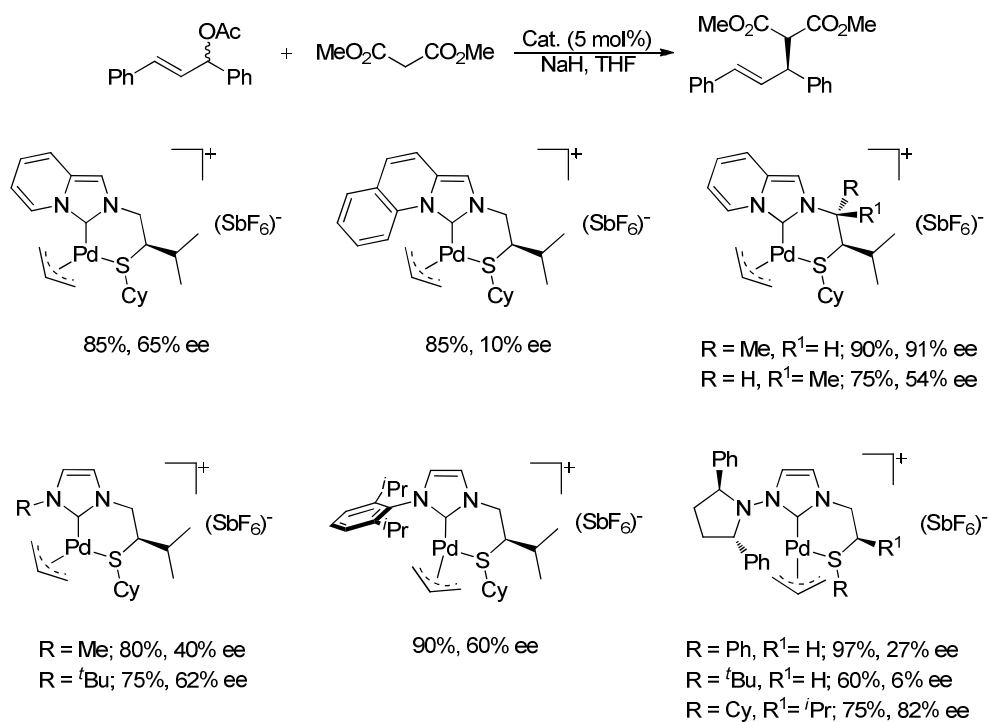


Figura 8. Empleo de complejos catiónicos de Pd derivados de CNH(Imidazol)/S en la sustitución alílica.

Adicionalmente, y basándonos en el escaso número de casos descritos en la bibliografía del empleo de ligandos tridentados basados en carbenos *N*-heterocíclicos, hemos abordado la síntesis de nuevos complejos metálicos tipo *pincer* con simetría C_2 que contienen ligandos tridentados quirales S/CNH/S.¹⁸ 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

¹⁸ Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Magriz, A.; Vázquez, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Dalton Trans.* **2009**, 8485.

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

Los complejos de plata derivados de estos ligandos S/CNH/S se han empleado en la reacción de cicloadición dipolar [3+2] entre la imina derivada del 2-tolilbenzaldehído y el acrilato de *tert*-butilo (Figura 9), obteniéndose los compuestos deseados con buenos rendimientos y con casi completa estereoselectividad *endo*, aunque con bajos niveles de enantioselectividad.

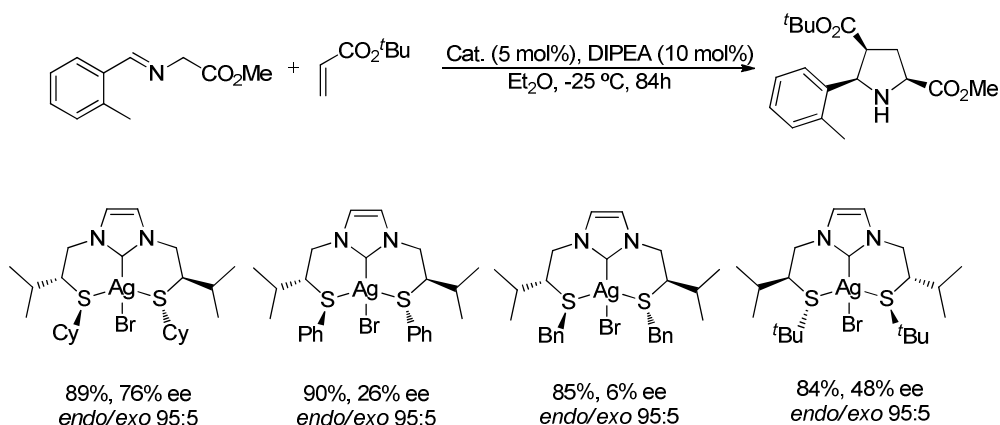


Figura 9. Empleo de complejos de Ag derivados de ligandos tipo *pincer* S/CNH/S en la cicloadición dipolar [3+2].

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 nuevas familias de CNHs. Los objetivos concretos a desarrollar han sido los siguientes:

- Diseño y síntesis de nuevos CNHs basados en *N*-dialquilamino-imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y *N*-dialquilamino-imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos como estructura básica.

Dentro de este contexto, uno de los propósitos que se persiguió en esta Tesis Doctoral fue el desarrollo de una estrategia novedosa para la introducción de quiralidad en CNHs estables integrados en sistemas de biarilo. En primer lugar, se consideró la posibilidad de sustituir el nitrógeno imidazólico de diaminocarbenos con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos con grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales. En segundo lugar, nos planteamos combinar este tipo de quiralidad con la quiralidad axial que proporcionaría al sistema la presencia de un eje axial configuracionalmente estable. Como consecuencia, se han desarrollado dos nuevas familias de carbenos *N*-heterocíclicos que incorporan estructuras de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos o imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos en un sistema heterobiarílico. Este tipo de carbenos son especialmente atractivos por la variabilidad estructural que permiten y, en función del esqueleto básico del carbeno, por las posibilidades de modulación de las propiedades electrónicas del mismo mediante la introducción de sustituyentes atractores o donadores de electrones en el anillo de piridina o isoquinolina (Figura 10).

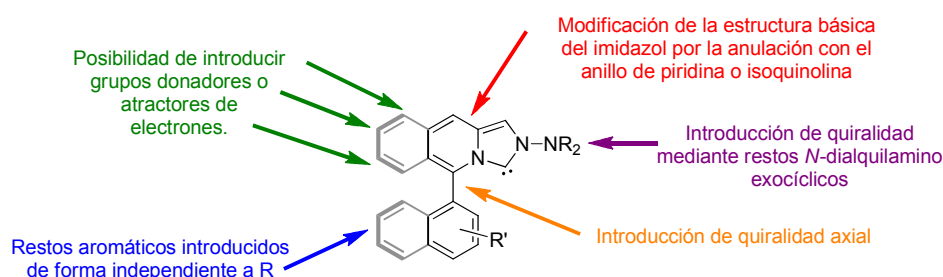


Figura 10

- Síntesis y estudio estructural de los complejos metálicos en los que estas familias de carbenos quirales actúen como ligandos.

A lo largo de esta Tesis Doctoral se muestra la síntesis de una serie de complejos metálicos de rodio(I) basados en estas estructuras. Adicionalmente, también se han preparado complejos metálicos de plata (I) y oro(I), así como los correspondientes complejos catiónicos de éstos últimos. El estudio estructural de un gran número de estos

compuestos se ha realizado mediante difracción de Rayos X pudiéndose cuantificar la demanda estérica de cada ligando, medida como el porcentaje de volumen ocupado ($\%V_{bur}$) alrededor del centro metálico mediante el empleo del software SambVca desarrollado por L. Cavallo¹⁹ y colaboradores.

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

De forma adicional, se ha estudiado la aplicación de estos carbenos como ligandos en reacciones catalíticas enantioselectivas que en la actualidad no disponen de alternativas o carecen de un adecuado grado de generalidad y selectividad. A lo largo de la memoria se describen los resultados del empleo de estas nuevas sales de azolio quirales en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard. Además, se muestran resultados preliminares de la primera reacción de cicloadición enantioselectiva [2+2] entre alquenos y alquinos empleando como catalizadores complejos catiónicos de oro (I).

- Funcionalización enantioselectiva de alcanos: inserción de diazocompuestos mediante activación C-H enantioselectiva.

Adicionalmente, como fruto de una colaboración llevada a cabo con el grupo de investigación del profesor Pedro Pérez en la Universidad de Huelva, se ha estudiado el comportamiento de los complejos catiónicos de Ag(I) en la reacción de funcionalización de ciclohexano con 2-metil diazoacetato (MEDA). Con objeto de mejorar estos resultados se ha abordado la síntesis de un nuevo tipo de ligando carbénico que contiene unidades de ferroceno en su estructura aumentando así la congestión estérica en torno al metal y proporcionando la proyección espacial que consideramos necesaria para obtener una mayor enantioselectividad del proceso.

¹⁹ Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem* **2009**, 1759. En la página web del profesor Luigi Cavallo se encuentra una interesante aplicación denominada SambVca para calcular el volumen ocupado por diferentes ligandos.

Una vez expuestos y comentados los objetivos perseguidos en esta Tesis Doctoral, a continuación, se introducirán brevemente algunos aspectos relacionados con las características, estructura y reactividad de los carbenos *N*-heterocíclicos.

I.I.2. Naturaleza, estructura y estabilidad de carbenos *N*- heterocíclicos.²⁰

Los carbenos son especies neutras en las que existe al menos un átomo de C divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia. El carbono carbénico puede adoptar una geometría lineal o angular. La geometría lineal implica una hibridación *sp* del carbono carbénico manteniendo dos orbitales *p* degenerados. En la geometría angular, el carbono carbénico adopta una hibridación de tipo *sp*² manteniéndose sólo el orbital *p_y* (normalmente llamado *p_π*) inalterado, mientras que el orbital que comienza siendo puro *p_x* se estabiliza ya que adquiere un cierto carácter *s* (orbital σ) (Figura 11). Los diaminocarbenos, y, en general, los carbenos estabilizados por el efecto mesómero de dos sustituyentes donadores de electrones, presentan una geometría angular con ángulos que oscilan entre los 100 y 120° dependiendo de las restricciones estéricas o estructurales de las moléculas que los integran.

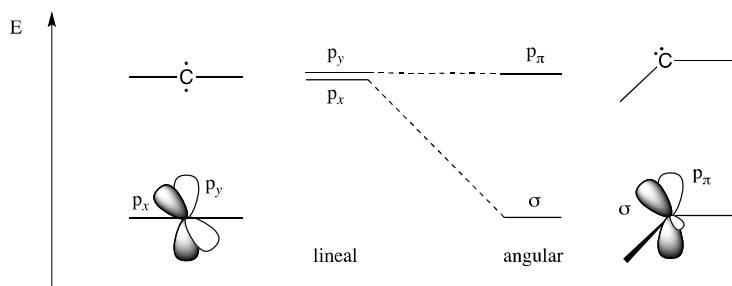


Figura 11

Una vez establecida la geometría angular (*C*_{2v}), son posibles cuatro configuraciones electrónicas distintas para estos carbenos (Figura 12). Los dos electrones de no enlace pueden colocarse en dos orbitales diferentes con spines paralelos (**I**, estado

²⁰ Hahn, F.; Ekkehardt, J.; Mareike, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.

triplete), con lo que la molécula queda descrita por una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$. Por el contrario, para los carbenos singletes los dos electrones de no enlace pueden estar apareados en el mismo orbital σ o p_π (**II** y **III**), siendo normalmente más estable el σ^2 que el p_π^2 . Por último, también puede existir un estado excitado singlete con una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$ (**IV**).

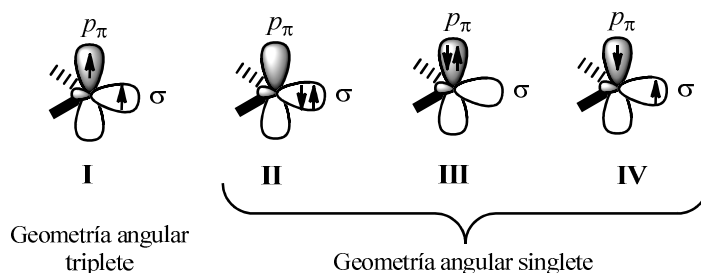


Figura 12. Configuraciones electrónicas en los carbenos angulares (C_{2v}).

La multiplicidad de spin del estado fundamental es crucial, ya que dicta la reactividad del carbeno. Los carbenos de tipo singlete presentan un orbital lleno y otro vacío, por lo que deberían presentar reactividad ambifílica. Sin embargo, los carbenos de tipo triplete tienen dos orbitales ocupados con un sólo electrón, por lo que pueden ser considerados como di-radicales. Obviamente, la multiplicidad de spin del estado fundamental vendrá dada por la energía relativa de los orbitales σ y p_π . Una gran diferencia energética σ - p_π favorecerá el estado singlete, mientras que el estado triplete se alcanzará con mayor facilidad a medida que esta diferencia de energía disminuya. Los diaminocarbenos se estabilizan por la acción sinérgica de efectos *pull,pull*-inductivos y *push,push*-mesómeros (Figura 13) ya que el par de electrones libre 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.

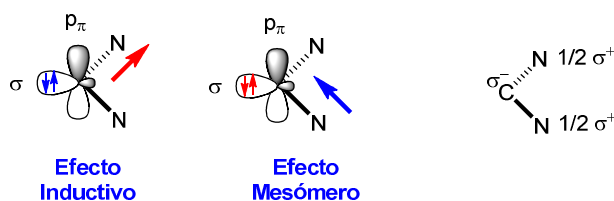


Figura 13. Efectos inductivo y mesómero en los diaminocarbenos.

Por tanto, en los carbenos *N*-heterocíclicos el par de electrones del carbono carbénico se localiza en un orbital híbrido de tipo sp^2 sobre el átomo de C que además es el HOMO (OM3, Figura 14), de donde se deduce que son excelentes donadores σ . Clásicamente, se ha ignorado el carácter π -aceptor en este tipo de diaminocarbenos ya que la fuerte conjugación de ambos heteroátomos con el orbital p_z del átomo de carbono eleva de manera considerable la energía relativa del LUMO, que es un orbital π totalmente de antienlace (OM4, Figura 14). La gran diferencia energética existente entre el HOMO y el LUMO de estos carbenos determina que el estado fundamental sea singlete, dificultándose por tanto la dimerización, considerada una de las principales causas de la inestabilidad y dificultad de aislamiento de este tipo de compuestos. Análisis teóricos recientes y algunas evidencias experimentales sugieren que los CNHs son mucho más flexibles desde el punto de vista electrónico,²¹ pudiendo estabilizar metales ricos en electrones mediante retrodonación $d \rightarrow \pi^*$ (Figura 14, c) e incluso metales deficientes en electrones mediante donación $\pi \rightarrow d$ (Figura 14, d).

²¹ a) Tulloch, A. D. D.; Danopoulos, A. B.; Kleinhenz, S.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Eastham, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 2027. b) Hu, X.; Castro-Rodriguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 755. c) Nemesok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 3640. d) Jacobsen, H.; Correa, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4350.

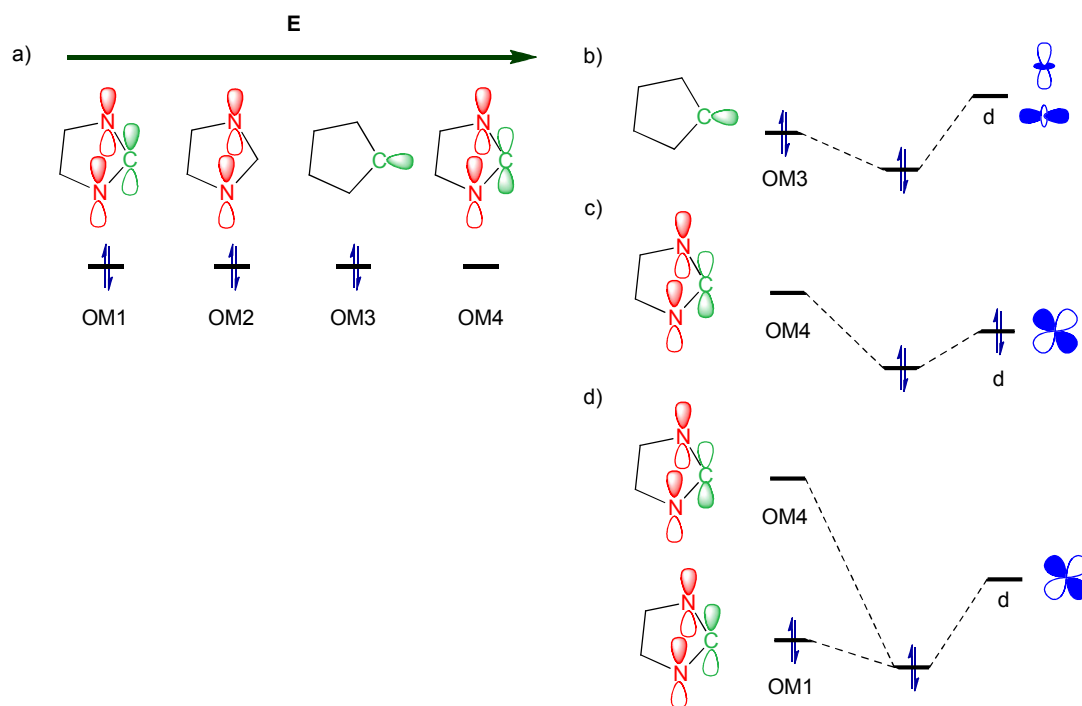


Figura 14.²² a) Representación esquemática de los orbitales moleculares de los carbenos *N*-heterocíclicos que intervienen en el enlace con el centro metálico. Representación esquemática de las posibles interacciones CNH \leftrightarrow M (orbitales de enlace mostrados): b) donación σ (CNH) \rightarrow d (M). c) retrodonación d (M) \rightarrow π^* (CNH). d) donación π (CNH) \rightarrow d (M).

En lo que se refiere a los efectos estéricos, está admitido que pueden llegar incluso a determinar la multiplicidad de espín del estado fundamental si los efectos electrónicos son moderados. En cualquier caso, los sustituyentes voluminosos claramente estabilizan cinéticamente todo tipo de carbenos.²³

²² Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5407.

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

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

I.I.3. Reactividad de los CNHs. Formación de complejos metálicos

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, de los carbenos con estado fundamental singlete cabe esperar un comportamiento tanto nucleofílico como electrofílico, debido a la existencia de un par de electrones no compartidos y un orbital vacío. Sin embargo, el orbital LUMO de los CNHs es un orbital π totalmente de antienlace y de alta energía relativa, por lo que en la práctica sólo actuarán como nucleófilos. Entre las reacciones más comunes de los CNH se encuentran las migraciones, dimerizaciones, adiciones a enlaces múltiples, inserciones y la formación de complejos metálicos, siendo esta última la aplicación más extensamente usada para este tipo de compuestos. 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.^{10a} El catalizador de Grubbs de segunda generación puede servir como ejemplo destacado.²⁴

Clásicamente se han distinguido dos grandes grupos de carbenos metálicos dependiendo de la naturaleza de los enlaces $M=C$ y de los grupos que se enlazan al átomo de carbono: los carbenos de Fischer y los de Schrock. Antes de continuar con la discusión de la formación de complejos metálicos, realizaremos algunas consideraciones sobre los carbenos de Fischer y Schrock en relación con los carbenos *N*-heterocíclicos. Las representaciones de la Figura 15 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.

²⁴ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

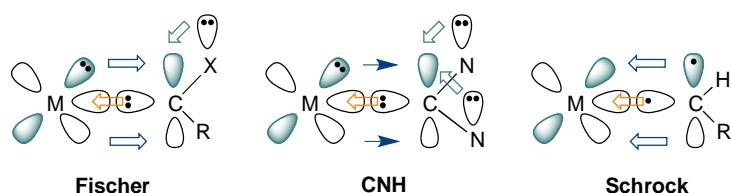


Figura 15. Carbenos de Fischer y de Schrock.

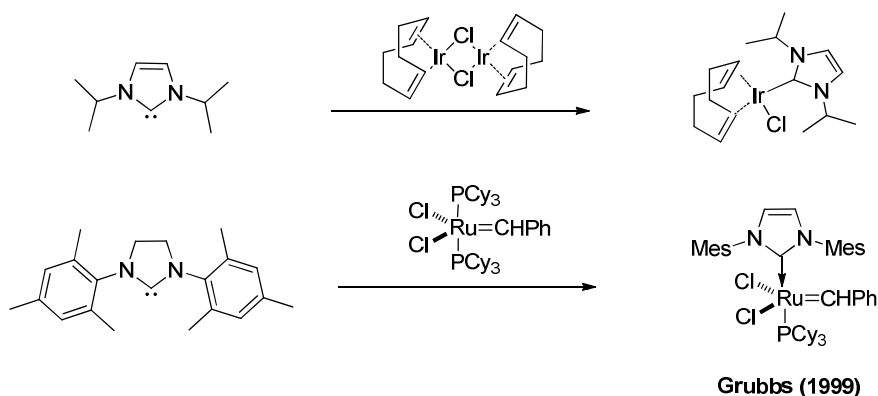
Los *carbenos de Fischer* se caracterizan por la presencia de un heteroátomo enlazado al átomo de carbono ($X = O, N$ o S) y se encuentran en estado singlete. La estabilidad de complejos de carbenos de Fischer viene determinada por la retrodonación π desde el metal al orbital p vacío, que requiere metales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

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 15).

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos para la síntesis de complejos metal-CNH, entre los que podemos destacar:²⁵

a) Reacción directa del carbeno con el precursor metálico, produciéndose un desplazamiento de un ligando donador de dos electrones (THF, CO, fosfinas, nitrilos, piridina, COD) (Esquema 4).

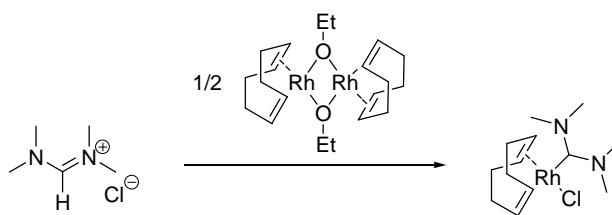


Esquema 4

b) Reacción entre la sal de azolio precursora del carbeno con una fuente metálica que contenga como ligando un anión suficientemente básico como para desprotonar dicha sal (Esquema 5).²⁶ La base necesaria para la desprotonación de la sal de azolio es sustituida por el ligando del precursor metálico, de modo que la sal de azolio se desprotona *in situ* y el carbeno generado se coordina al metal generando el complejo CNH-metal. Esta metodología permite la obtención de complejos CNH-metal con buenos rendimientos en condiciones de reacción suaves y está especialmente indicada cuando la estabilidad del carbeno libre es limitada. Otra opción es acompañar con una base al precursor metálico.

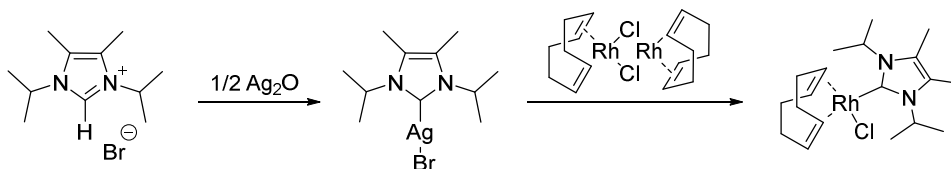
²⁵ Hermann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm V. P. "Metal complexes of stable carbenes", *Advance in Organometallic Chemistry* **2001**, 48, 1.

²⁶ Frey, G.; Rentzsch, C.; Preysing, D.; Scherg, T.; Mühlhofer, M.; Herdtweck, E.; Hermann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5725.



Esquema 5

c) Transmetalación. Esta estrategia, que consiste en el tratamiento de la sal de azolio con óxido de plata seguido de transmetalación con una fuente metálica adecuada, constituye una reacción realmente útil, no sólo por el interés en sí de los complejos CNH-Ag(I),²⁷ sino porque estos compuestos son excelentes reactivos de transferencia de carbeno a otros centros metálicos como Pd(II), Pt(II), Au(I), Rh(I) e Ir(I).²⁸ Además, tanto su síntesis como la reacción de transmetalación se pueden llevar a cabo evitando el uso de cámara seca y en disolventes no secados previamente. Esta metodología es de especial interés cuando la sal de azolio de partida presenta funciones sensibles a las condiciones de desprotonación o el carbeno que se pretende usar como ligando no es térmicamente estable. No obstante, este procedimiento sólo parece funcionar con los metales mencionados, siendo necesario trabajar con los carbenos libres en el resto de los casos (Esquema 6).



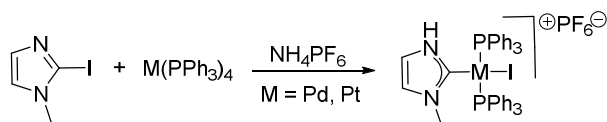
Esquema 6

d) Adición oxidante de especies metálicas a enlaces C-X (X = halógeno) de azolios halogenados. Esta metodología, que consiste en el tratamiento de azolios 2-

²⁷ a) Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877. b) Complejos CNH-Ag como antibióticos: Kascatan-Nebioglu, A.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 884.

²⁸ a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972. b) McGuinness, D. S.; Cavell, K. *J. Organometallics* **2000**, *19*, 741.

halosustituidos (catiónicos²⁹ o neutros³⁰) con precursores metálicos de bajo estado de oxidación, permite la síntesis de complejos metálicos que integran ligandos del tipo NH,NH-CNH, NH,NR-CNH ó NR,NR-CNH (Esquema 7).



Esquema 7

En resumen, la gran versatilidad estructural que presentan los carbenos *N*-heterocíclicos hace ampliar enormemente el rango de aplicabilidad de estas especies en el panorama actual de la química (Figura 16).

²⁹ a) Cavell, K. J.; McGuinness, D. S. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 671. b) Poyatos, M.; Prades, A.; Gonell, S.; Gusev, D. G.; Peris, E. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1300. c) Prades, A.; Poyatos, M.; Mata, J. A.; Peris, E. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7808. d) Prades, A.; Poyatos, M.; Mata, J. A.; Peris, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7666.

³⁰ a) Das, R.; Daniliuc, C. G.; Hahn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1163. b) Kösterke, T.; Pape, T.; Hahn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2112. c) Kösterke, T.; Pape, T.; Hahn, F. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10773. d) Kösterke, T.; Kösters, J.; Würthwein, E.-U.; Mück-Lichtenfeld, C.; Schulte to Brinke, C.; Lahoz, F.; Hahn, F. E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14594.

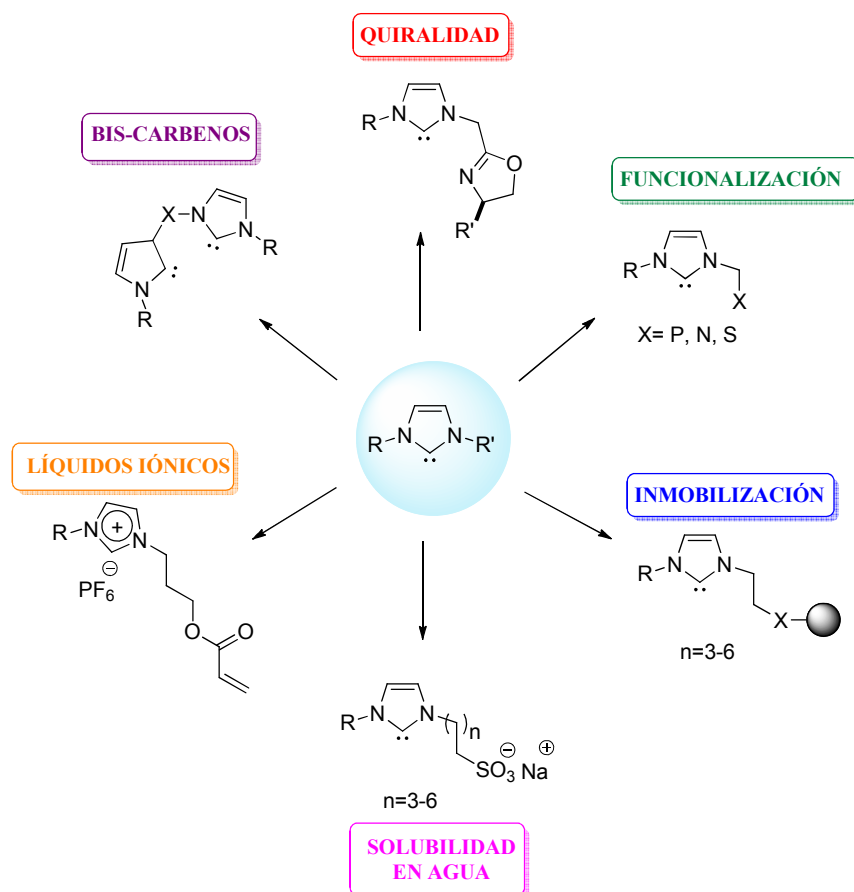


Figura 16. Versatilidad estructural de CNHs.

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

La baja tendencia a fenómenos de disociación en los complejos con ligandos de tipo CNH, con respecto a otros ligandos, particularmente fosfinas, 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 CNHs: centros estereogénicos en las cadenas alquílicas o en los heterociclos (Figura 17), ejes quirales contenidos en unidades de biarilo o quiralidad planar de metallocenos (Figura 18), entre otras.

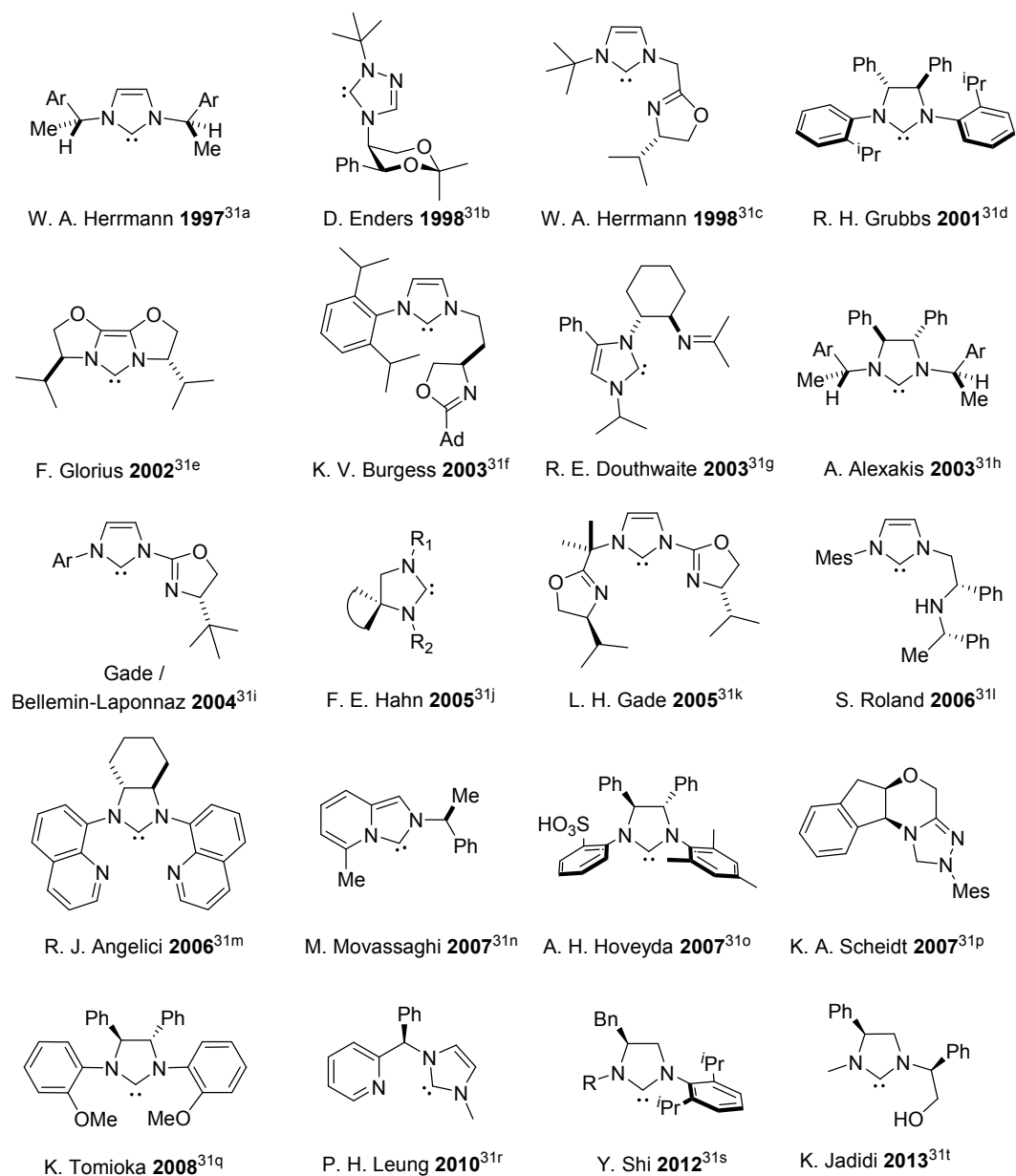


Figura 17. Diversidad estructural de CNHs: centros estereogénicos en las cadenas laterales y en los heterociclos.³¹

³¹ a) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Artus, G. R. J.; Kocher, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 2472. b) Enders, D.; Gielen, H.; Runsink, J.; Breuer, K.; Brode, S.; Boehn, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913. c) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 2162. d) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. e) Glorius, F.; Altenhoff, G.;

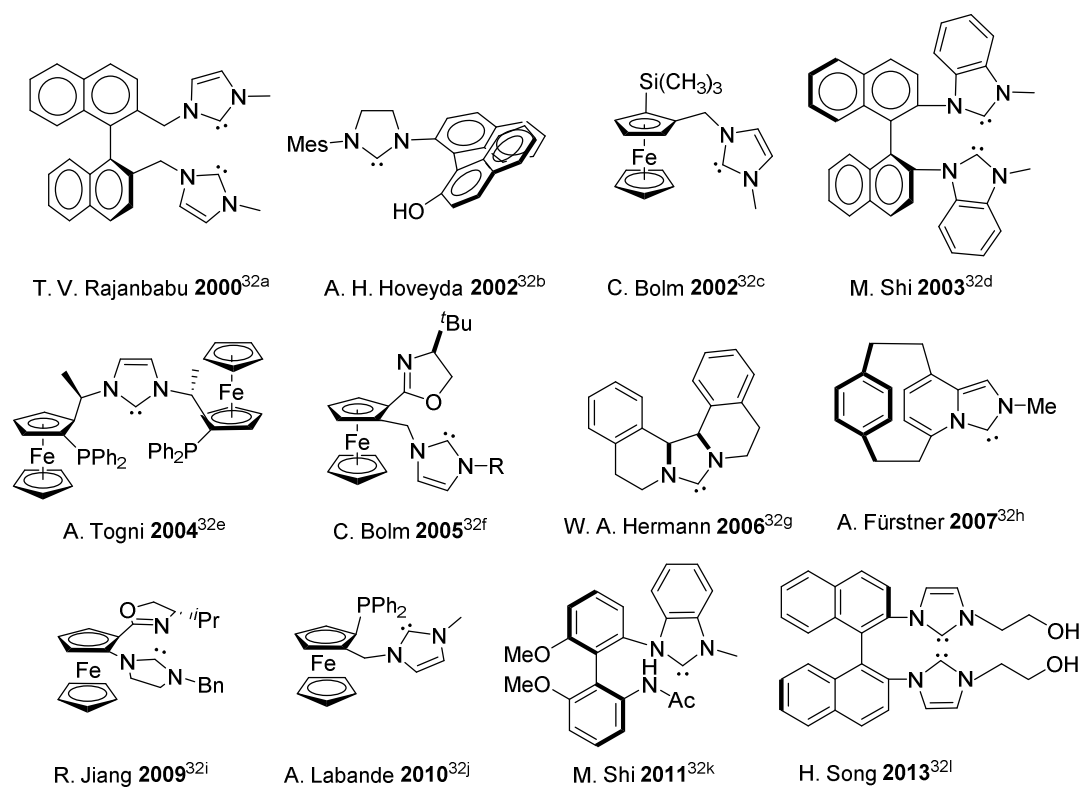


Figura 18. Diversidad estructural de CNHs: quiralidad axial y planar.³²

Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704. f) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113. g) Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187. h) Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345. i) Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014. j) Hahn, F. E.; Paas, M.; Le Van, D.; Fröhlich, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5080. k) Schneider, N.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 4886. l) Flahaut, A.; Baltaze, J. P.; Roland, S.; Mangeney, P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3498. m) Michon, C.; Allern, A.; Angelici, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 4549. n) Schmidt, M. A.; Movassaghi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 101. o) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. p) Phillips, E. M.; Wadamoto, M.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3107. q) Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4578. 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. t) Faraki, L.; Jadidi, K.; Notash, B.

³² a) Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Galluci, J. C.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125. b) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. c) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707. d) Duan, W. L.; Shi, M.; Rong, G. B. *Chem. Commun.* **2003**, 2916. e) Gischig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2004**, *23*, 2479. f) Yuan, Y.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5747. g)

I.II. Carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis homogénea.

Mientras que los complejos metal-carbeno (tipo Fischer o Schrock) son reactivos muy útiles para la transferencia de fragmentos CR_2 ($R =$ alquil, aril, alcoxi...) en reacciones de ciclopropanación o metátesis de olefinas, los carbenos *N*-heterocíclicos coordinados a metales son mucho más inertes, por lo que han sido usados como ligandos en reacciones catalíticas tan dispares como metátesis,³³ hidrogenación,³⁴ ciclopropanación,³⁵ hidrosililación de olefinas³⁶ o cetonas³⁷ y diversas reacciones de acoplamiento como las de tipo *Heck*,³⁸ *Suzuki-Miyaura*³⁹ o *Kumada*, entre otras.

Los CNHs se han desarrollado espectacularmente y empleado ampliamente en catálisis orgánica y organometálica debido a diversas razones:

- En primer lugar, la capacidad donadora σ de estos carbenos es comparable o superior a la de otros ligandos, incluidas las fosfinas más básicas.

Herrmann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F.; Rodefeld, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449. 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. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1493. j) Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29*, 1879. k) Liu, L. J.; Wang, F.; Wang, W.; Zhao, M. X.; Shi, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 555. l) Song, H.; Fan, D.; Liu, Y.; Hou, G.; Zi, G. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *729*, 40.

³³ a) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490. b) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546. c) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.

³⁴ a) Lee, H. M.; Jiang, T.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2001**, *20*, 1255. b) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, K.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113. c) Vazquez-Serrano, L. D.; Owens, B. T.; Buriak, J. M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2786.

³⁵ Çetinkaya, B.; Özdemir, I.; Disneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *534*, 153.

³⁶ Hill, J. E.; Nile, T. A. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *137*, 297.

³⁷ a) Enders, D.; Gielen, H.; Breuer, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3571. b) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H.; Ebel, K. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 397.

³⁸ a) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1. b) Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379.

³⁹ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

- A diferencia de lo que ocurre en carbenos de otro tipo, la ausencia de retrodonación en los carbenos *N*-heterocíclicos evita la ocupación electrónica de un orbital π de antienlace, hecho que contribuye a la robustez del enlace simple C-metal.
- Como consecuencia de lo anteriormente indicado, 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.⁴⁰
- Por otra parte, esta característica resulta de gran importancia práctica en catálisis asimétrica, debido a que así se evita la pérdida de actividad del catalizador quiral, inhibiéndose los procesos racémicos.
- 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.

I.III. Aplicaciones de CNHs en catálisis enantioselectiva.

Como ya se ha indicado, la motivación más influyente para el desarrollo de la investigación en el campo de los carbenos *N*-heterocíclicos radica en las excelentes propiedades de estos compuestos como ligandos de metales de transición. De especial interés resulta su aplicación como ligandos en catálisis enantioselectiva, campo que ha

⁴⁰ 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. e) Huang, J.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **1999**, *18*, 2370.

experimentado un desarrollo espectacular, especialmente durante la última década. Este desarrollo es consecuencia de que la catálisis asimétrica a menudo conlleva notables ventajas económicas sobre los procesos de síntesis asimétrica estequiométricos que emplean auxiliares quirales para la producción a escala industrial de productos enantioméricamente puros ya que una sola molécula de catalizador puede crear millones de moléculas producto quirales.

I.III.1. CNHs quirales como ligandos de metales de transición en catálisis asimétrica.

Por todo lo que se ha expuesto anteriormente, los carbenos *N*-heterocíclicos se consideran hoy en día una familia muy importante dentro de los diferentes ligandos de metales de transición, y han tomado en muchos casos el relevo de las fosfinas como ligandos preferidos en catálisis orgánica y organometálica. Sin embargo, todavía son relativamente escasas las aplicaciones de carbenos *N*-heterocíclicos quirales en catálisis enantioselectiva, aunque en la última década se ha llevado a cabo un gran esfuerzo para el diseño de nuevas estructuras basadas en CNHs que mejoren estos resultados.⁴¹

Entre las aplicaciones desarrolladas con éxito en las que estos compuestos actúan como ligandos en procesos enantioselectivos mediados por ácidos de Lewis metálicos caben destacar las hidrosililaciones,⁴² adiciones 1,4 de organometálicos⁴³ y ácidos

⁴¹ Wang, F.; Liu, L.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804.

⁴² a) Berthon-Gelloz, G.; Buisine, O.; Briere, J. F.; Michaud, G.; Sterin, S.; Mignani, G.; Tinant, B.; Declercq, J. P.; Chapon, D.; Markó, 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. i) Xu, Q.; Gu, X.; Liu, S.; Dou, Q.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2240. j) Kawabata, S.; Tokura, H.; Chiyojima, H.; Okamoto, M.; Sakaguchi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 807.

⁴³ a) Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5672. b) Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921. c) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J. C.;

arilborónicos⁴⁴ a enonas y enoatos, hidrogenaciones,⁴⁵ metátesis de olefinas,⁴⁶ alquilaciones alílicas,⁴⁷ α -arilaciones intramoleculares,⁴⁸ resoluciones cinéticas⁴⁹ y reacciones de acoplamiento cruzado.⁵⁰ En el esquema 8 se recogen algunos ejemplos representativos.

Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5237. d) Lee, K. S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182. e) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. f) Martin, D.; Kehrl, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416. g) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15604. h) Lee, K.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4455. i) Shibata, N.; Okamoto, M.; Yamamoto, Y.; Sakaguchi, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5707. j) Harano, A.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 61. k) Shibata, N.; Yoshimura, M.; Yamada, H.; Arakawa, R.; Sakaguchi, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4079. l) Yoshimura, M.; Shibata, N.; Kawakami, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3512. m) Dohi, K.; Kondo, J.; Yamada, H.; Arakawa, R.; Sakaguchi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7143.

⁴⁴ a) Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5871. b) Becht, J. M.; Bappert, E.; Helmchen, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1495. c) Liu, Z.; Gu, P.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5796.

⁴⁵ a) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113. b) Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4550. c) Urban, S.; Ortega, N.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803.

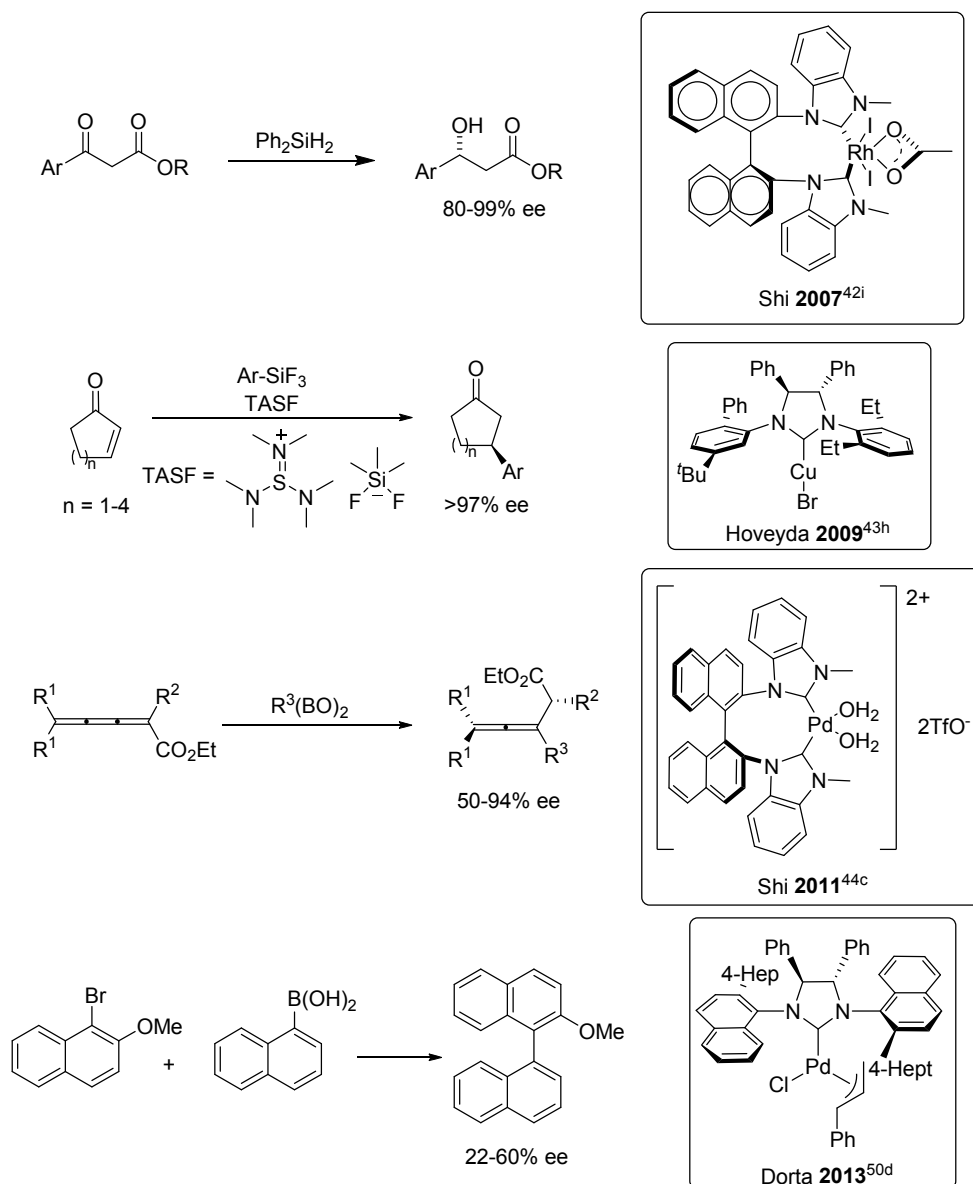
⁴⁶ a) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. b) Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502. c) Gillingham, D. G.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288. d) Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877. e) Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824. f) Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1826. g) Grisi, F.; Costabile, C.; Gallo, E.; Mariconda, A.; Tedesco, C.; Longo, P. *Organometallics* **2008**, *27*, 4649. h) Tzur, E.; Szadkowska, A.; Ben-Asuly, A.; Makal, A.; Goldberg, I.; Wozniak, K.; Grela, K.; Lemcoff, N. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8726. i) Endo, K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525. j) Keitz, B. K.; Endo, K.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9686. k) Keitz, B. K.; Endo, K.; Patel, P.R.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693. l) Rosebrugh, L. E.; Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1276.

⁴⁷ a) Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187. b) Shirasaki, H.; Kawakami, M.; Yamada, H.; Arakawa, R.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *726*, 46.

⁴⁸ a) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402. b) Arao, T.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1417.

⁴⁹ Chen, T.; Jiang, J. J.; Xu, Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 865.

⁵⁰ a) de Meijere, A.; Diederich, F. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, 2nd ed.. b) Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29*, 1879. c) Shigeng, G.; Tang, J.; Zhang, D.; Wang, Q.; Chen, Z.; Weng, L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 223. d) Wu, L.; Salvador, A.; Ou, A.; Shi, M.-W.; Skelton, B.-W.; Dorta, R. *Synlett* **2013**, *24*, 1215.

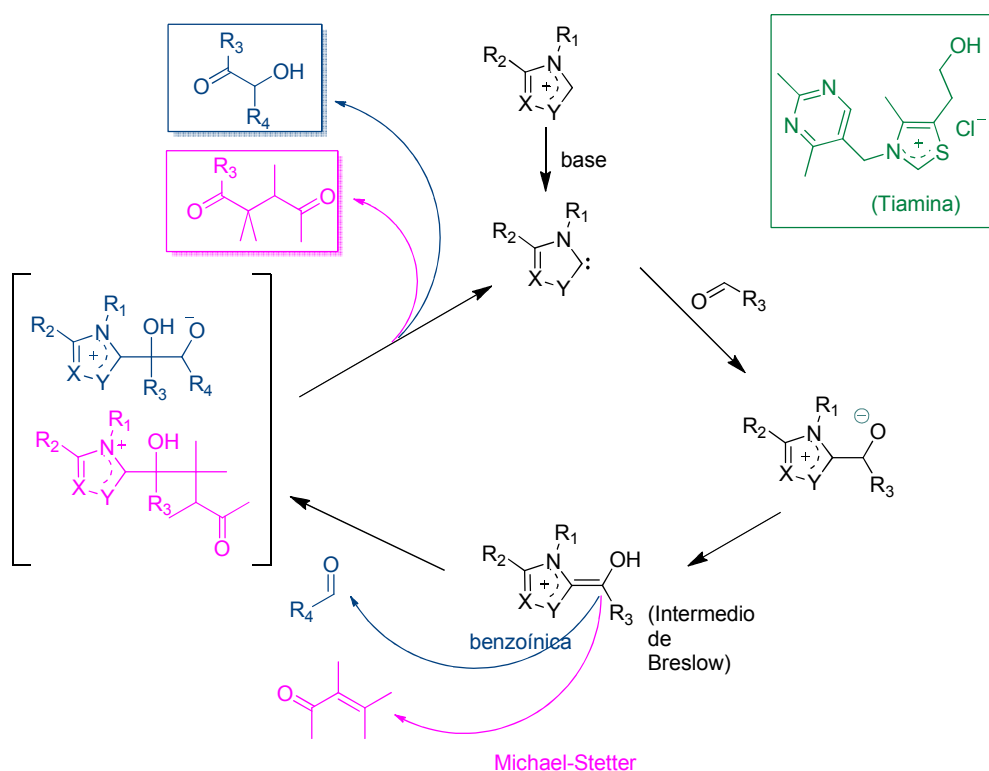


Esquema 8. Ejemplos del uso de CNHs en catálisis enantioselectiva.

I.III.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 pueden actuar

como organocatalizadores en reacciones de condensación benzoínica y acilación nucleofílica (entre otras),⁵¹ 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 de forma covalente. La posterior tautomerización del producto de adición conduce a la formación del enol que está estabilizado por conjugación. Este intermedio se adiciona al segundo electrófilo (aldehído, olefina conjugada o enoato), obteniéndose finalmente el producto y regenerándose el catalizador (Esquema 9).



Esquema 9

⁵¹ Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.

Aunque la versión aquiral de muchos de estos procesos tiene lugar de manera eficiente con una gran variedad de sustratos y catalizadores,⁵² los ejemplos de la versión asimétrica van en aumento,⁵³ destacando entre otras el desarrollo de versiones catalíticas asimétricas de reacciones de condensación benzoínica,⁵⁴ benzoínica empleando iminas⁵⁵ y Stetter⁵⁶ con sales derivadas de tiazol y triazol como catalizadores (Esquema 10).

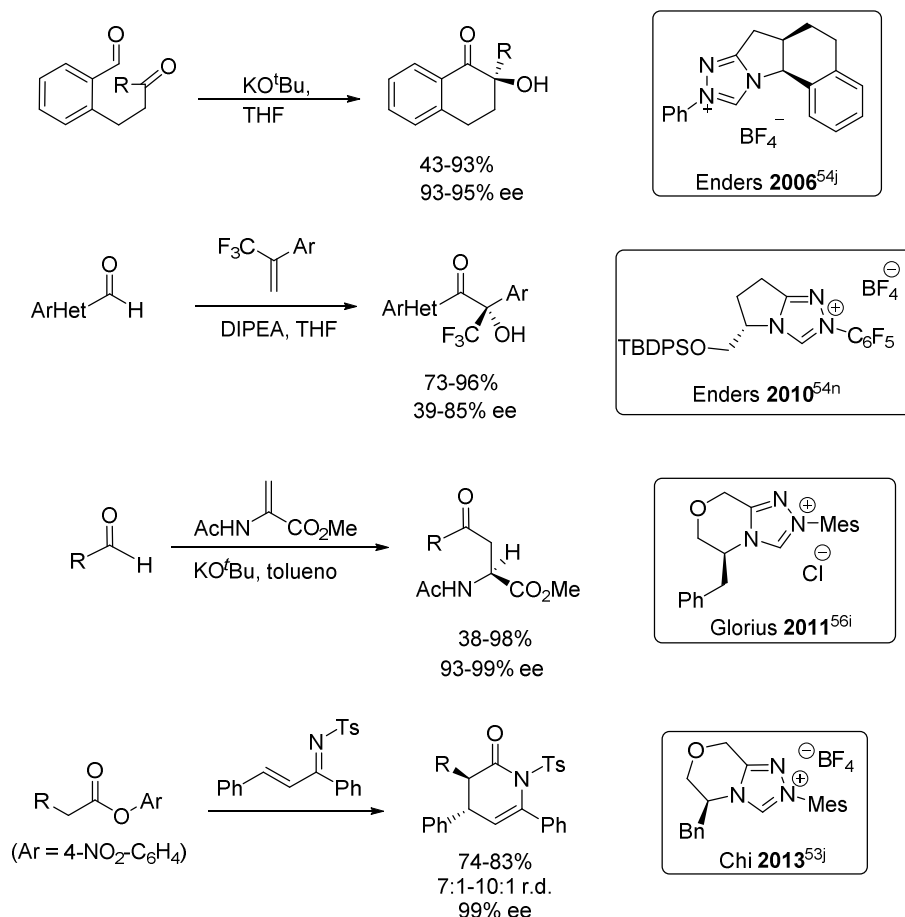
⁵² Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrler, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61 y referencias allí citadas.

⁵³ a) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899. b) Enders, D.; Kallfass, 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.; Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520. j) Hao, L.; Chen, S.; Xu, J.; Tiwari, B.; Fu, Z.; Li, T.; Lim, J.; Chi, Y.-R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4956.

⁵⁴ 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) 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.

⁵⁵ 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.

⁵⁶ 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**,



Esquema 10. Ejemplos del uso de CNHs en organocatálisis.

Estas 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, normalmente preciosos, en el proceso.

***Capítulo II. Diseño, síntesis, estructura y coordinación de
N-dialquilamino/alquil-5-aryl imidazo[1,5-a]piridin-3-
ilidenos. Alquilación alílica asimétrica.***

II.I. Diseño, síntesis y estudio estructural de nuevos ligandos carbenos *N*-dialquilamino/alquil-5-aril imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos

II.I.1. Diseño, síntesis y propiedades de nuevos carbenos *N*-dialquilamino/alquil-5-aril imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos

El diseño racional y la síntesis de nuevas familias de ligandos constituyen la tarea inicial en el desarrollo de nuevos procesos catalíticos. Por tanto, los primeros esfuerzos se dedicaron a ampliar el conjunto de ligandos quirales sintetizados previamente en nuestro grupo, introduciendo otras variantes estructurales y combinaciones de heteroátomos. Concretamente, en esta Tesis Doctoral nos hemos propuesto el desarrollo de una metodología sintética para la preparación de sales *N*-dialquilamino/alquil-5-aril imidazo[1,5-*a*]piridinio donde el grupo arilo de la posición 5 se encuentra simétricamente sustituido.

II.I.1.1. Diseño de carbenos *N*-heterocíclicos basados en los ligandos fosfina de Buchwald

A finales de la década de los 90, Buchwald y col. descubrieron una familia importante de biaril dialquilfosfinas que demostraron ser excelentes ligandos para reacciones de formación de enlaces C-C, C-N y C-O a partir de sustratos como cloruros y bromuros de arilo en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.⁵⁷ La eficiencia de estos sistemas, ampliamente probada posteriormente en multitud de reacciones, se atribuye a una combinación de propiedades estéricas y electrónicas que favorece las etapas clave tanto de adición oxidante (por la riqueza electrónica del ligando)

⁵⁷ a) Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369. b) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550. c) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. d) Noel, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010. e) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27. f) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13.

como de eliminación reductora (por el predominio de los factores estéricos sobre los electrónicos) en el ciclo catalítico.

La idea central de la propuesta actual es combinar los elementos claves que han hecho de las biaril fosfinas ligandos especialmente útiles en la química de las reacciones de acoplamiento cruzado con las excelentes propiedades que los CNHs han demostrado en este campo,⁵⁸ introduciendo simultáneamente elementos quirales para la consecución de versiones enantioselectivas. De hecho, los carbenos *N*-heterocíclicos son generalmente superiores a las fosfinas en propiedades electrónicas (mayor riqueza electrónica) siendo sus propiedades estéricas de naturaleza diferente⁵⁹ (Figura 19). Contrariamente a las fosfinas voluminosas donde los sustituyentes se disponen de forma cónica, en el ligando CNH los sustituyentes se disponen en forma de paraguas protegiendo más las posiciones axiales del complejo y con ello ejerciendo más influencia sobre la especie catalítica, hecho fundamental sobre todo para controlar la selectividad de sistemas catalíticos.

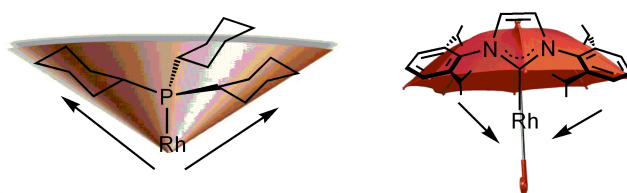


Figura 19. Comparación del efecto estérico de un CNH y una fosfina

Además, a estas peculiaridades hay que sumar la direccionalidad que la inserción en un sistema bicíclico confiere al par de electrones del carbeno, orientándolo necesariamente hacia la zona donde se debe colocar el metal, de acuerdo con los estudios estructurales realizados para las biarildifosfinas. En la figura 20 se muestran las principales analogías y diferencias entre los ligandos biaril dialquifosfinas de Buchwald y los nuevos carbenos *N*-heterocíclicos diseñados:

⁵⁸ S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523.

⁵⁹ Casterlanas, R. *Rev. Real Academia de Ciencias de Zaragoza* **2011**, *66*, 7.

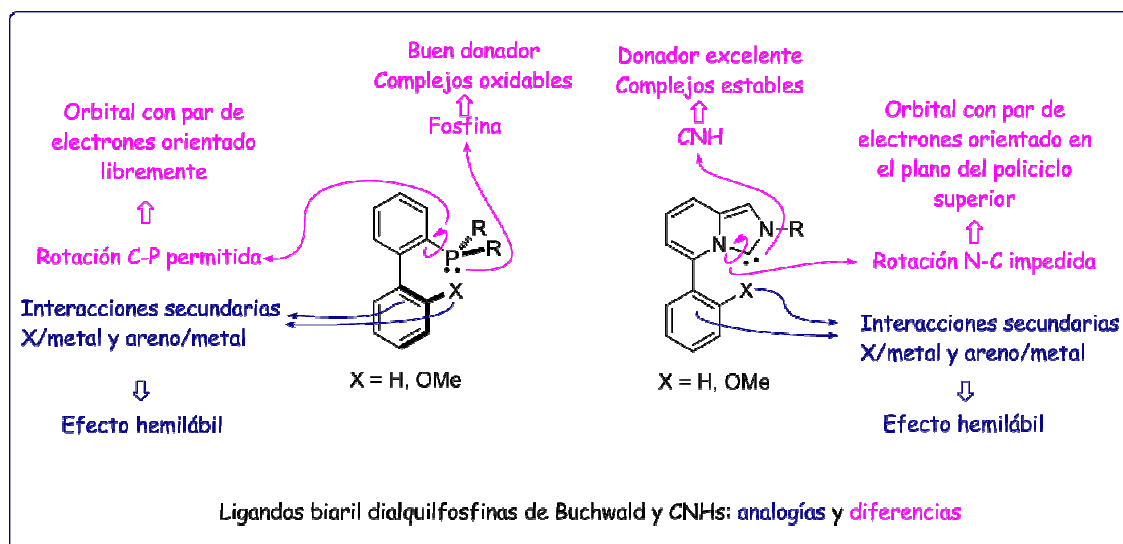


Figura 20. Analogías y diferencias entre ligandos fosfinas de Buchwald y CNHs.

II.I.1.2. Síntesis y propiedades de *N*-alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos

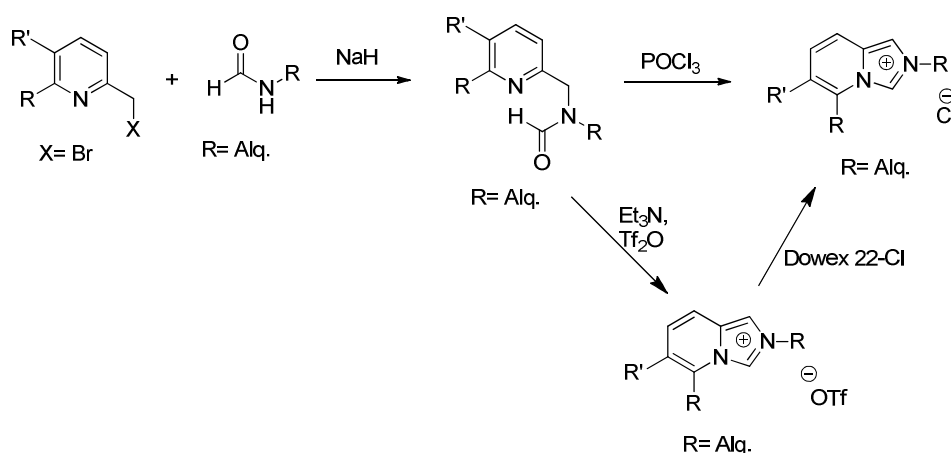
II.I.1.2.1. Síntesis de sales de *N*-alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio

Si bien la metodología para la síntesis del anillo de imidazo[1,5-*a*]piridina es conocida⁶⁰ y la alquilación con haluros de alquilo debe proporcionar de forma sencilla las correspondientes sales de imidazo[1,5-*a*]piridinio, no existía ninguna metodología descrita para la síntesis de estas sales con sustituyentes aromáticos o alquilos terciarios sobre el nitrógeno del fragmento de imidazol hasta la encontrada en una de las tesis doctorales⁶¹ que se llevó a cabo en nuestro grupo de investigación hace unos años. Así pues, uno de los objetivos en esta Tesis Doctoral es extrapolar esta metodología sintética a otros sustratos con el fin de conseguir sales de *N*-alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio no descritas hasta el momento y que presenten propiedades electrónicas y estéricas que nos permitan su uso en diferentes reacciones catalíticas enantioselectivas que se presentarán a lo largo de esta Tesis Doctoral.

⁶⁰ J. D. Bower, G. R. Ramaje, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

⁶¹ Alcarazo Velasco, Manuel; Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla.

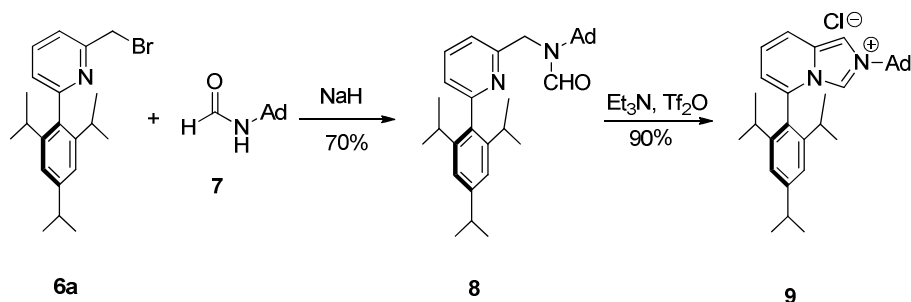
La protección estérica en torno al carbono carbénico en los carbenos *N*-heterocíclicos es uno de los factores que más contribuye a modelar su reactividad y favorecer su estabilidad. Es por este motivo por lo que resulta necesario poder elegir libremente el sustituyente en el N(2). Así, en esta ruta sintética se llevó a cabo una alquilación de *N*-alquil-formamidas con 2-(bromometil)piridina o derivados. De esta forma se obtuvieron formamidas *N,N*-disustituidas que fueron sometidas al proceso de ciclación, o bien con POCl₃, o bien con Et₃N y Tf₂O, seguidas de un tratamiento de intercambio aniónico con resina Dowex-22-Cl. Esta reacción proporcionó buenos resultados originando los cloruros de imidazo[1,5-*a*]piridinio deseados (Esquema 11).



Esquema 11

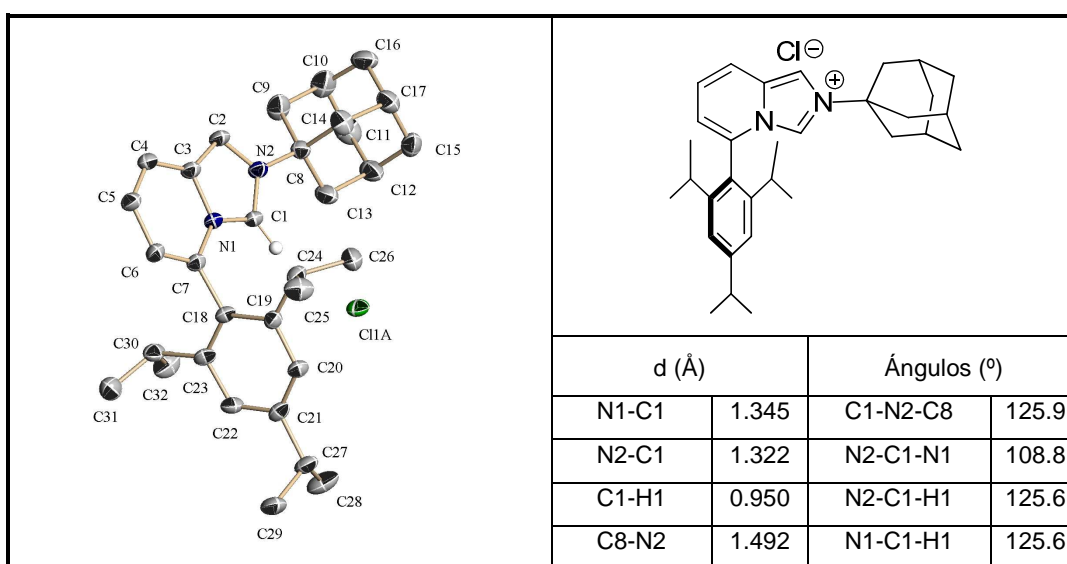
Concretamente, en la alquilación de la *N*-(adamantil)-formamida⁶² (**7**) con 2-(bromometil)-6-(2,4,6-triisopropilfenil)piridina (**6a**) por reacción con Et₃N y Tf₂O de la formamida correspondiente (**8**) se obtiene con muy buen rendimiento la sal de imidazo[1,5-*a*]piridinio (**9**) (Esquema 12).

⁶² Minozzi, M.; Nanni, D.; Walton, J.C. *J. Org. Chem.* **2004**, *19*, 2056-2069.



Esquema 12

Cristales útiles para el estudio por difracción de Rayos X del compuesto **9** se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (Figura 20).

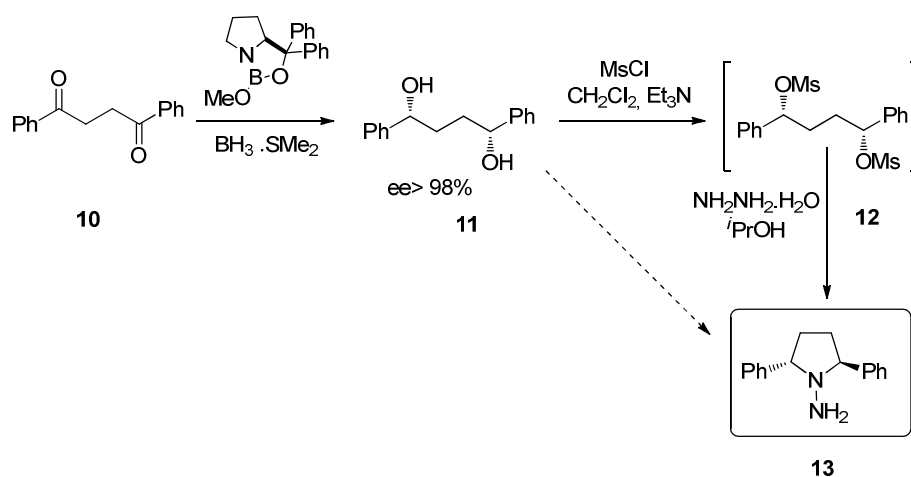
Figura 20. Diagrama ORTEP de **9**

II.I.1.2.2. Síntesis de sales de *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio

Con el objetivo de modificar las propiedades electrónicas de los nuevos carbenos en relación a los de estructura relacionada *N*(2)-alquil-sustituídos, se decide estudiar el

efecto de la introducción de un grupo dialquilamino en la posición del N(2) dando paso a los carbenos N-(2)-dialquilamino-sustituidos.

Para ello, en primer lugar se llevó a cabo la síntesis de la hidracina (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina (**13**) a partir del correspondiente alcohol quiral siguiendo una metodología previamente empleada en nuestro grupo (Esquema 13).⁶¹



Esquema 13

Partiendo de la 1,4-difenilbutanodiona (**10**), la reducción catalizada por oxazaborolidinas quirales⁶³ originó el correspondiente diol (**11**), enantioméricamente puro, que tras mesilación y doble sustitución con hidracina monohidrato proporcionó la hidracina C_2 -simétrica **13** con buen rendimiento. Así, con este procedimiento es posible llevar a cabo la preparación de hidracinas quirales enantiopuras sólo tres pasos de síntesis, sin separaciones cromatográficas y a partir de dicetonas sencillas. El control de la posible racemización durante la doble sustitución se realizó a través de resonancia magnética, donde se pudo observar la ausencia de señales del isómero *meso* en los espectros de ^1H -RMN del compuesto (Figura 21). Además, una ventaja adicional de esta

⁶³ Para la reducción asimétrica de las dicetonas véase: D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2455.

metodología es que al estar disponibles ambas formas enantioméricas del catalizador empleado en la reducción, se pueden preparar los dos enantiómeros de la hidracina deseada, y por tanto también son asequibles los dos enantiómeros de los carbenos N-(2)-dialquilamino-sustituidos objetos de estudio en esta Tesis Doctoral.

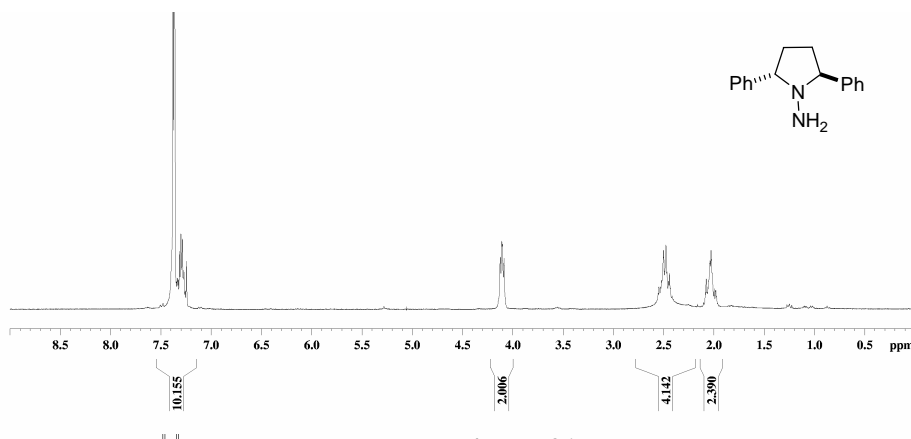
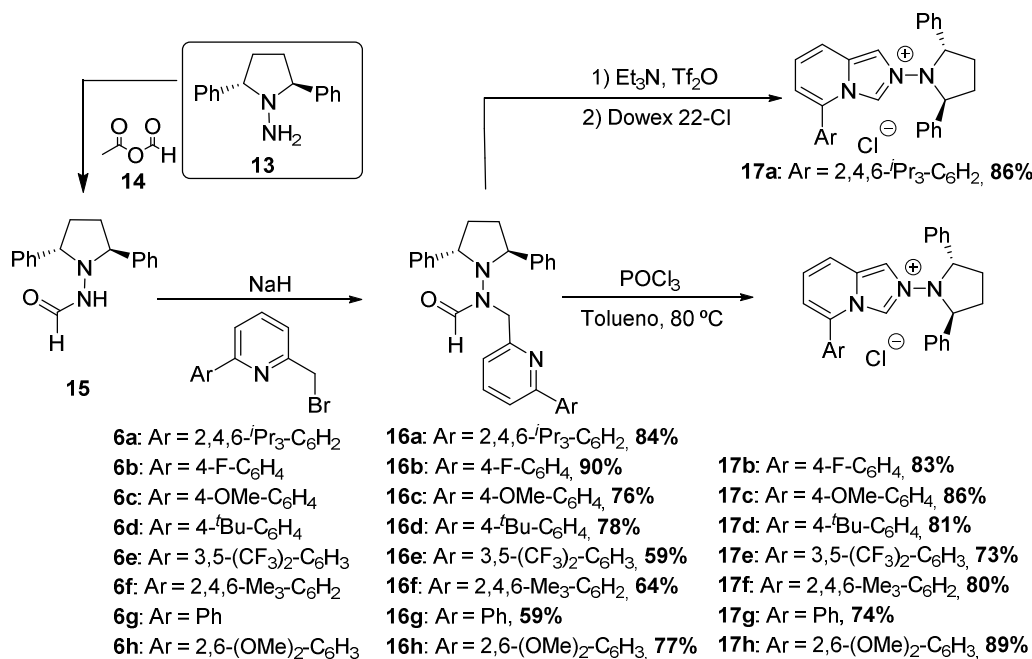


Figura 21

La síntesis de 1-formilamino-(2*S*, 5*S*-difenilpirrolidina) (**15**) se llevó a cabo a partir de la hidracina (2*S*, 5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina (**13**) y anhídrido mixto fórmico acético⁶⁴ (**14**) en THF a temperatura ambiente. La formilhidracina quiral resultante se sometió al procedimiento de alquilación con las 2-bromometilpirridinas **6a-6h** para dar las formamidas *N,N*-disustituidas **16a-16h**. Al igual que para el apartado de las sales de *N*-alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio, la posterior ciclación se llevó a cabo siguiendo dos procedimientos, con Et₃N y Tf₂O o con POCl₃ como agentes de condensación. De cualquier forma, se originaron con buenos rendimientos las sales de imidazopiridinio **17a-17h** (Esquema 14).

⁶⁴ Elders, N.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135.



Esquema 14

Cristales útiles para el estudio por difracción de Rayos X del compuesto **17b** se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución del compuesto en THF a temperatura ambiente (Figura 22).

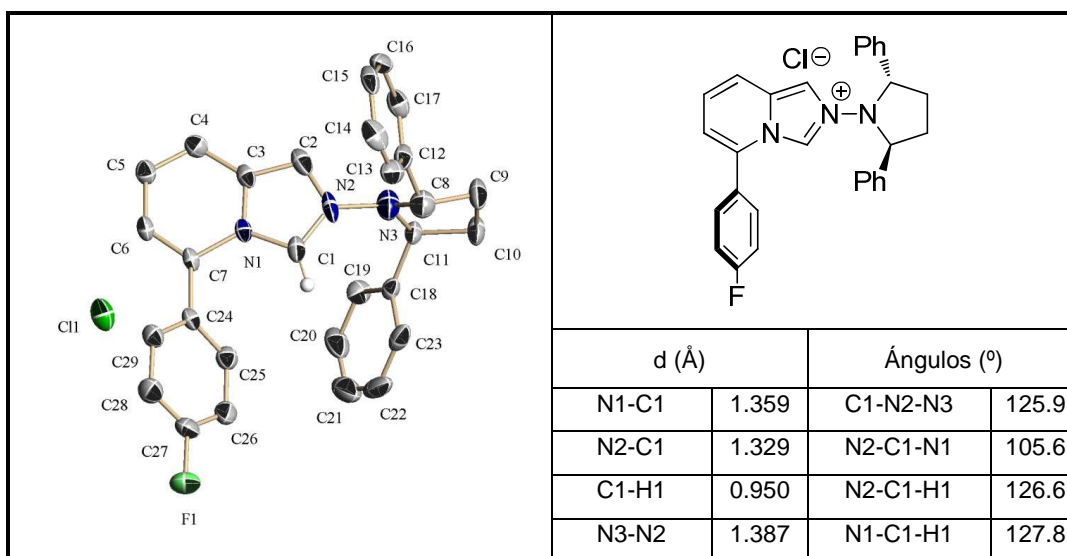
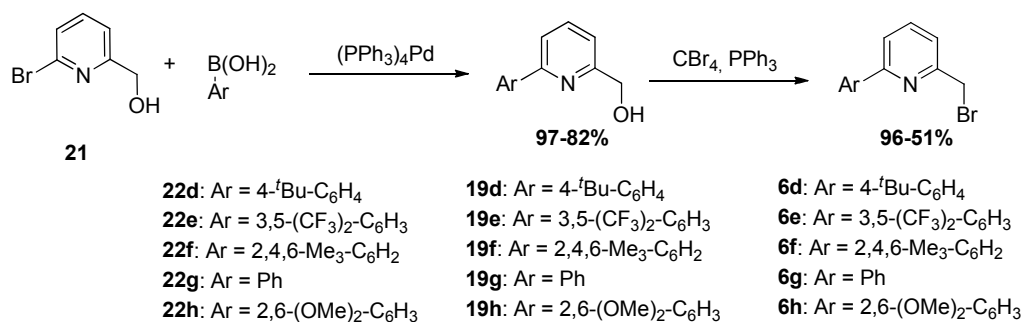


Figura 22. Diagrama ORTEP de **17b**

b) Mediante el acoplamiento de ácidos aril-borónicos⁶⁶ (**22d-22h**) con (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y carbonato sódico en disolución. Los productos de acoplamiento **19d-19h** sufren la bromación de Appel obteniéndose las correspondientes 2-bromometilpiridinas **6d-6h** (Esquema 17).

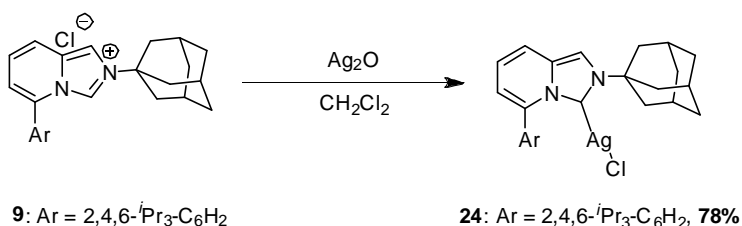
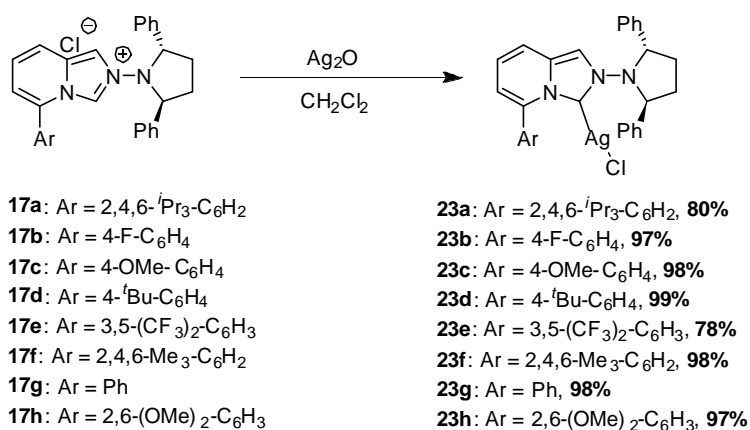


Esquema 17. Síntesis de 2-bromometilpiridinas.

II.I.1.2.3 Síntesis de los nuevos complejos metálicos de Ag(I)

En una primera aproximación para la síntesis de los complejos carbeno-haluro de plata(I) (**23a-23h**, **24**) se llevó a cabo el tratamiento de las sales de imidazolio correspondientes con óxido de plata en ausencia de luz y usando condiciones de atmósfera inerte para la reacción (Esquema 18). De acuerdo con el método de Lin se obtuvieron los correspondientes complejos de plata con rendimientos prácticamente cuantitativos. La síntesis de carbenos de Ag(I) resulta una estrategia realmente útil no sólo por el interés en sí de los complejos CNH-Ag(I), sino porque estos compuestos son excelentes reactivos de transferencia de carbeno en reacciones de transmetalación con Pd(II), Pt(II), Au(I), Rh(I), Ir(I) y Cu(I).

⁶⁶ Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2003**, 7, 379.



Esquema 18. Formación de carbenos de Ag(I).

Los complejos CNH-Ag obtenidos resultaron ser sólidos estables al aire y a la luz durante tiempos prolongados y además, la mayoría de ellos presentaron carácter cristalino. Es por ello, que en síntesis de complejos análogos posteriores las condiciones de reacción fueron más sencillas desde un punto de vista experimental omitiéndose el uso tanto de condiciones inertes como de disolventes secos.

En la figura 23 se muestra la estructura de Rayos X del compuesto **23b**, que pudo ser cristalizado mediante difusión lenta de pentano sobre una disolución del complejo de plata en CH₂Cl₂ a -28 °C. Tras este estudio estructural se sabe que la unidad asimétrica del cristal está formada por dos moléculas equivalentes y simétricamente independientes, y que además, en una de las moléculas se observa una posible interacción anagóstica,⁶⁷

⁶⁷ (a) Brookhart, M.; Green, M. L. H.; Parkin, G., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 6908; (b) Brookhart, M.; Green, M. L. H., *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395.

con una distancia entre el átomo de Ag1 y H17 (protón del anillo de pirrolidina) de 2.555 Å, mientras que en la otra molécula (Figura 24), esta interacción no aparece, verificándose por la distancia entre el átomo de Ag2 y H46 de 3.653 Å. La longitud del enlace Ag1-C1 (2.111 Å) es ligeramente superior al rango de los enlaces Ag-CN_H típicos (2.075-2.093 Å), mientras que la longitud del enlace Ag1-C11 (2.357 Å) está por debajo de los valores establecidos para los enlaces Ag-X (2.401-2.430 Å)⁶⁸ debido a la influencia *trans* del ligando. Además, pudo observarse una coordinación prácticamente lineal entre los átomos del carbono carbénico, la plata y el cloro, con un ángulo C1-Ag1-Cl1 de 173.2°, valor comprendido entre los valores establecidos para este tipo de complejos (169.4°-176.1°).

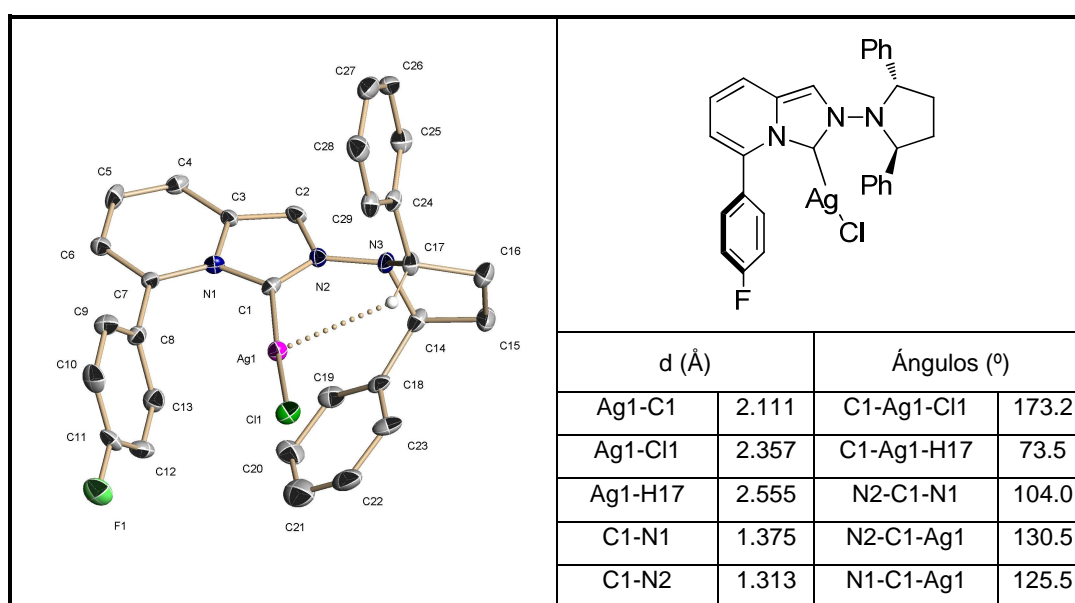


Figura 23. Diagrama ORTEP de **23b**

⁶⁸ (a) Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Winston, S.; Kleinhenz, S.; Eastham, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4499. (b) Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 631, 157. (c) César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2002**, 21, 5204.

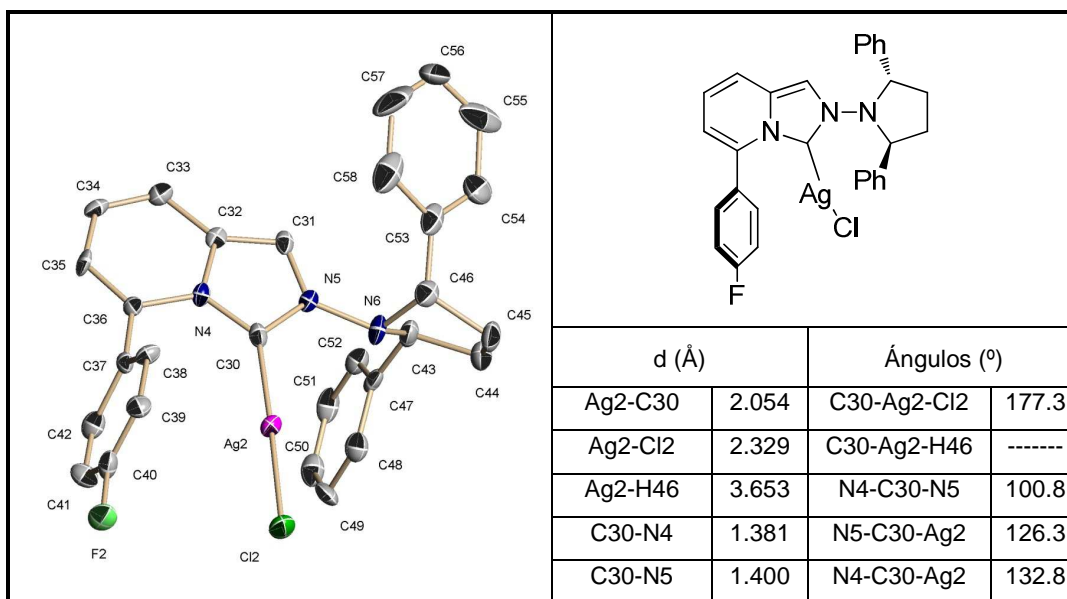


Figura 24. Diagrama ORTEP de **23b**

Para el caso del compuesto **23g**, cristalizado mediante la difusión lenta de pentano sobre una disolución del complejo de plata en CH_2Cl_2 a $-28\text{ }^\circ\text{C}$, la unidad asimétrica del cristal está formada por dos moléculas equivalentes y simétricamente independientes, y además, en una de las moléculas vuelve a observarse de nuevo una posible interacción anagóstica, con una distancia entre el átomo de Ag_2 y H46 de 2.568 \AA (Figura 25), mientras que en la otra molécula esta interacción no aparece, verificándose por la distancia entre el átomo de Ag_1 y H17 de 3.529 \AA (Figura 26). Para el caso de las interacciones anagósticas encontradas para los complejos **23b** y **23g**, en necesario destacar la relación existente entre esta interacción y la piramidalización del nitrógeno tal como se verá más adelante.

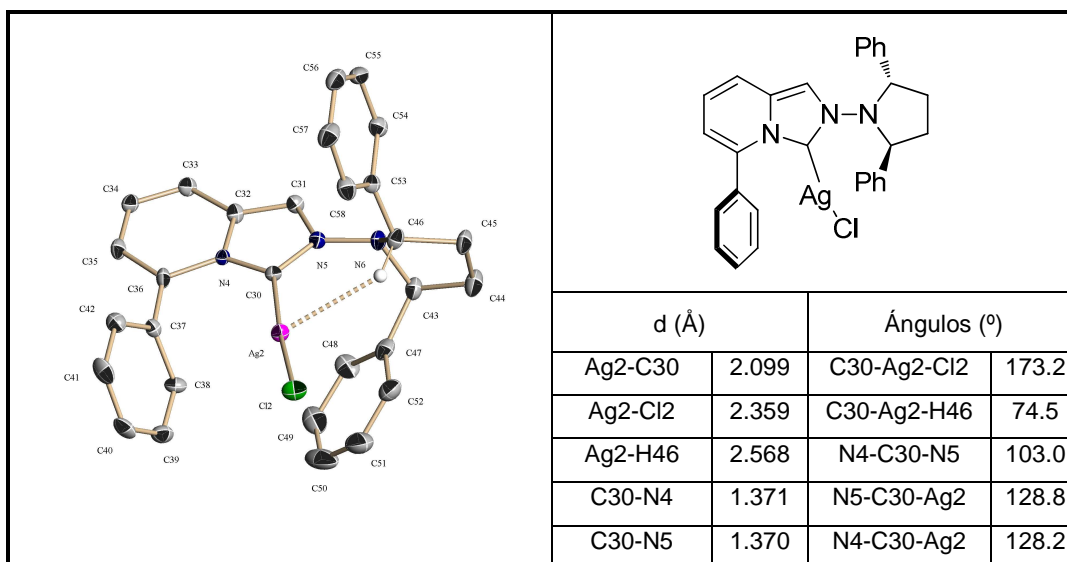


Figura 25. Diagrama ORTEP de **23g**

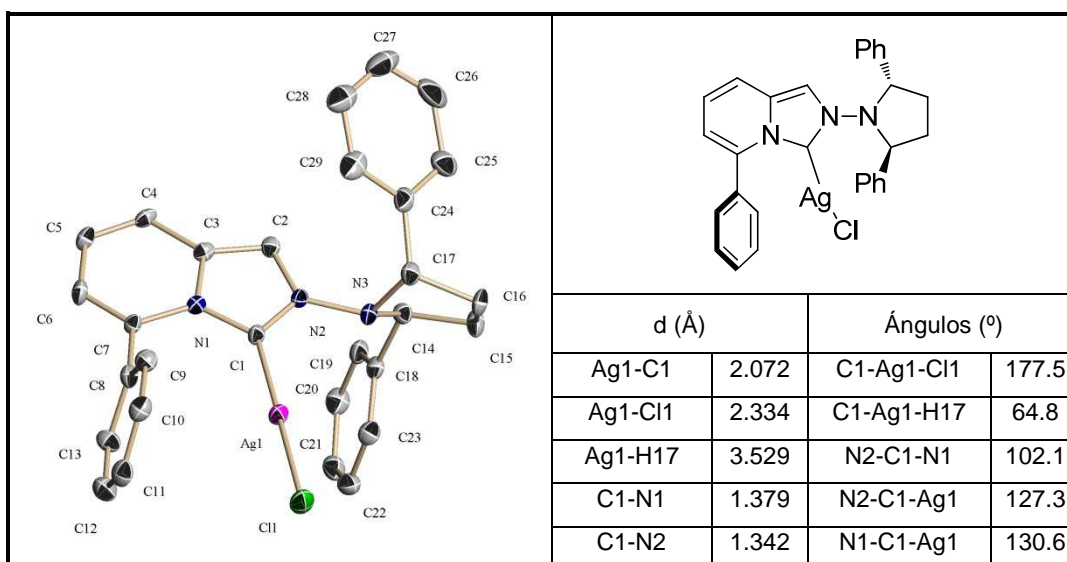


Figura 26. Diagrama ORTEP de **23g**

Para el caso del compuesto **23e**, cristalizado de igual forma que el compuesto anterior, se observa una estructura cristalina dimérica de conformación antiparalela (Figura 27).

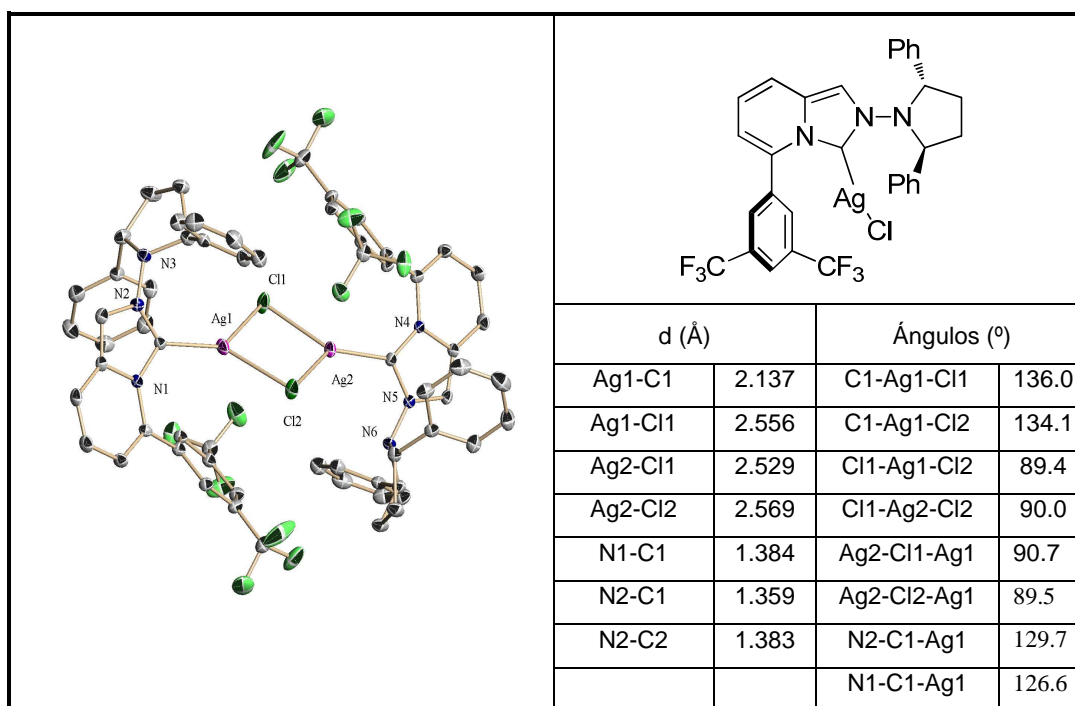
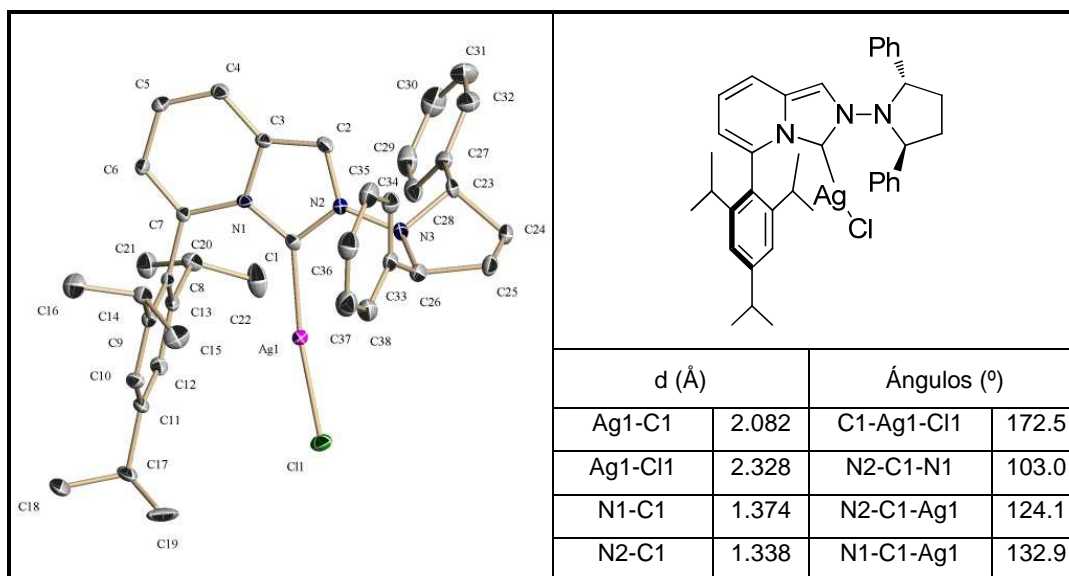
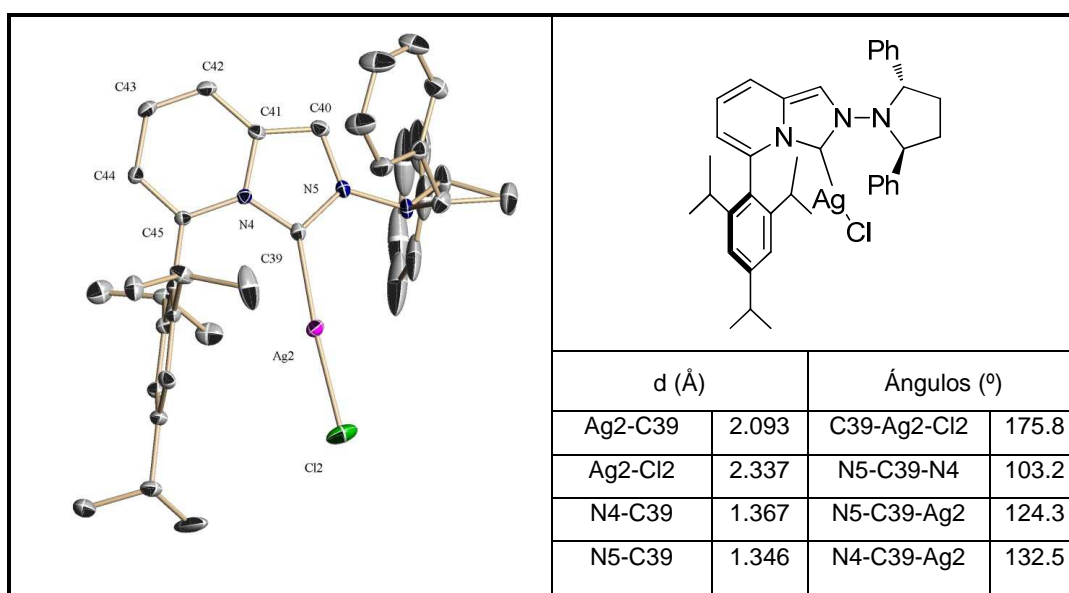


Figura 27. Diagrama ORTEP de **23e**

El carbeno de plata que contiene el grupo 2,4,6-triisopropilo, compuesto **23a**, pudo ser cristalizado por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Su estudio por difracción de Rayos X muestra que en la unidad asimétrica del cristal aparecen dos moléculas quirales equivalentes pero simétricamente independientes (Figuras 28 y 29).

Figura 28. Diagrama ORTEP de **23a**Figura 29. Diagrama ORTEP de **23a**

El complejo de plata aquiral **24** se cristalizó de la misma forma que el compuesto anterior y su estructura de Rayos X se muestra en la figura 30:

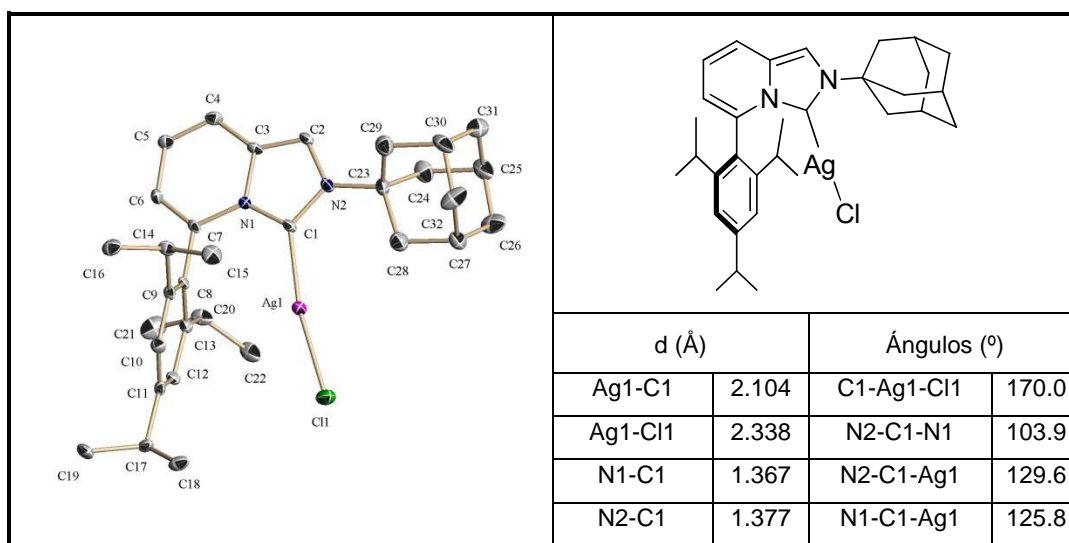


Figura 30. Diagrama ORTEP de **24**

En la caracterización por RMN de estos complejos carbeno-Ag se apreció de forma general espectros de ^1H RMN relativamente limpios, observándose la desaparición de la señal correspondiente al protón carbénico (aquella registrada a mayor desplazamiento químico). Además, para espectros de ^{13}C RMN se confirmó la presencia del carbono carbénico por señales en desplazamientos químicos comprendidos entre 170-180 ppm. Para la mayoría de los casos dicha señal se presentó desdoblada como consecuencia del acoplamiento del átomo de ^{13}C con los dos isótopos magnéticamente activos de la plata⁶⁹: 107 y 109, ambos con espín igual a un medio ($s = 1/2$). Así, por ejemplo para el caso del compuesto **23c** se pudo observar en el espectro un juego de dos dobletes con constantes de acoplamiento $J^{109}\text{Ag}-^{13}\text{C}$ de 276 Hz y $J^{107}\text{Ag}-^{13}\text{C}$ de 239 Hz aproximadamente, siendo las citadas en la bibliografía en torno a 270 Hz para el

⁶⁹ La plata posee dos isótopos, ^{107}Ag y ^{109}Ag , con una abundancia relativa de 51.839 % y 48.161% respectivamente. Ambos isótopos son activos en RMN y poseen un espín nuclear de $1/2$.

acoplamiento $^{109}\text{Ag}-^{13}\text{C}$ y 234 Hz para el acoplamiento $^{107}\text{Ag}-^{13}\text{C}$. La observación de los dobletes parece indicar una conformación estática en el complejo carbeno- Ag^{70} (relativa a la escala de tiempo de RMN) como consecuencia del gran impedimento estérico presente en estos complejos (Figura 31).

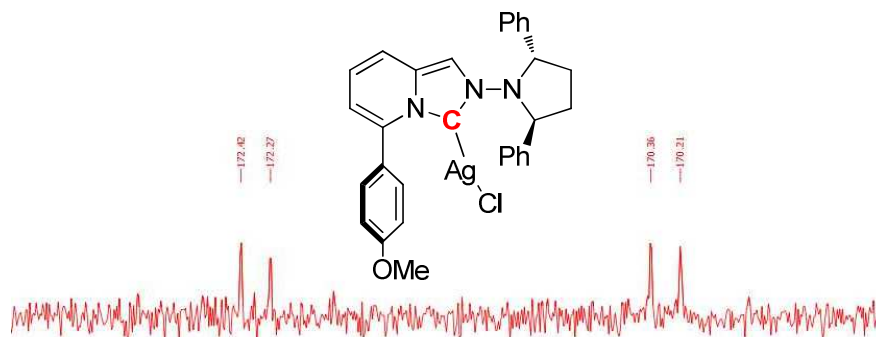


Figura 31

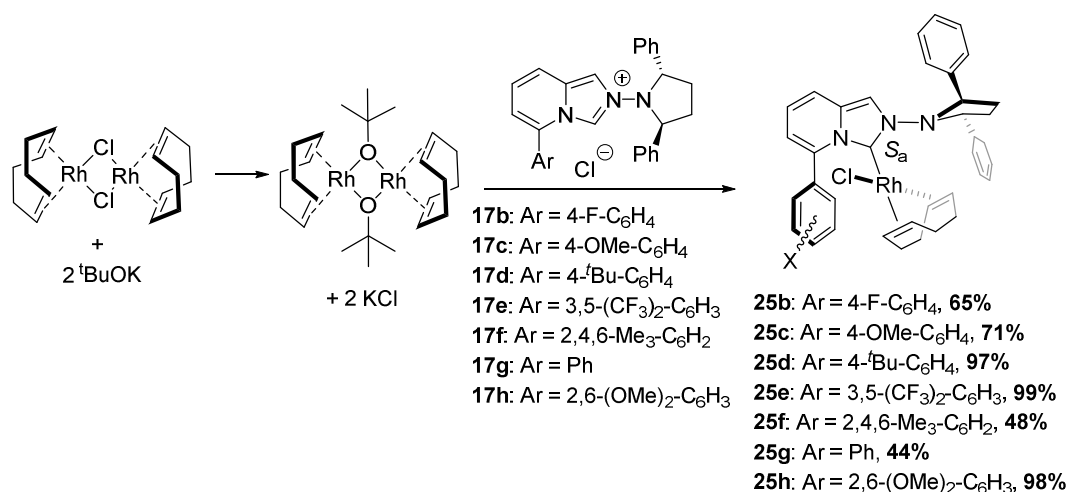
Como ya se ha comentado en alguna ocasión, los carbenos *N*-heterocíclicos de plata son usados frecuentemente como agentes de transferencia de otros metales de transición. Sin embargo, no han cosechado muchos éxitos como potenciales catalizadores,⁷¹ probablemente debido a su labilidad.

II.I.1.2.4. Síntesis de los nuevos complejos metálicos de Rh(I)

Alternativamente, se prepararon los complejos $\text{RhCl}(\text{ImPy})(\text{COD})$ **25b-25h** a partir de las sales de imidazo[1,5-*a*]piridinio correspondientes por la metodología de Herrmann usando como reactivo $[\text{Rh}(\text{tBuO})(\text{COD})]_2$ (Esquema 19).

⁷⁰ Garrison, J.C.; Youngs, W.J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978.

⁷¹ Ramírez, J.; Corberán, R.; Sanaú, M.; Peris, E.; Fernández, E. *Chem. Commun.* **2005**, 3056.



Esquema 19. Formación de los complejos de Rh(I).

A diferencia de lo que ocurre en otro tipo de carbenos, la ausencia de retrodonación en los carbenos *N*-heterocíclicos determina el carácter de enlace simple C-Metal, y por tanto la posibilidad de rotación alrededor del enlace M-C cuando los factores estéricos lo permiten. De hecho, en los complejos en los que el carbeno no es simétrico y además existe un elemento quiral como es en nuestro caso el grupo difenilpirrolidina, cuando el centro metálico posee otros ligandos voluminosos coordinados que impiden el giro en el enlace M-C, este enlace se convierte en un eje quiral originándose dos posibles diastereoisómeros.

De forma general, en las estructuras de complejos de Rh(I) que se presentan a continuación, puede observarse que la conformación en la que existe coplanaridad entre los planos de coordinación del Rh y el plano N-C-N del carbeno está estéricamente impedida. De esta forma, los factores estéricos obligan a que el plano N-C-N del carbeno adopte una disposición perpendicular al plano de coordinación de Rh en la que para todos los casos el sustituyente cloro queda orientado hacia arriba. Como consecuencia de ello, siguiendo el procedimiento general y usando sales de imidazo[1,5-*a*]piridinio con cloruro como contraión, se obtuvieron de forma inequívoca los complejos de Rh(I) esperados con diastereoselectividades completas en todos los casos. Los complejos carbeno-rodio

sintetizados, característicos por su color amarillo intenso, resultaron ser totalmente estables al aire y a la humedad y en algunos casos presentaron carácter cristalino, por lo que fue posible realizar un estudio estructural por difracción de Rayos X de estos compuestos. Además, con respecto a su caracterización por resonancia magnética nuclear es importante destacar que en todos los casos se apreció claramente en el espectro de ^{13}C -RMN la señal para el carbono carbénico, comprendida entre 170 y 180 ppm, que a su vez apareció desdoblada por el acoplamiento con rodio⁷² con constantes de acoplamiento ^{103}Rh - ^{13}C comprendidas entre 50 y 60 Hz, datos que coinciden con las constantes citadas en la bibliografía (Figura 32).⁷³

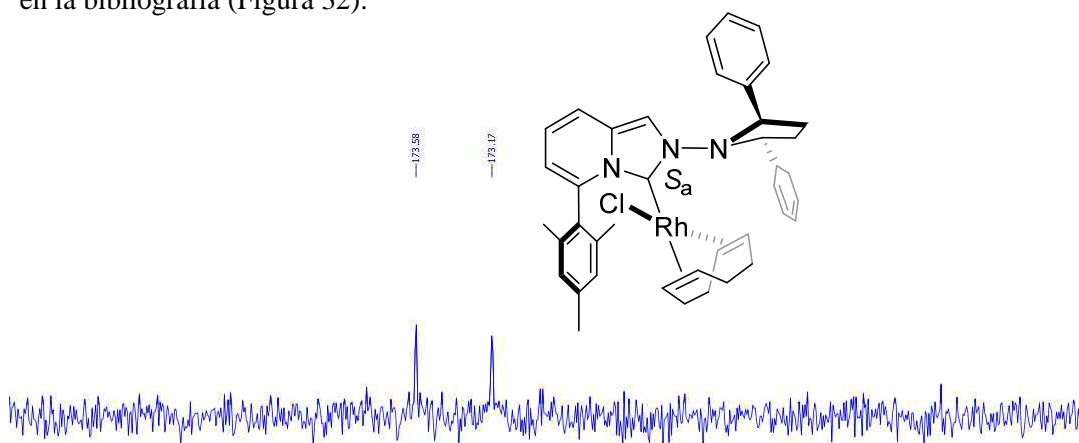


Figura 32

En la figura 33 se muestra la estructura de Rayos X del complejo metálico de Rh(I) **25b** el cual pudo ser cristalizado por evaporación muy lenta de una disolución del compuesto en CHCl_3 a temperatura ambiente.

⁷² El rodio natural se compone de un solo isótopo, ^{103}Rh , abundancia natural 100 %. Es activo en RMN y poseen un espín nuclear de $\frac{1}{2}$.

⁷³ Bitterwolf, T. E., Gambaro, A., Gottardi, F., Valle G *Organometallics*, **1991**, 6, 1416-1420.

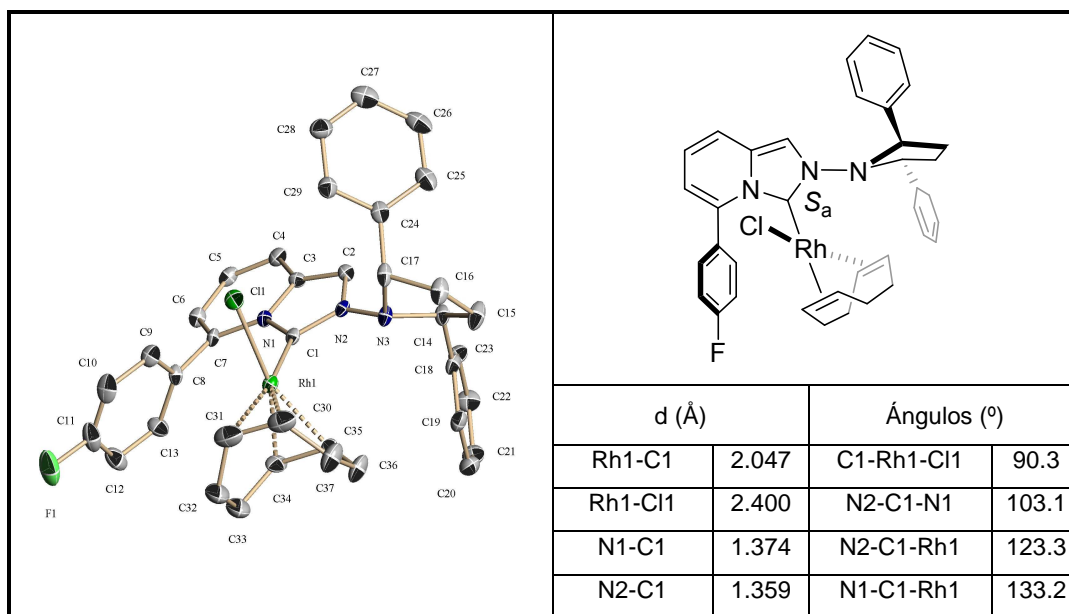
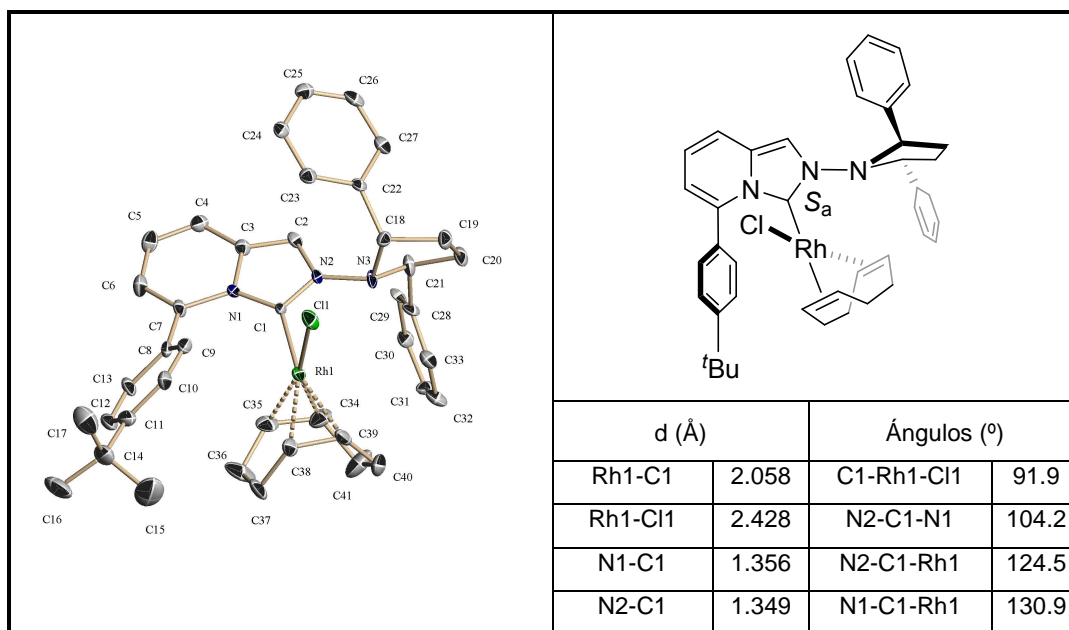
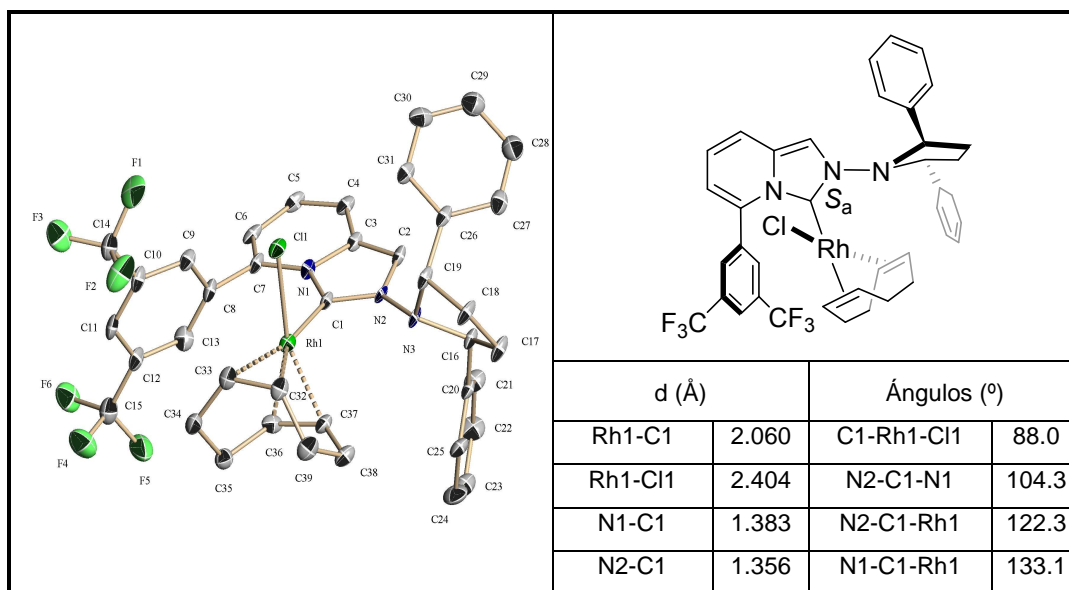


Figura 33. Diagrama ORTEP de **25b**

En la figura 34 puede observarse otra estructura de Rayos X, esta vez correspondiente al complejo metálico de Rh(I) que posee el grupo *terc*-butilo en posición *para* del anillo de fenilo, compuesto **25d**, el cual pudo ser cristalizado por difusión lenta de pentano en una disolución del complejo en CHCl_3 a temperatura ambiente.

Figura 34. Diagrama ORTEP de **25d**

Además, se muestra en la figura 35 otra estructura correspondiente al complejo metálico **25e**, cuya cristalización se llevó a cabo por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en CH_2Cl_2 a $-28\text{ }^\circ\text{C}$.

Figura 35. Diagrama ORTEP de **25e**

Y por último, se muestra en la figura 36 la estructura de Rayos X del compuesto **25g**, cristalizado por evaporación lenta de una disolución del compuesto en CHCl_3 a temperatura ambiente.

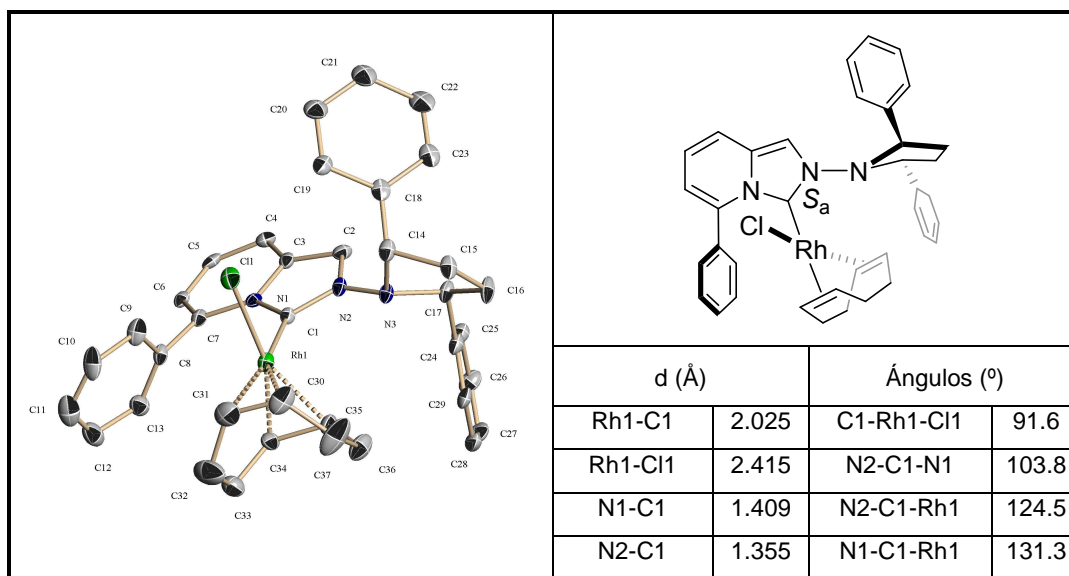


Figura 36. Diagrama ORTEP de **25g**

II.I.2. Estudio estructural de los nuevos ligandos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y sus complejos metálicos de Ag(I) y Rh(I)

Un aspecto importante a analizar en lo concerniente a la formación de complejos metálicos es la cuantificación de los efectos estéricos de los ligandos de tipo CNH.⁷⁴ Para el análisis de los efectos estéricos, en el caso particular de los CNHs, no resulta adecuado el modelo definido por Tolman para las fosfinas,⁷⁵ ya que en los CNHs no es posible definir un “cono”. En uno de los modelos desarrollados a este efecto,⁷⁶ los CNHs se visualizan como una “valla” con una “longitud” y “altura”, parámetros que se emplean para cuantificar el efecto estérico (Figura 37). Este modelo muestra limitaciones para

⁷⁴ a) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940. b) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.

⁷⁵ C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

⁷⁶ Huang, J.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370.

determinar el comportamiento de carbenos comunes como el ICy y y por ello quedó en desuso.⁷⁶

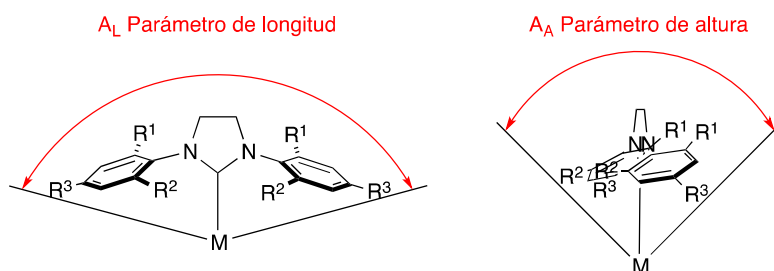


Figura 37

Un modelo desarrollado posteriormente por Cavallo y col. es capaz de analizar el porcentaje de volumen ocupado por el ligando en torno al metal,⁷⁷ siendo éste un parámetro capaz de describir razonablemente 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 (Figura 38).¹⁹

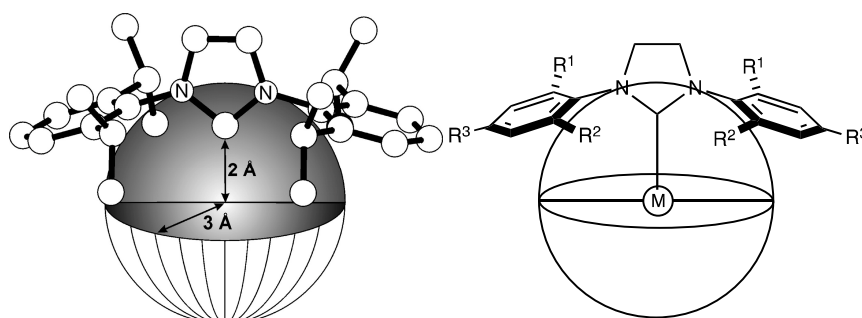


Figura 38

Más recientemente, Cavallo y col. ofrecen el uso de mapas estéricos⁷⁸ para la evaluación de las propiedades estéricas de los ligandos. Los puntos en el espacio que definen dicho mapa son una representación de los valores obtenidos con el software SambVca, de forma que permite al usuario realizar un análisis más detallado mediante la

⁷⁷ En la página web del profesor Luigi Cavallo se encuentra una interesante aplicación denominada SambVca para calcular el volumen ocupado por diferentes ligandos.

⁷⁸ Poater, A.; Falivene, L.; Urbina-Blanco, C. A.; Manzini, S.; Nolan, P. S.; Cavallo, L. *Proc. Comp. Sci.* **2013**, *18*, 845.

evaluación de los volúmenes ocupados en los cuadrantes individuales alrededor del centro metálico (Figura 39).

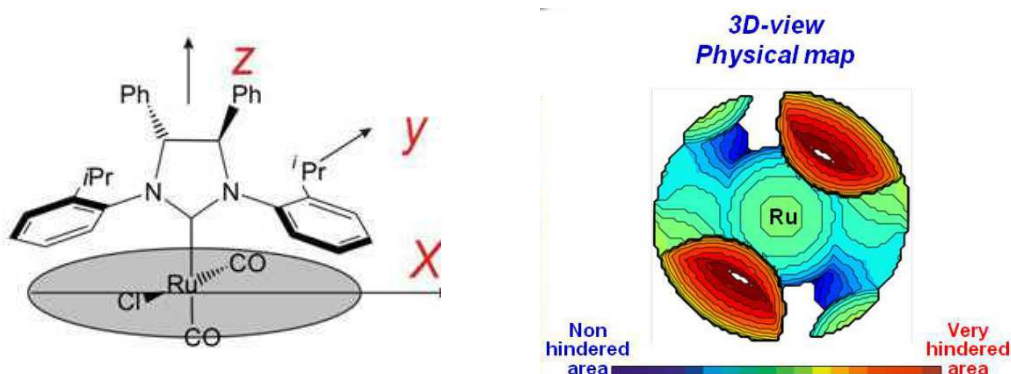


Figura 39. Mapa estérico de un sistema catalítico de rutenio

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 $[\text{RuClCp}^*(\text{CNH})]$.⁷⁹ La correlación prácticamente lineal entre las energías de disociación de enlace y el porcentaje de volumen ocupado indica que las propiedades estéricas de CNHs 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.⁸⁰

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.⁸¹

⁷⁹ Khranov, D. M.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 6042.

⁸⁰ Poater, A.; Ragone, F.; Giudice, S.; Costabile, C.; Dorta, R.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 2679.

⁸¹ Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322.

Así, a partir de las estructuras de Rayos X obtenidas para los diferentes complejos metálicos se pudo cuantificar la demanda estérica de cada ligando, medida como el porcentaje de volumen ocupado (% V_{bur}) alrededor del centro metálico, mediante el empleo del software SambVca,^{19,82} desarrollado por Cavallo y colaboradores. En términos generales, todas estas estructuras muestran ausencia de conjugación entre el grupo dialquilamino y el sistema electrónico del diaminocarbeno lo que da lugar a una escasa coplanaridad entre el anillo de pirrolidina y el heterociclo. A pesar de ello, también muestran un notable grado de flexibilidad⁸³ asociado a la rotación del enlace N-N y como consecuencia, inversiones tipo Walden del N(3) resultando estructuras que tienen el par de electrones libre orientado en posición *syn* o *antiparalelo* al enlace metal-C (Figura 40).

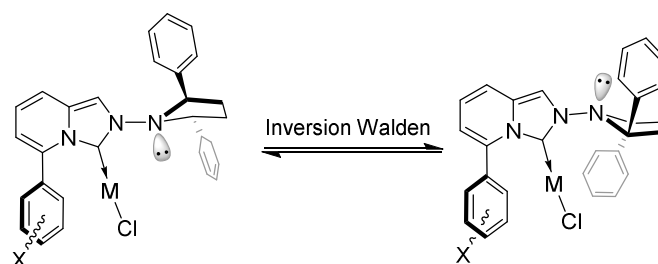


Figura 40. Flexibilidad conformacional en el grupo difenilpirrolidina

Un ejemplo de ello es el caso del compuesto **23b**, complejo metálico de Ag(I) que contiene el grupo fenilo *para* sustituido con F, que presenta un 59.9% de volumen ocupado alrededor del centro metálico siendo este valor de uno de los más elevados descritos hasta la fecha para carbenos *N*-heterocíclicos monodentados (Figura 41).^{74b}

⁸² <http://www.molnac.unisa.it/OMtools.php>. El valor calculado (omitiendo átomos de H) fue obtenido aplicando parámetros estándar: radio de la esfera = 3.5 Å; distancia desde la esfera = 2.1 Å; mesh spacing = 0.05.

⁸³ a) Würtz, S.; Glorius, F. *Acc. Res.* **2008**, *41*, 1523. b) Izquierdo, F.; Manzini, S.; Nolan, S. P. *Chem Comm* **2014**, *50*, 14926.

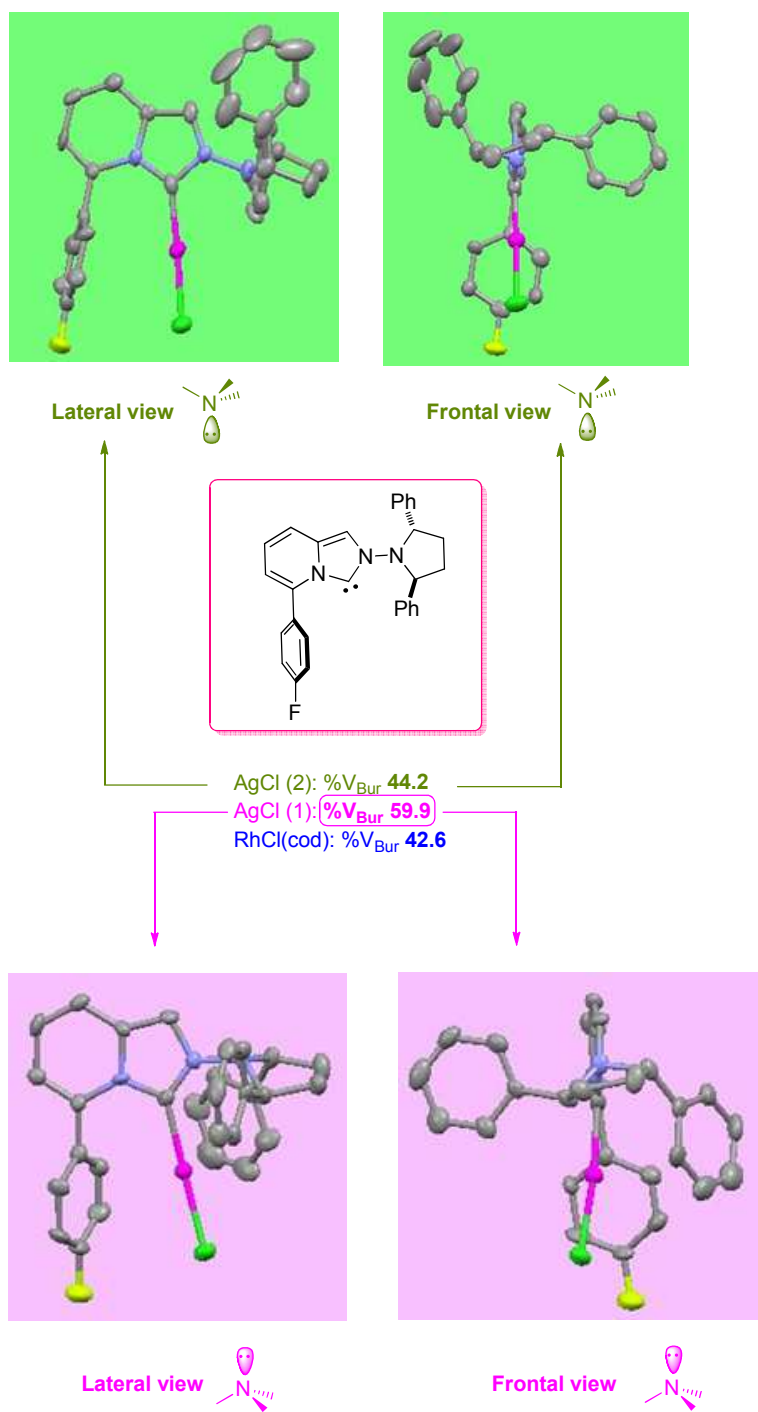


Figura 41

El estudio estructural llevado a cabo por difracción de Rayos X del compuesto **23b** muestra que la unidad asimétrica del cristal está formada por dos moléculas equivalentes y simétricamente independientes. Para la molécula número 1, representada en la figura 34 como AgCl(1), el %V_{bur} calculado es de 59.9 y para la molécula número 2 el %V_{bur} calculado es de 44.2. La diferencia significativa existente entre ambos valores radica en la piramidalización del nitrógeno del anillo de pirrolidina. Mientras que en la molécula número 2 el nitrógeno se encuentra piramidalizado de forma que el par de electrones libres del nitrógeno queda antiparalelo al enlace C-Ag, en la molécula número 1 la piramidalización es invertida y uno de los grupos fenilo de la pirrolidina se sitúa mucho más próximo al centro metálico, siendo por tanto el volumen ocupado alrededor del metal mucho mayor en este caso. Este hecho⁸⁴ apoya la posible presencia de una interacción anagóstica,⁶⁷ entre el átomo de Ag1 y H17 (protón del anillo de pirrolidina piramidalizado hacia abajo) de 2.555 Å, mientras que en la molécula 2, esta interacción no aparece, verificándose por la distancia entre el átomo de Ag2 y H46 de 3.653 Å. Probablemente, la inversión del nitrógeno se produzca a través de un estado de transición trigonal plano en el que tenga lugar la conjugación efectiva que permita el cambio en la piramidalización.

Mediante el empleo de este mismo software, y a partir de las estructuras de Rayos X obtenidas para los diferentes complejos metálicos (Ag(I) y Rh(I)) se pudo cuantificar la demanda estérica de cada uno de los ligandos, medida nuevamente como porcentaje de volumen ocupado (%V_{bur}) alrededor del centro metálico (Figura 42).

⁸⁴ En el caso del compuesto **23g** también se relaciona la interacción anagóstica con la piramidalización del N(sp³) con el par de electrones antiparalelos al enlace C-Ag.

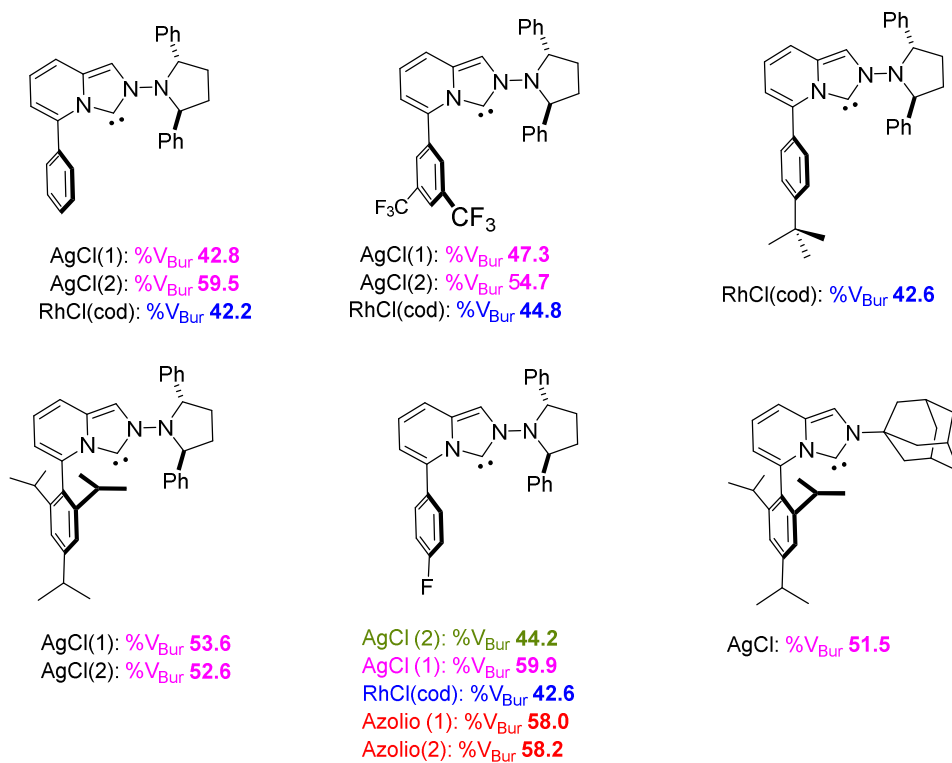


Figura 42

II.I.3. Síntesis y estudio de la actividad catalítica de los nuevos ligandos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard

Una vez tratados el diseño, la síntesis y el estudio estructural de estos nuevos ligandos, nos propusimos para la siguiente etapa de la investigación la evaluación del comportamiento catalítico en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard.

A continuación, se llevará a cabo una breve exposición de aspectos generales relacionados con la reacción y un análisis bibliográfico donde se citan algunos de los ejemplos más importantes conocidos hasta la actualidad en la reacción de alquilación alílica asimétrica.

II.I.3.1. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard.

II.I.3.1.1. Aspectos generales

Hoy en día, la reacción de sustitución alílica es una de las reacciones más empleadas para la 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.⁸⁵ Hay dos importantes características que distinguen a las alquilaciones alílicas 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.⁸⁶ Además, a diferencia de la gran mayoría de transformaciones enantioselectivas catalizadas por metales, las alquilaciones alílicas asimétricas involucran centros sp^3 en lugar de centros sp^2 .

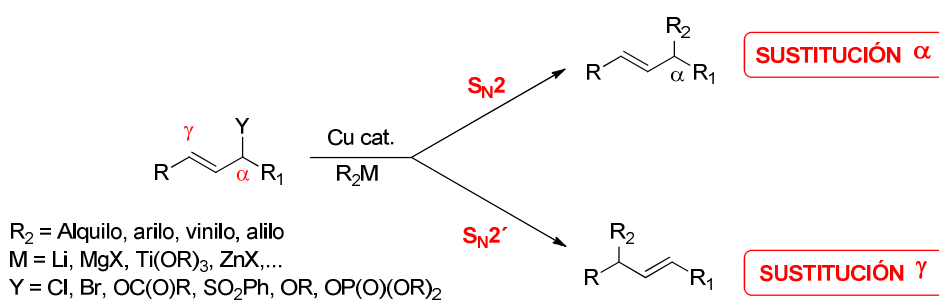
Dos de los metales más empleados para este tipo de reacciones ha sido el paladio y el cobre. Para las sustituciones alílicas catalizadas por paladio se necesitan nucleófilos suaves del tipo malonatos para conseguir valores de regioselectividad y enantioselectividad elevados. Sin embargo, para el caso de la catálisis con cobre destaca el empleo de nucleófilos fuertes como reactivos de Grignard, organolíticos, organocínquicos o trialkilaluminios.

Para el estudio del comportamiento catalítico de los nuevos ligandos en un sistema modelo determinado, el parámetro más importante a seguir es la enantioselectividad máxima alcanzable para dicho sistema. Sin embargo, en las reacciones de sustitución alílica una de las claves es el control previo de la

⁸⁵ 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. Rev.* **1996**, 96, 395. e) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

⁸⁶ Godleski, S. A. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1990; Vol. 4, Capítulo 3.3.

regioselectividad. El desplazamiento de un grupo saliente en un sistema alílico puede llevarse a cabo mediante dos caminos diferentes de reacción: en el primero de ellos, denominado formalmente reacción S_N2 , tiene lugar el ataque directo del nucleófilo al carbono que soporta el grupo saliente (posición α), mientras que también puede existir un segundo tipo de ataque nucleófilo que tiene lugar sobre la posición γ y que como consecuencia, genera la eliminación del grupo saliente a través de un desplazamiento alílico del doble enlace, siendo este otro camino de reacción denominado de tipo S_N2' (Esquema 20). Así, para este tipo de sustratos simples, la adición γ proporciona un nuevo centro estereogénico en dicha posición.

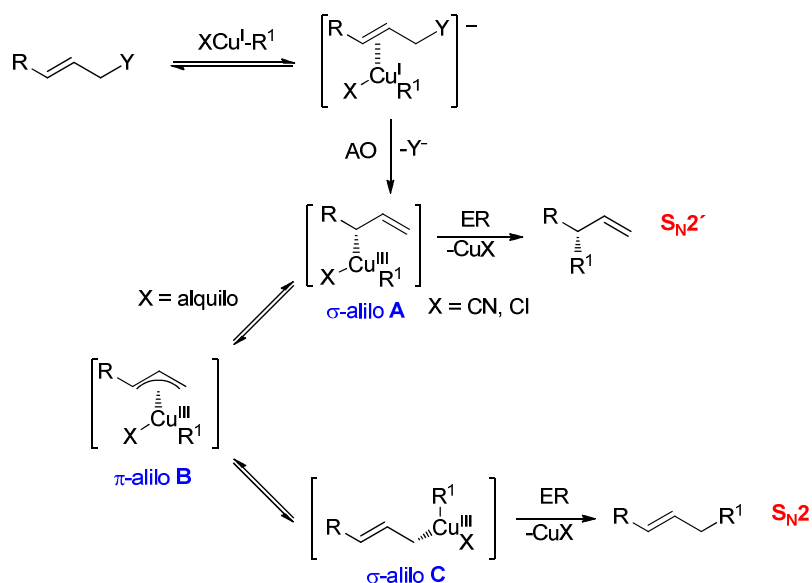


Esquema 20. Regioselectividad en las sustituciones alílicas asimétricas.

Como venimos comentando, el control de la regioselectividad en este tipo de reacciones es el paso clave para el estudio catalítico. Dicha regioselectividad viene determinada por varios factores: el tipo de sustrato (tanto desde un punto de vista estructural como electrónico), el grupo saliente y fuente organometálica empleados, así como los parámetros típicos optimizables en cualquier reacción de catálisis, disolvente y temperatura.

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,⁸⁷ según el cual la reacción transcurre a través de un intermedio de Cu(III) (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismos para la alquilación alílica asimétrica.

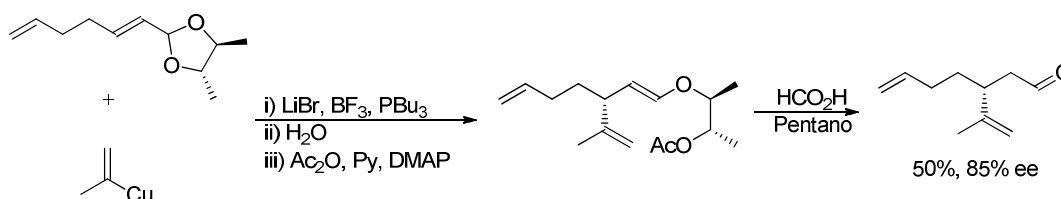
Según este mecanismo, la estereoquímica y la regioquímica de la reacción están definidas en diferentes etapas. La reacción se inicia por la formación de un complejo de cobre (I), que por adición oxidante *anti* con respecto al grupo saliente da lugar al paso determinante de la estereoquímica de la reacción, 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 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)

⁸⁷ Persson, E. S. M.; van Klaveren, M.; Grove, D. M.; Bäckvall, J.-E.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351.

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.⁸⁸

II.I.3.1.2. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando ligandos fosforados y/o nitrogenados.

Existen dos metodologías perfectamente establecidas que involucran la formación estereoselectiva de nuevos centros estereogénicos; los procesos diastereoselectivos que utilizan auxiliares quirales en el grupo saliente, y la catálisis asimétrica enantioselectiva. Para la primera metodología, pueden destacarse los primeros intentos de alquilación alílica diastereoselectiva catalizada por cobre donde se emplearon acetales quirales C₂-simétricos en la mayoría de los casos (Esquema 22).⁸⁹



Esquema 22

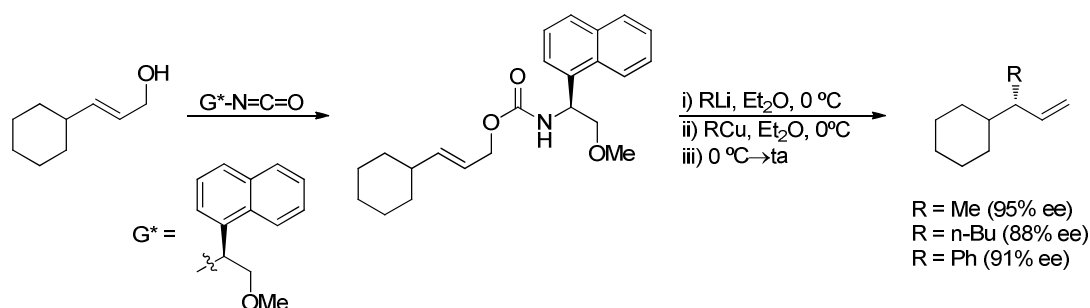
Otro de los ejemplos más llamativos es el desarrollado por Denmark y col.⁹⁰ en el cual se presenta el primer grupo saliente estereodirector que dio lugar a un nuevo centro

⁸⁸ 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.

⁸⁹ 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.

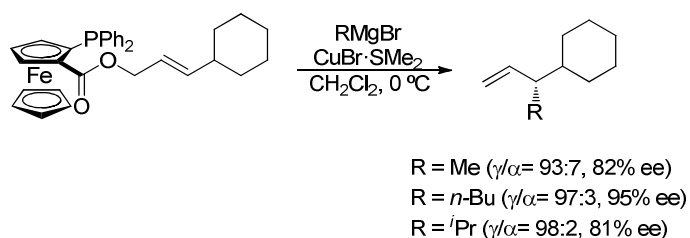
⁹⁰ Denmark, S. E.; Marble, L. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984.

estereogénico, en un proceso en el que, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los acetales comentados anteriormente, 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 23).



Esquema 23

Como último ejemplo para procesos diastereoselectivos que emplean grupos salientes quirales se cita el trabajo publicado por Breit y col. en 2005.⁹¹ En este caso, el uso de difenilfosfinoferroceno como grupo director permite una sustitución prácticamente total S_N2' con elevada enantioselectividad (Esquema 24).



Esquema 24

La principal diferencia que hace que la catálisis asimétrica enantioselectiva sea mejor metodología que el procedimiento diastereoselectivo que usa grupos salientes quirales está basada en economía atómica. Mientras que las cantidades de cobre así como

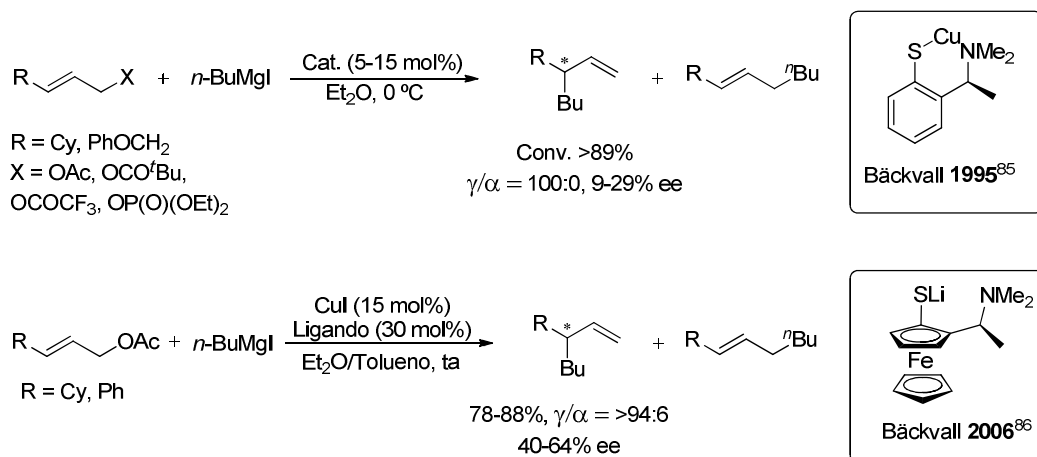
⁹¹ Breit, B.; Breuninger, D. *Synthesis* **2005**, 147.

del ligando R que le acompaña son estequiométricas para el caso de la metodología comentada anteriormente, en la catálisis asimétrica enantioselectiva se requieren cantidades catalíticas tanto del metal como del ligando quiral. Además, otra de las ventajas de esta nueva metodología es que dicho ligando quiral estará bastante más próximo al centro reactivo que el anteriormente mencionado grupo saliente quiral, por lo que teóricamente caben esperarse mejores valores de enantioselectividad.

Las reacciones de sustitución alílica asimétrica catalizadas por cobre presentan generalmente una alta regioselectividad S_N2' y como consecuencia se produce la formación del nuevo centro estereogénico. Muchos son los ejemplos de este tipo de catálisis y un gran número de trabajos han visto la luz desde que en 1995 Bäckvall y col. publicaron la primera sustitución alílica asimétrica catalizada por un complejo quiral de cobre.⁹² En dicho trabajo se describe un arenotiolato quiral de cobre (I) que cataliza la sustitución alílica de un acetato con yoduro de butilmagnesio (Esquema 25). La enantioselectividad obtenida depende de parámetros como la naturaleza del grupo saliente, temperatura, disolvente, carga catalítica o forma de adición de los sustratos. Sin embargo, el mejor exceso enantiomérico se obtuvo con un ferrocenotiolato de cobre (I).⁹³

⁹² Van Klaveren, M.; Persson, E. S. M.; Del Villar, A.; Grove, D. M.; Bäckvall, J.-E.; Van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059.

⁹³ Cotton, H. K.; Norinder, J.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5632.

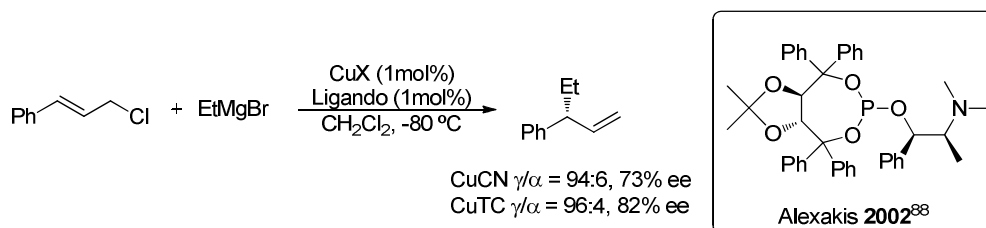


Esquema 25

Alternativamente, Alexakis y col. desarrollaron una versión de sustitución alílica que empleaba reactivos de Grignard en presencia de ligandos quirales externos.⁹⁴ Concretamente, para la reacción que tiene lugar entre el bromuro de etilmagnesio y el cloruro de cinamilo, sustrato aromático, los valores de enantioselectividad llegaron a alcanzar el 73% ee con el uso de un ligando tipo fosfito derivado del TADDOL y el empleo del CuCN como fuente metálica. La selectividad del sistema aumentó considerablemente al variar la sal de cobre en uso, así, al emplear en este caso el tiofenocarboxilato de cobre (CuTC) en lugar del CuCN el valor de enantioselectividad llegó a ser del 82% ee utilizando el mismo ligando⁹⁵ (Esquema 26). Como prueba inequívoca de la inducción quiral del ligando fosforado destaca el hecho de que la propia sal de cobre en ausencia de ligando es capaz de catalizar la reacción para dar exclusivamente la α -alquilación.

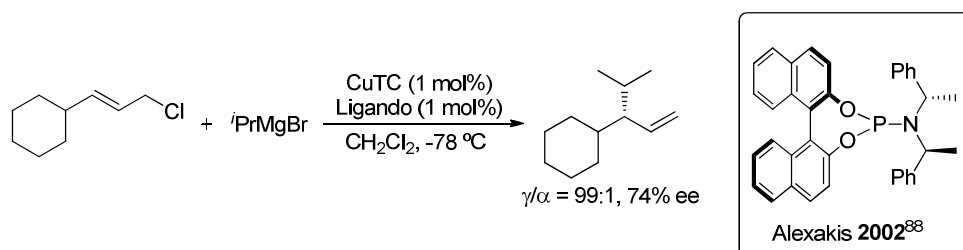
⁹⁴ Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Benhaim, C.; Fournioux, X. *Synlett* **2001**, 927.

⁹⁵ Alexakis, A.; Croset, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4147.



Esquema 26

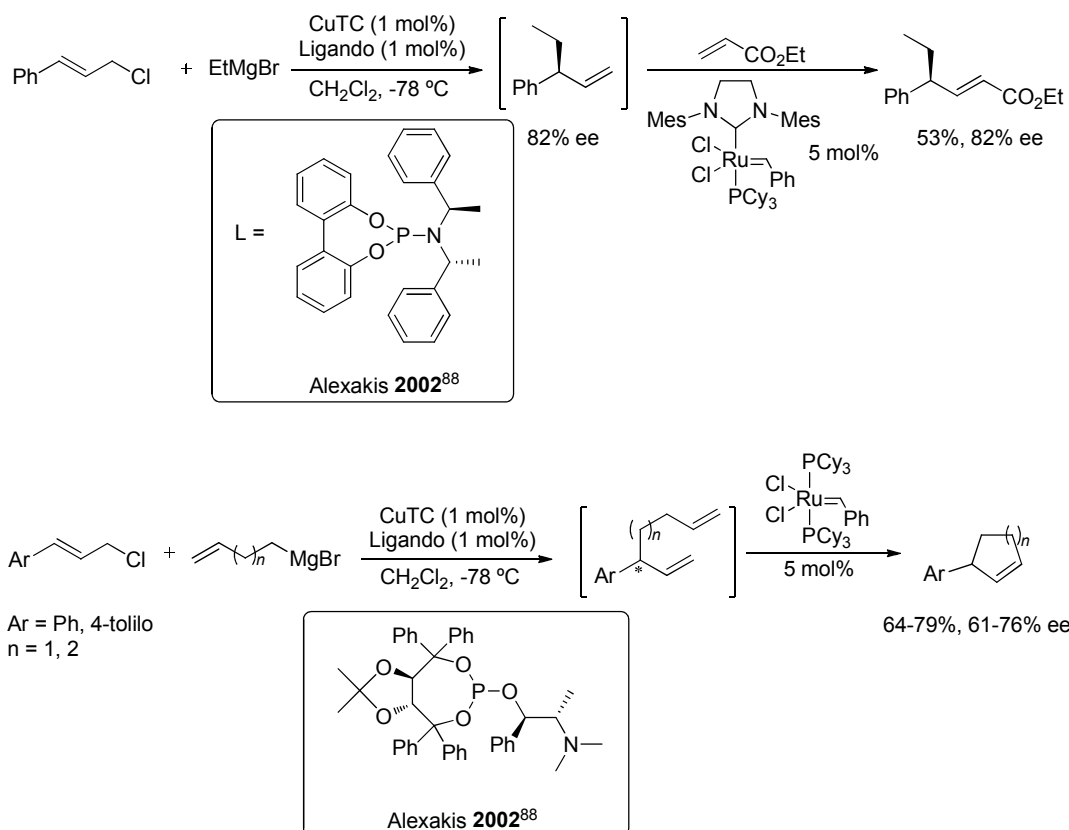
Bajo las mismas condiciones, la reacción también puede extenderse a sustratos no aromáticos (Esquema 27), obteniéndose igualmente buenos valores tanto de regio como de enantioselectividad y usando en este caso como ligando quiral un fosoramidito derivado de un binaftilo.⁹⁵



Esquema 27

Es importante destacar la compatibilidad de este tipo de transformaciones con procesos *one-pot* en los que tienen lugar una metátesis de olefinas tras la alquilación alílica. Así, se destaca cómo en presencia de la segunda o tercera generación de catalizadores de Grubbs, cobre y sales de magnesio, pueden obtenerse productos de metátesis cruzada o de cierre de anillo con completa estereoretención (Esquema 28 Esquema).⁹⁵ Esta metodología fue aplicada para la síntesis de un precursor del Naproxeno,⁹⁶ conocido antiinflamatorio.

⁹⁶ Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7375.

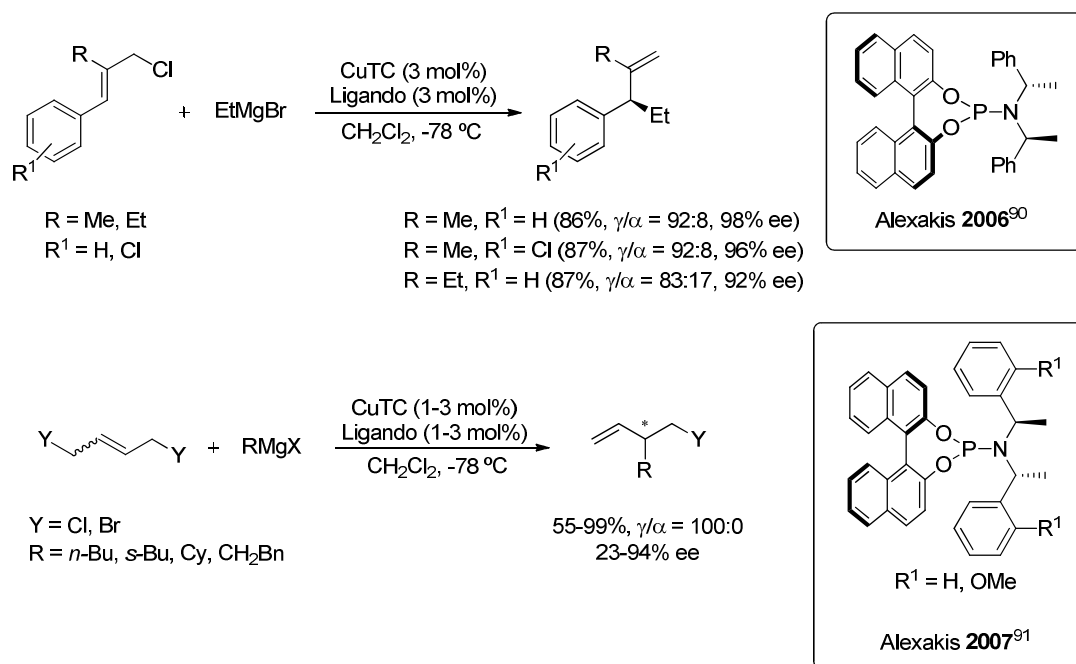


Esquema 28

Además, en el grupo de Alexakis también se emplean sustratos alílicos sustituidos⁹⁷ o 1,4-dihalobutenos comerciales,⁹⁸ obteniéndose para ambos casos enantioselectividades excelentes y buenos valores de regioselectividad. Tanto es así, que para el caso de los dihalobutenos dicho regiocontrol llega a ser total (Esquema 29).

⁹⁷ Falcicola, C. A.; Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5995.

⁹⁸ Falcicola, C. A.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2619.

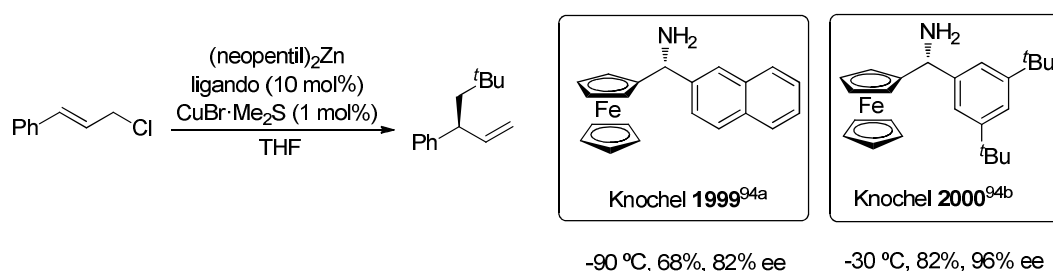


Esquema 29

Recientemente, Feringa y colaboradores han desarrollado una nueva metodología en la que es posible llevar a cabo la α -alquilación asimétrica de 4-bromo-but-2-en-1-ilfosfonatos y óxidos de fosfina con reactivos de Grignard empleando como ligandos (*R,R*)-TaniaPhos o fosforamiditos quirales.⁹⁹ La adición de bromuros de alquilmagnesio a óxidos de fosfina *E*- o *Z*-trisustituidos usando como ligando quiral un fosforamidito que contiene el grupo (*2R, 5R*)-difenilpirrolidina y como fuente metálica CuBr₂·SMe₂ o CuTC proporciona los óxidos de fosfina quirales con aceptables regio y enantioselectividades. Además, la geometría del doble enlace no parece afectar la enantioselectividad del proceso de forma que partiendo de los diferentes isómeros *E* y *Z* la reacción evoluciona a favor del mismo enantiómero. Para demostrar el potencial sintético de esta nueva metodología se muestra como uno de los óxidos de fosfina cuaternarios obtenidos en la reacción es el precursor directo de un compuesto poliinsaturado ópticamente activo

⁹⁹ Hornillos, V.; Pérez, M.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5432.

Una variante en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por cobre fue desarrollada por Knochel y col. con el uso de dialquilzinc como agente alquilante.¹⁰¹ Usando como sustratos cloruros de alilo, los excesos enantioméricos obtenidos fueron del orden del 90% en presencia de aminas quirales que contiene grupos ferrocenos (Esquema 31). A pesar de los buenos rendimientos y las γ -selectividades, la reacción está limitada al uso de dineopentilzinc como agente alquilante, un reactivo con elevado impedimento estérico. Además, la variación de la enantioselectividad con respecto a la temperatura es prácticamente lineal, observándose como el exceso enantiomérico disminuye drásticamente desde un 82% a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta un 25% a temperatura ambiente.



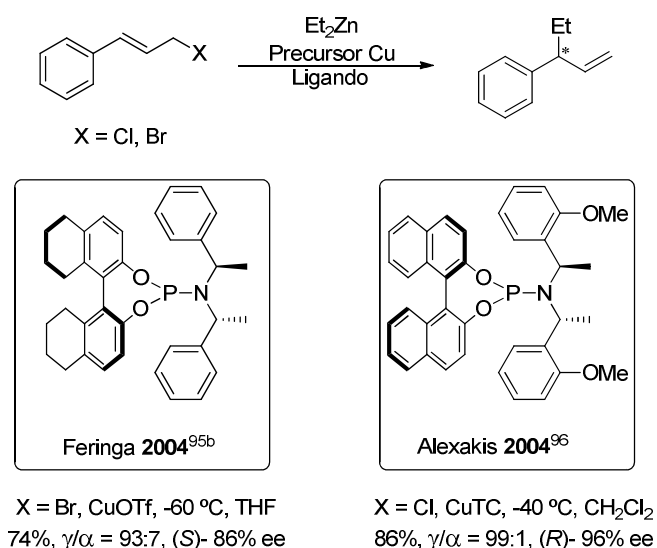
Esquema 31

Para los casos en los que se emplean reactivos dialquilzinc lineales los resultados de enantioselectividad no son tan exitosos como los que hemos visto hasta el momento, obteniéndose valores entre 44-65% ee. Feringa¹⁰² y Alexakis^{94,95,96,103} desarrollaron independientemente sustituciones alílicas con alta inducción asimétrica para reactivos de dialquilzinc lineales con ligandos fosforamidito quirales (Esquema 32).

¹⁰¹ a) Dübner, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379. b) Dübner, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233.

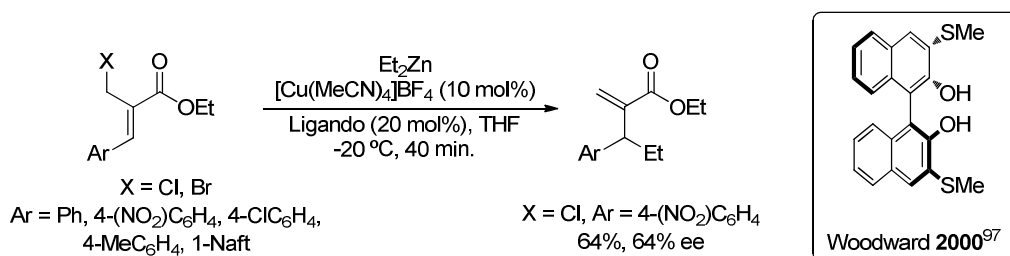
¹⁰² a) Malda, H.; Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1169. b) Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413.

¹⁰³ Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426.



Esquema 32

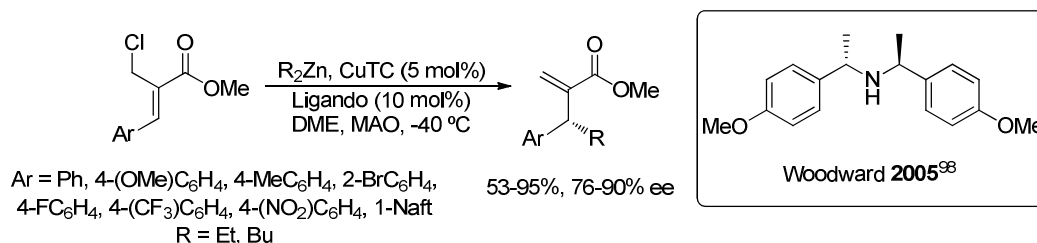
Woodward y col. desarrollaron la adición de dietilzinc a sustratos derivados de la reacción Morita-Baylis-Hillmann para la sustitución alílica asimétrica.¹⁰⁴ Sin embargo, esta reacción resultó ser muy específica, siendo el máximo valor de enantioselectividad obtenido un 64% ee para el caso en el que 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 33).



Esquema 33

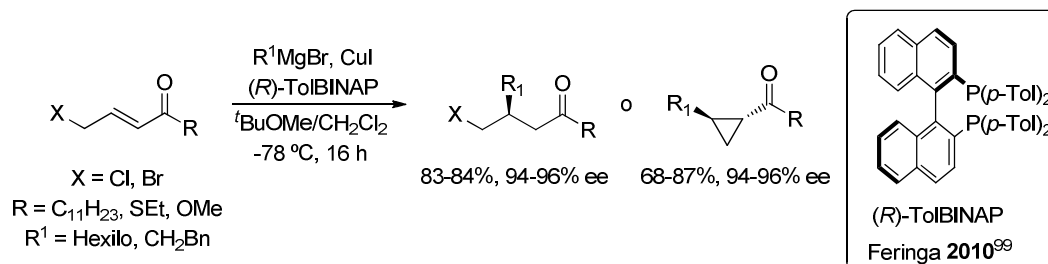
¹⁰⁴ Börner, C.; Gimeno, J.; Gladiali S.; Goldsmith, P. J.; Ramazzotti, D.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2433.

En su investigación sobre el uso de fosoramiditos quirales en esta reacción, Woodward y col. descubrieron que aminas C_2 -simétricas son capaces de inducir quiralidad en estas transformaciones¹⁰⁵ (Esquema 34). Pueden alcanzarse enantioselectividades de hasta el 90% usando grupos electrodonadores en el grupo arilo y como aditivo metilaluminoxano (MAO).



Esquema 34

A partir de 4-halocrotonatos, 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 Feringa¹⁰⁶ con un sistema catalítico que usaba como ligando comercial quiral TolBINAP, como fuente metálica CuI y diferentes reactivos de Grignard como nucleófilos (Esquema 35).



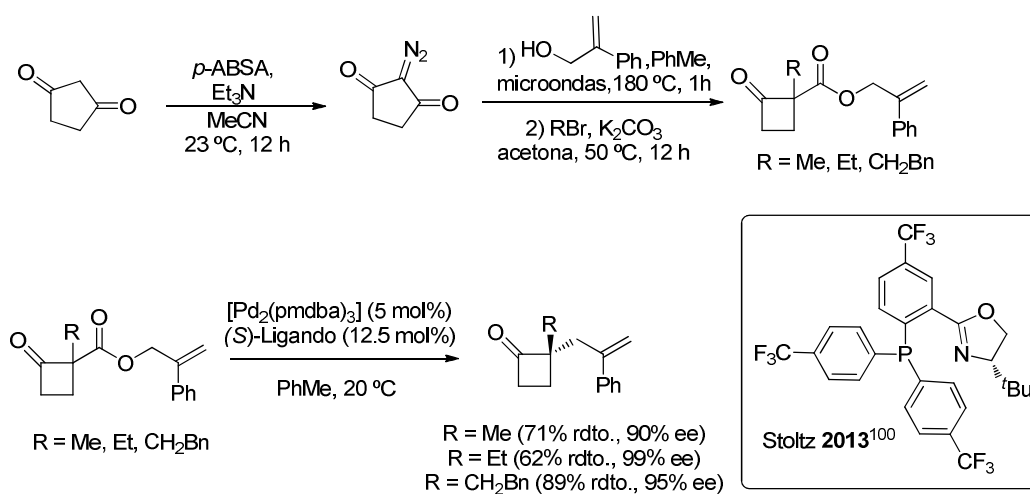
Esquema 35

Recientemente, Stoltz y colaboradores han desarrollado una nueva metodología en la que es posible llevar a cabo la α -alquilación asimétrica de ciclobutanonas para la

¹⁰⁵ Goldsmith, P. J.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2235.

¹⁰⁶ Hartog, T.; Rudolph, A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14349.

obtención de estereocentros cuaternarios.¹⁰⁷ La diazotización de la 1,3-ciclopentadiona da lugar a la correspondiente diazodicetona que a su vez mediante reacción con microondas en presencia de un alcohol alílico y seguido de la alquilación con el haluro alquílico correspondiente genera los sustratos alílicos 1-alkil-2-oxociclobutanocarboxilatos. El uso de un ligando fosfinooxazolina y $[\text{Pd}_2(\text{pmdba})_3]$ como fuente metálica permite llevar a cabo la α -alquilación asimétrica de dichos sustratos alílicos con la consiguiente formación de las deseadas ciclobutanonas quirales con rendimientos aceptables y excelentes enantioselectividades. (Esquema 36).



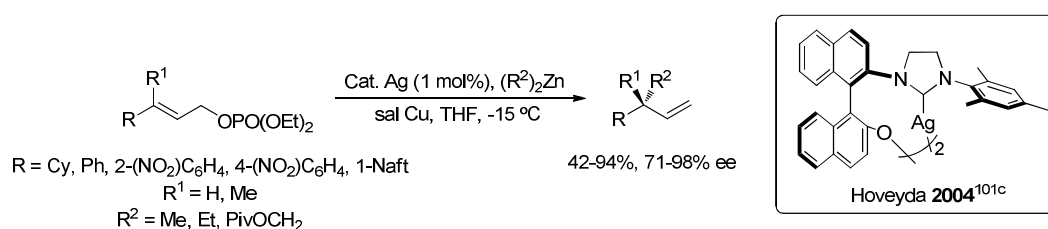
Esquema 36

II.I.3.1.3. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando ligandos carbenos *N*-heterocíclicos.

Además de todos los ligandos vistos anteriormente, los carbenos *N*-heterocíclicos también resultaron ser catalizadores eficientes en este tipo de reacciones. Basándose en los resultados obtenidos en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por

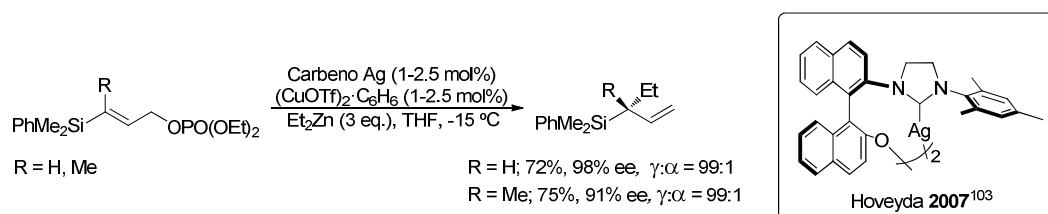
¹⁰⁷ Reeves, C. M.; Eidamshaus, C.; Kim, J.; Stoltz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6718.

cobre con ligandos no C_2 -simétricos derivados de péptidos,¹⁰⁸ Hoveyda y col. diseñaron ligandos CNHs bidentados quirales con sustituyentes 1,1'-binaftilo con simetría axial. Estos nuevos ligandos fueron empleados en la sustitución alílica catalizada por cobre utilizando sustratos del tipo olefinas di- o trisustituidas y reactivos de dialquilcinc.¹⁰⁹ Los resultados fueron excelentes consiguiéndose altas enantioselectividades para cargas catalíticas muy bajas, en torno al 1 mol%. Para aumentar la eficacia y la selectividad del proceso, se prepararon complejos biscarbano de plata, que por tratamiento con sales de cobre dan lugar al complejo catalítico de cobre altamente efectivo (Esquema 37).



Esquema 37

Más recientemente, Hoveyda y col. han extendido esta metodología a otros sustratos como son vinilsilanos difuncionalizados.¹¹⁰ Así, con el empleo de dietilcinc como reactivo pueden obtenerse silanos alílicos quirales con altas enantioselectividades (Esquema 38).



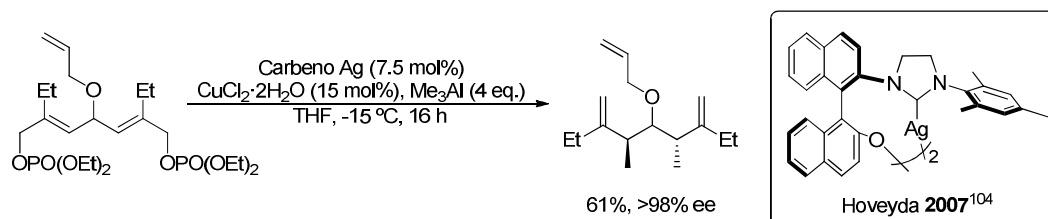
Esquema 38

¹⁰⁸ 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.

¹⁰⁹ Larsen, A. O.; Leu, W.; Nieto-Oberhuber, C.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130.

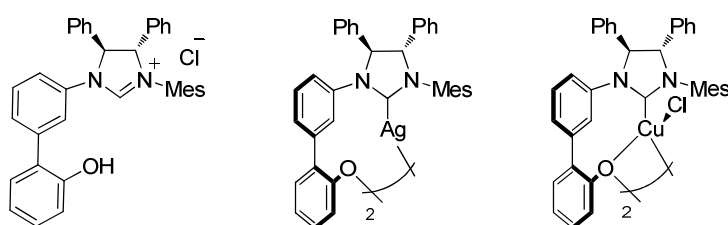
¹¹⁰ Kacprzynski, M. A.; May, T. L.; Kazane, S. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554.

Además, el grupo de Hoveyda¹¹¹ 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 39).



Esquema 39

A pesar del enorme éxito en catálisis de esta primera generación de ligandos CNHs, la síntesis enantiopura del ligando con simetría axial 2-amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftilo (NOBIN) no es trivial y esto presenta una gran limitación en el proceso de síntesis. Es por ello que surge la necesidad de desarrollar una segunda generación de ligandos bidentados en la que el grupo binaftilo es sustituido por un grupo bifenilo.^{43d} Estos ligandos forman carbenos de cobre 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 (Figura 41).

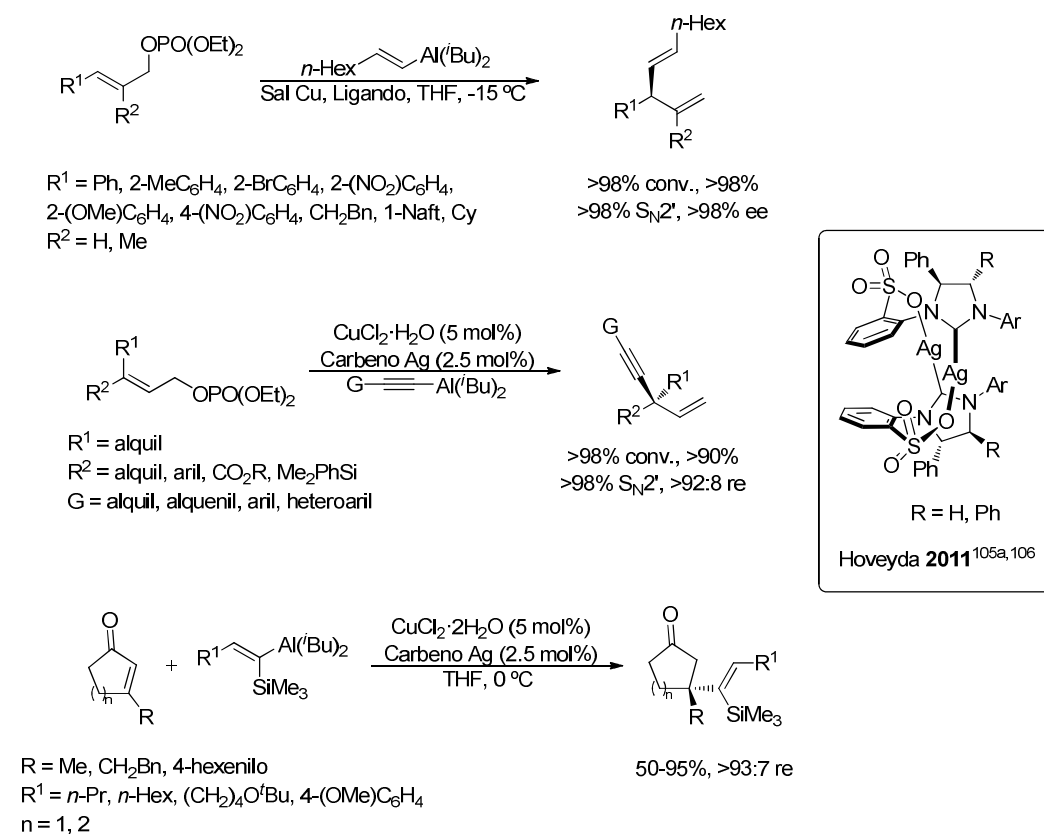


Hoveyda 2006^{39d}

Figura 41

¹¹¹ Gillingham, D. G.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860.

En los últimos años se han diseñado un gran número de catalizadores de este tipo en el grupo de Hoveyda, y se han empleado extensamente en diferentes reacciones de catálisis enantioselectiva, como las sustituciones o alquilaciones alílicas catalizadas por cobre¹¹² o adiciones conjugadas a cetonas de vinilaluminio conteniendo silanos¹¹³ (Esquema 40).

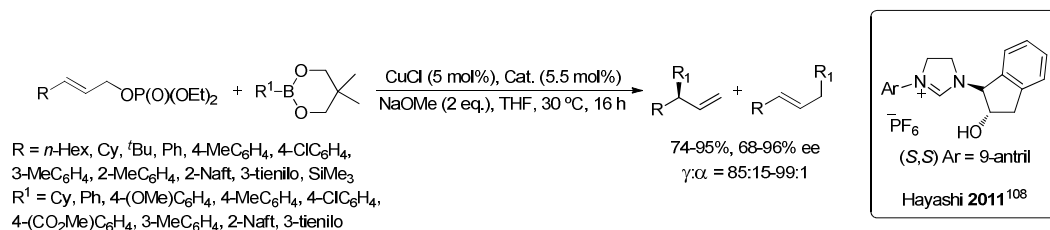


Esquema 40

¹¹² 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.

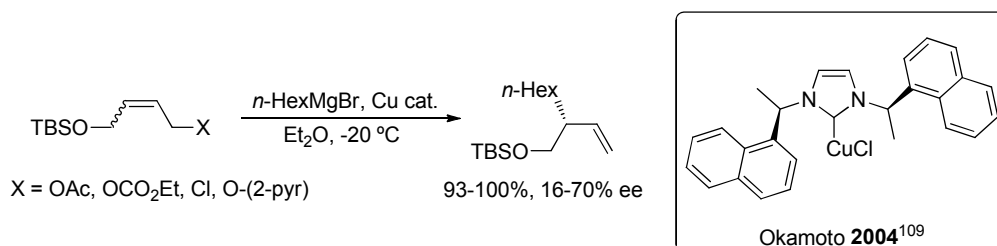
¹¹³ May, T. L.; Dabrowski, J. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736.

En el grupo de Hayashi desarrollaron recientemente una metodología de sustitución alílica asimétrica catalizada por cobre, que empleaba ligandos CNH tipo Mauduit,^{43b,43c,43f,114} sobre fosfatos alílicos con reactivos alquenal y arilboronatos para la construcción de estereocentros terciarios y cuaternarios con elevadas regio- y enantioselectividades (Esquema 41).¹¹⁵



Esquema 41

El estudio de la alquilación alílica asimétrica empleando magnesianos se inicia con el trabajo de Okamoto¹¹⁶ 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 42Esquema).



Esquema 42

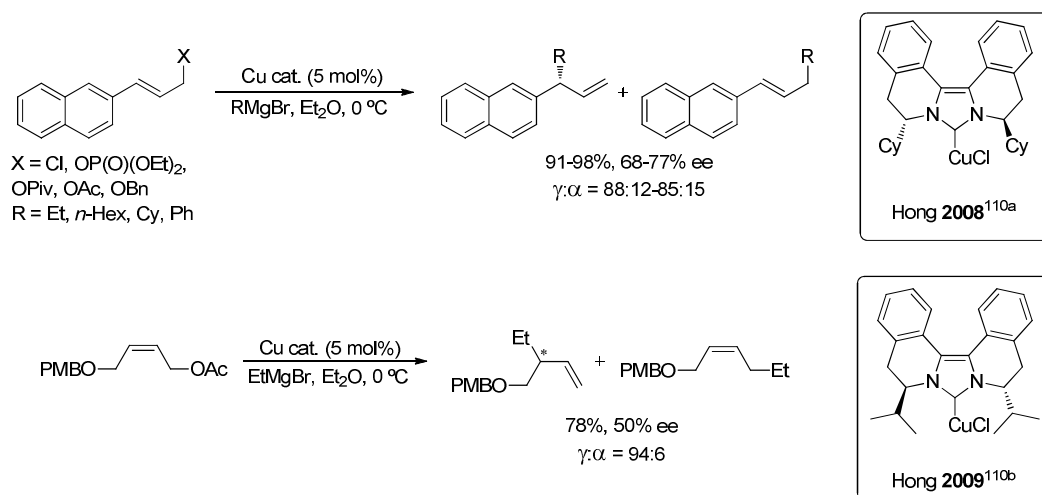
Hong¹¹⁷ y col. utilizaron un carbeno de cobre C₂-simétrico para las reacciones de sustitución alílica utilizando como reactivos organometálicos diferentes reactivos de Grignard (Esquema 43).

¹¹⁴ Kehrl, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890.

¹¹⁵ Shintani, R.; Takatsu, K.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656.

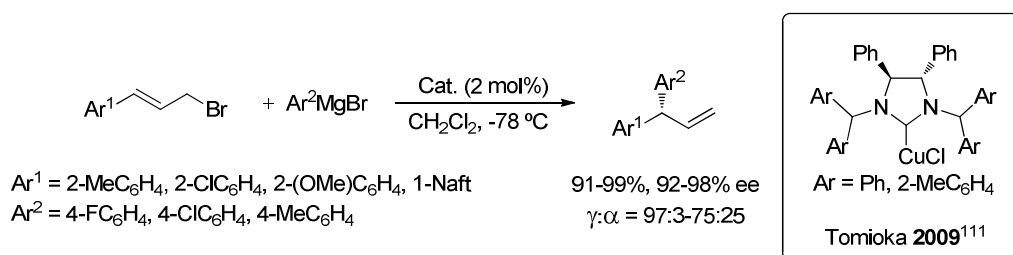
¹¹⁶ Tominaga, S.; Oi, Y.; Kato, T.; An, D. K.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5585.

¹¹⁷ 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**,



Esquema 43

Tomioka y col.¹¹⁸ 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 44).

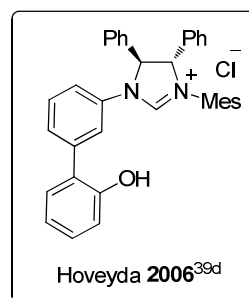
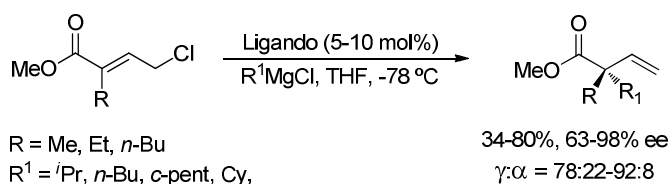


Esquema 44

Hoveyda y col. han llevado a cabo la síntesis de la primera familia de sales de imidazolio empleadas como catalizadores bifuncionales en la alquilación alílica asimétrica libre de cobre.^{43d} En sistemas donde se usan cloruros alílicos trisustituidos y reactivos de Grignard los excesos enantioméricos obtenidos son superiores al 98% y los rendimientos son moderados (Esquema 45).

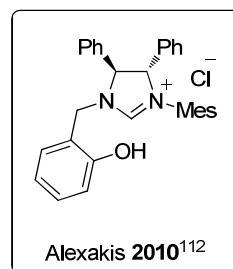
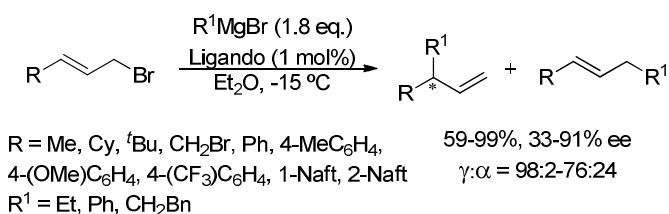
2475.

¹¹⁸ Selim, K. B.; Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8733.



Esquema 45

En la alquilación alílica libre de cobre con reactivos de Grignard, Alexakis y col. alcanzaron enantioselectividades del 91%, que además resultaron ser independientes de la naturaleza del magnesiano empleado (Esquema 46). La formación de centros estereogénicos cuaternarios es completamente regioselectiva con buenos excesos enantioméricos para sustratos aromáticos.¹¹⁹

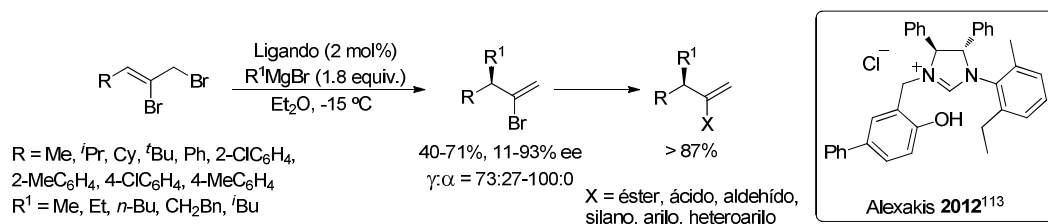


Esquema 46

Recientemente, y en este mismo grupo, se lleva a cabo la alquilación alílica de bromuros vinílicos usando ligandos CNH bidentados.¹²⁰ Los resultados obtenidos para este sistema libre de cobre resultaron ser mejores que para el análogo con cobre, obteniéndose hasta un 93% de exceso enantiomérico. Además, los productos de reacción pueden ser transformados en una amplia batería de olefinas 1,1-disustituidas en un solo paso de reacción sin verse afectada la enantioselectividad (Esquema 47Esquema).

¹¹⁹ Jackowski, O.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3346.

¹²⁰ Grassi, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1568.



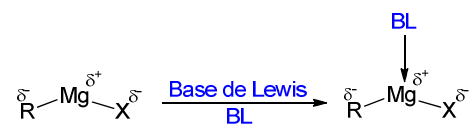
Esquema 47

II.I.3.1.4. Reacciones de alquilación alílica asimétrica libre de cobre entre derivados alílicos y reactivos de Grignard catalizadas por los nuevos ligandos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos

Teniendo en cuenta estos precedentes, en esta Tesis Doctoral nos propusimos el estudio de sustituciones alílicas asimétricas utilizando como ligandos los nuevos carbenos *N*-heterocíclicos derivados de sales de imidazopiridinio con fragmentos de pirrolidina quirales cuya síntesis ha sido comentada previamente en este capítulo.

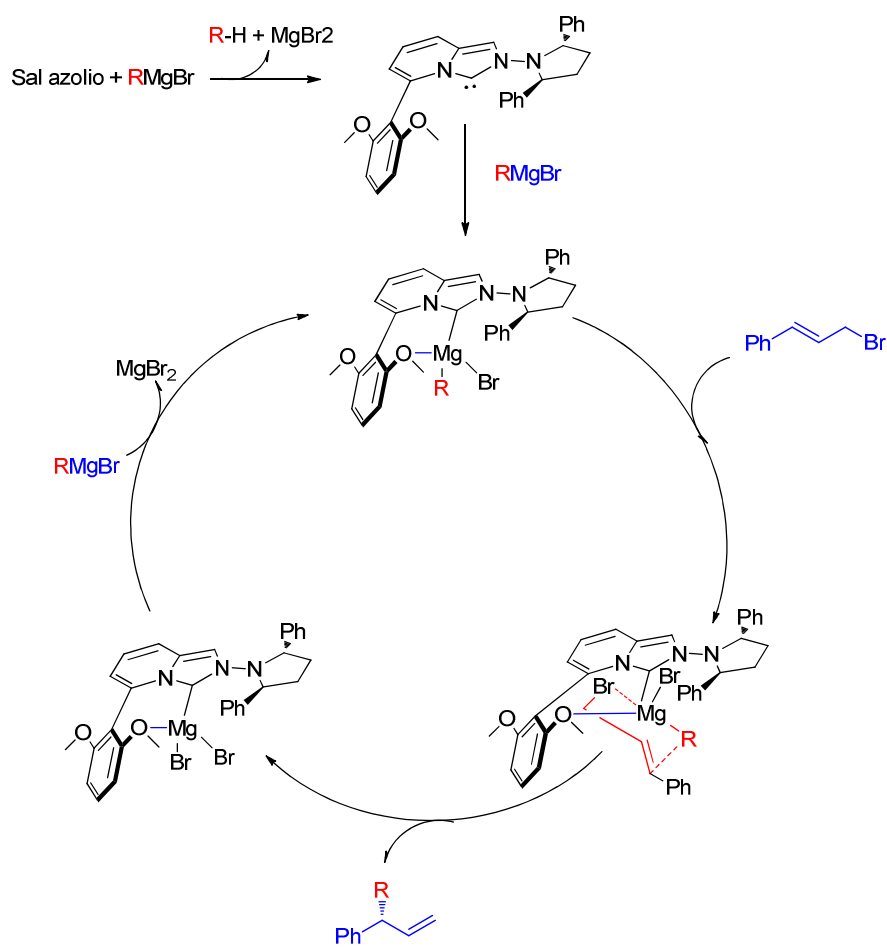
En primer lugar, la estrategia planteada fue el tratamiento de las sales de imidazopiridinio con diferentes reactivos de Grignard para formar el correspondiente carbeno de magnesio, que sería el agente de transferencia de grupo alquilo o arilo a los derivados alílicos. Con respecto a los reactivos de transferencia de grupo alquilo, los reactivos de Grignard presentan una serie de ventajas con respecto a los diorganozíncicos; en primer lugar hay que tener en cuenta su sencilla preparación, así como 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 de desprotonación de sales de azolio. 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 48).¹¹³



Esquema 48

En el esquema 49 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 oxígeno 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.

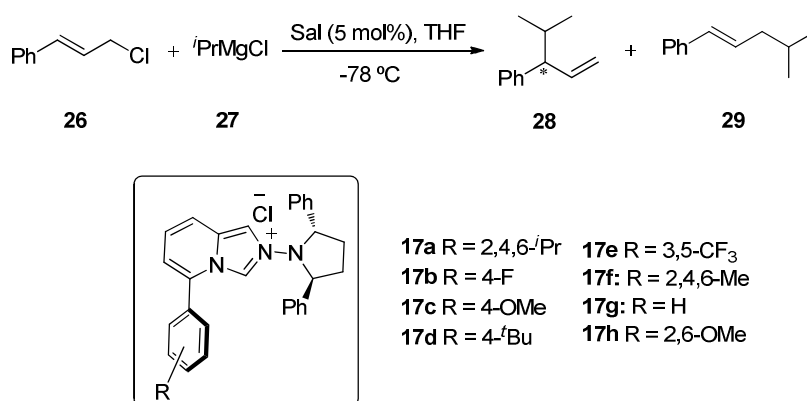


Esquema 49

Para el estudio de la alquilación alílica asimétrica se escogió como sistema modelo la reacción del cloruro de cinamilo (**26**) con el cloruro de *iso*-propilmagnesio (**27**). Siendo para nosotros conocida la buena reactividad de CNHs de estructuras relacionadas sintetizadas previamente en nuestro grupo¹²¹, en primer lugar, se decidió llevar a cabo la reacción agitando a -78 °C bajo atmósfera inerte, una disolución 0.25 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). Para el estudio de catalizadores se emplearon las sales de

¹²¹ Vázquez Álvarez, Arcadio; Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla.

imidazopiridino **17a-17h** (Esquema 50; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).



Esquema 50

Tabla 1. Ensayos de catálisis con las sales de imidazopiridinio **17a-17h** a -78 °C.

Ent.	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	17g	72	<5	----	----
2	17h	72	8	91:9	89:11
3	17a	72	8	51:49	73:27
4	17f	72	8	0:100	----
5	17b	72	<5	----	----
6	17c	72	<5	----	----
7	17d	72	19	81:19	80:20
8	17e	72	13	0:100	----

^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.

Los resultados preliminares obtenidos cuando se emplearon las nuevas sales de imidazopiridinio como catalizadores a -78 °C no fueron los esperados y en todos los casos destacó la baja reactividad del sistema. Tanto es así, que para los catalizadores **17g**, sin

sustituyentes en el grupo fenilo (Tabla 1, entrada 1), y **17b**, **17c**, con grupos fenilos *para*-sustituídos (Tabla 1, entradas 5-6) ni siquiera fue posible realizar las medidas de regio y enantioselectividad debido a la casi inexistente reactividad con que se comportó el sistema.

Además, para el caso de la sal 2,4,6-trisustituída con grupos metilos, **17f**, y la que contiene grupos trifluorometilos en las posiciones 3 y 5, **17e**, le regioselectividad no es la deseada y el producto final es el que resulta de la reacción S_N2 (Tabla 1, entradas 4 y 8).

Asumido el problema de reactividad existente, se observó que para el ensayo llevado a cabo con la sal **17h** (Tabla 1, entrada 2), que presenta dos grupos metoxi- poco coordinantes y no muy voluminosos en las posiciones *orto* del anillo aromático, el valor de regioselectividad es bueno y el exceso enantiomérico el mejor observado para esta familia de calizadores.

Para el caso de la sal **17d**, que presenta un grupo *tert*-butilo en la posición 4 del anillo, la reactividad mejora ligeramente y los valores de regioselectividad, relación 4:1, y de enantioselectividad, en torno al 60%, son moderados (Tabla 1, entrada 7).

Teniendo en cuenta que en algunos de los casos estos ensayos preliminares apuntan a ser resultados prometedores nos propusimos solucionar el problema de la falta de reactividad repitiendo el screening de catalizadores a una temperatura más alta, -15 °C (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayos de catálisis con las sales de imidazopiridinio **17a-17h** a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ent.	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	17g	20	8	46:54	55:45
2	17h	23	66	71:29	76:24
3	17a	20	8	58:42	72:28
4	17f	20	6	13:87	53:47
5	17b	20	24	42:58	48:52
6	17c	20	21	50:50	49:51
7	17d	20	27	63:37	67:33
8	17e	20	24	38:62	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.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799.

En términos generales, ha tenido lugar un leve aumento de la reactividad al aumentar la temperatura aunque los valores de regio y enantioselectividad como cabía esperar han disminuido.

Para la sal **17g**, en general, tanto los valores de reactividad como los de regio y enantioselectividad son bastante deficientes (Tabla 2, entrada 1).

El ensayo llevado a cabo con la sal **17h** (Tabla 2, entrada 2), que presenta los grupos metoxi- en las posiciones *orto* del anillo aromático, permite observar un aumento notable de la reactividad, desde un 8% a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta un 66% a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. El descenso de la regioselectividad ha sido moderado, observándose el cambio más drástico en la enantioselectividad donde desde un valor del 78% desciende hasta un 52% de exceso enantiomérico.

En el caso de la sal 2,4,6-trisustituida **17a** (Tabla 2, entrada 3), que presenta en *orto* grupos *iso*-propilos con mayor impedimento estérico, la reactividad no mejora con

respecto al ensayo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, pero se obtiene un exceso enantiomérico del mismo orden que el obtenido para **17h**. Empleando la sal **17f**, también 2,4,6-trisustituída pero con grupos metilo, de menor tamaño, la reactividad y la enantioselectividad son muy bajas, y la regioselectividad tiende de nuevo al producto lineal (Tabla 2, entrada 4).

Las sales **17b**, **17c** y **17d** (Tabla 2, 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 **17d** que presenta un grupo *terc*-butilo en la posición 4 del anillo (Tabla 2, entrada 7).

Cuando se emplea la sal **17e** con grupos trifluorometilos en las posiciones 3 y 5 se obtiene nula enantioselectividad, con una pobre regioselectividad y baja reactividad (Tabla 2, entrada 8).

Influencia del disolvente

Una variable importante a optimizar en la reacción de alquilación alílica asimétrica es el disolvente. Para el estudio de este parámetro se llevaron a cabo ensayos a temperatura ambiente usando como sustrato el cloruro de cinamilo y como catalizador el **17h**, que es el que mejores resultados ha dado hasta el momento (Tabla 3).

Tabla 3. Ensayos de catálisis con la sal **17h** a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ empleando diferentes disolventes.

Ent.	Disolvente	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	PhMe	17h	15	100	49:51	47:53
2	Et ₂ O	17h	15	100	21:79	50:50
3	THF	17h	15	100	50:50	60:40

^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.

A temperatura ambiente las conversiones son completas antes de las 24 horas pero los valores de regioselectividad y enantioselectividad caen drásticamente. Para el caso del éter, además de no observarse inducción alguna de quiralidad, la reacción avanza hacia el producto lineal viéndose favorecida la reacción S_N2 (Tabla 3, entrada 2). Cuando se usa tolueno como disolvente se observa una regioselectividad de relación 1:1 pero el exceso enantiomérico es nulo (Tabla 3, entrada 1). Es en el caso del THF donde se obtiene el mejor valor de exceso enantiomérico y por ello concluimos que el THF es el mejor disolvente para llevar a cabo las reacciones de alquilación alílica asimétrica en sistemas catalíticos que emplean como catalizadores carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos (Tabla 3, entrada 3).

Ensayos a temperatura variable

Teniendo en cuenta que a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ la reactividad es prácticamente nula, a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ la reactividad no aumenta de una forma considerable y a temperatura ambiente las conversiones son completas, decidimos llevar a cabo ensayos a temperatura variable con el objetivo de encontrar una compensación entre los valores de reactividad, regioselectividad y enantioselectividad del sistema. Experimentalmente, las reacciones se llevan a cabo de la misma forma que en los ensayos anteriores exceptuando que en lugar de utilizar el criostato para mantener la temperatura constante se usa un baño de acetona- CO_2 , para una temperatura inicial de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, o de acetonitrilo- CO_2 , cuando la temperatura inicial es $-40\text{ }^\circ\text{C}$, y en ambos casos se deja evolucionar a temperatura ambiente (Tabla 4).

Tabla 4. Ensayos de catálisis con las sales **17d** y **17h** a temperatura variable.

Ent.	Temp (°C)	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^b	Regio. (S _N 2':S _N 2) ^b	re ^b (S:R) ^c
1	-78 °C → r.t.	17h	22	100	79:21	82:18
2	-40 °C → r.t.	17h	22	94	75:25	81:19
3	-40 °C	17h	22	6	91:9	86:14
4	-78 °C → r.t.	17d	22	100	51:49	71:29
5	-40 °C → r.t.	17d	22	100	56:44	68:32
6	-40 °C	17d	22	7	74:26	78:22

^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.

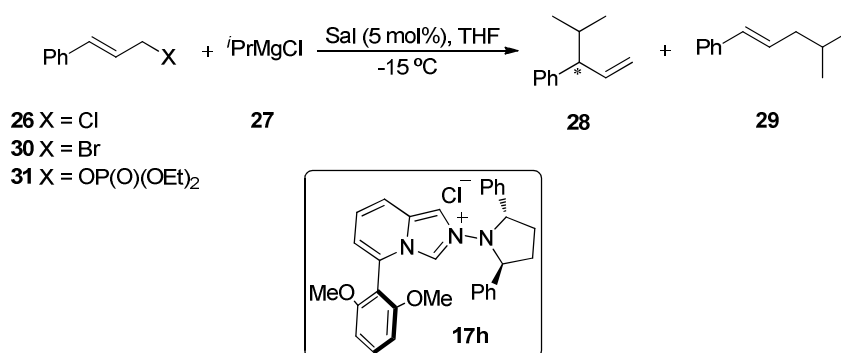
Los experimentos a temperatura variable muestran hasta ahora los mejores resultados obtenidos para el catalizador **17h**; conversión completa con regioselectividad en relación 4:1 con respecto al producto deseado y un 64% de exceso enantiomérico (Tabla 4, entrada 1). Usando el mismo catalizador, el hecho de variar la temperatura inicial de la reacción (-78 °C o -40 °C) no parece influir demasiado en los resultados de enantioselectividad (Tabla 4, entradas 2 y 4). Además, al comparar estos resultados con el ensayo llevado a cabo a la temperatura constante de -40 °C (Tabla 4, entrada 3), todo parece indicar que el sistema catalítico se encuentre inactivo a temperaturas inferiores a -40 °C lo que sugiere el hecho de que la reacción comience a temperaturas superiores y por eso en el caso de partir de dos temperaturas iniciales diferentes pero donde el sistema está igualmente congelado, los resultados de enantioselectividad sean prácticamente los mismos.

En términos generales, pueden comentarse de la misma forma los resultados obtenidos para el catalizador **17d**, *para*-sustituido con un grupo *tert*-butilo en el anillo aromático, donde a temperatura variable se alcanzan conversiones completas con regioselectividades moderadas y enantioselectividades del orden del 40 % (Tabla 4, entradas 4-5). Igualmente, a temperatura constante de -40 °C, los valores de regio y

enantioselectividad mejoran pero la reactividad disminuye drásticamente (Tabla 4, entrada 6).

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 la sal **17h** se ha llevado a cabo un estudio preliminar empleando sustratos con diferentes grupos salientes (Esquema 51).



Esquema 51

Tabla 5. 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	17h	23	66	71:29	76:24
2	Br	17h	15	100	31:69	50:50
3	OP(O)(OEt) ₂	17h	23	81	70:30	81:19

^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.

Haciendo una comparativa en los ensayos en los que se emplea como catalizador la sal de imidazopiridinio **17h**, que presenta como sustituyente de uno de los nitrógenos del anillo un grupo dialquilamino quiral, el mejor grupo saliente es el grupo fosfato

(Tabla 5, entrada 3). La reactividad es alta, y la enantioselectividad una de las mejores observadas para esta familia de catalizadores, 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 5, entrada 2).

II.I.4. Conclusiones

1. Se ha desarrollado y optimizado un procedimiento para la preparación de nuevas sales de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos quirales. Esta nueva ruta sintética nos ha permitido obtener sales de azolio con amplia variabilidad estructural y buenos rendimientos globales a gran escala.

2. Se han preparado complejos de Rh(I) y Ag(I) de estas estructuras y se ha llevado a cabo su caracterización y estudio estructural por difracción de Rayos X.

3. Se ha analizado el comportamiento de estos nuevos diaminocarbenos con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos en la alquilación alílica asimétrica libre de cobre. Para la reacción de magnesianos de *iso*-propilo con derivados de cinamilo se ha alcanzado una buena reactividad, una regioselectividad excelente, superiores a los valores descritos en la bibliografía, y valores de enantioselectividad moderados. En la actualidad se están llevando a cabo modificaciones sobre las sales empleadas que permitan dar el salto cuantitativo hacia buenos niveles de enantioselección.

***Capítulo III. Síntesis de ligandos de segunda generación:
introducción de ejes estereogénicos. Cicloadición
intermolecular [2+2] entre alquinos y alquenos.***

III.I. Diseño, síntesis y estudio estructural de nuevos CNHs quirales con estructura básica derivada de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos.

Durante el diseño de una segunda generación de CNHs nos planteamos la inserción de ejes estereogénicos como estrategia de introducción de quiralidad en el sistema. En primer lugar, nos propusimos el diseño de sales *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio quirales donde el grupo arilo de la posición 5 se encontraba asimétricamente sustituido, generándose de esta forma ejes estereogénicos lábiles. En segundo lugar, pensamos en la introducción de quiralidad axial mediante la presencia de un eje axial configuracionalmente estable. Como consecuencia, se han desarrollado dos nuevas familias de carbenos *N*-heterocíclicos que incorporan estructuras de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos o imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos en un sistema biarílico.

III.I.1. Diseño y síntesis de nuevos carbenos *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos *meta*-sustituidos. Ejes estereogénicos lábiles.

Las reacciones catalizadas por Au(I) ó Ag(I) en versiones enantioselectivas constituyen retos sintéticos complejos debido a la geometría lineal de los catalizadores, que sitúa el centro reactivo (zona donde se va a ejecutar la reacción) en las antípodas del único ligando (necesariamente monodentado) del que disponemos para introducir un ambiente quiral.¹²² En el ejemplo de activación de alquino representado en la figura 42 se aprecia como el ligando quiral L* debe controlar la regioisomería en el complejo activado y además el ataque del nucleófilo por una u otra cara del sistema activado.

¹²² S. Sengupta; X. Shi. ChemCatChem **2010**, 2, 609.

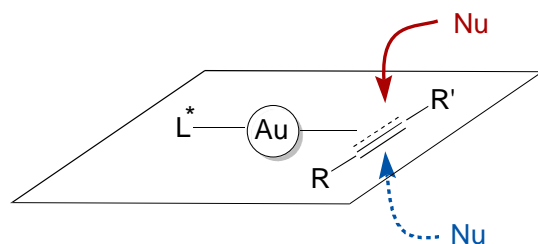


Figura 42

El diseño modular de los catalizadores derivados de carbenos heterobíciclicos de quiralidad axial abre las puertas a la síntesis de estructuras mejoradas. Concretamente, para los complejos de Ag(I) lineales se prevee que la sustitución en las posiciones *meta* de grupo arilo en posición 2 de la piridina/isoquinolina transmita con mas eficiencia la información contenida en eje quiral hasta las proximidades del centro reactivo. El análisis de la estructura de Rayos X del complejo de plata **23a** muestra que el promedio de las distancias C(*meta*)–Cl es 0.44 Å inferior al promedio C(*ortho*)–Cl.¹²³ En una estructura de tipo carbeno heterobiarílico, la diferenciación facial en ambas caras es consecuencia directa de las diferencias (en principio estéricas) entre los grupos A y B, por una parte, y C y D, por otra. Sin embargo, la diferenciación facial en la zona más próxima al sustrato activado estará más influenciada por esta última (Figura 43).

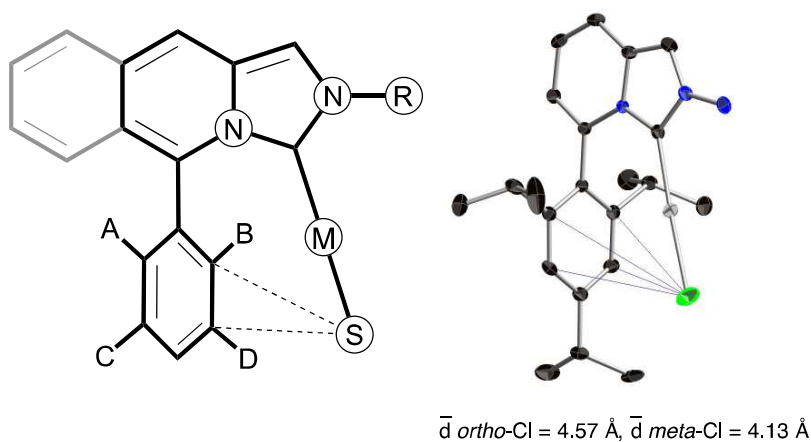


Figura 43

¹²³ Como aproximación se asume que la distancia al átomo de cloro representa de la mejor manera posible la distancia a la zona donde se situará el sustrato activado.

Basándonos en este hecho, nos propusimos la síntesis de una nueva familia de catalizadores con diferencias estéricas importantes en las posiciones *meta*, considerándose ésta la primera modificación estructural del diseño original de diaminocarbenos presentados en el capítulo anterior (Figura 44). La idea inicial se basa en la consideración de que, aunque el eje quiral de estos compuestos es configuracionalmente inestable, puede producirse una metalación estereoselectiva.

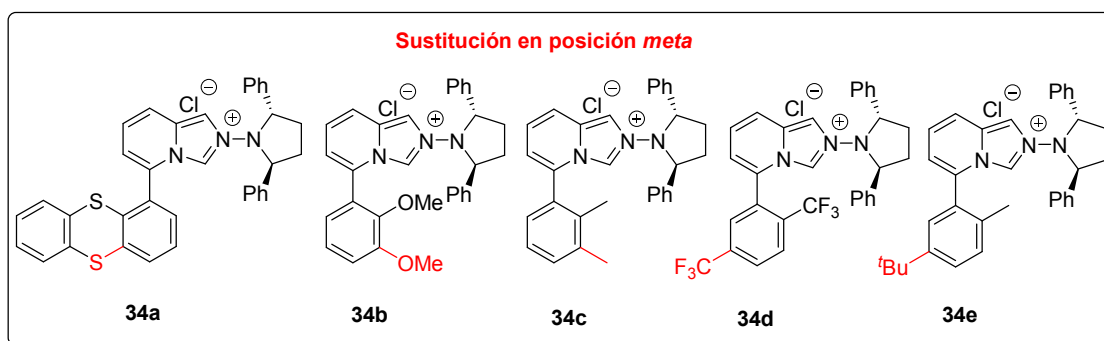
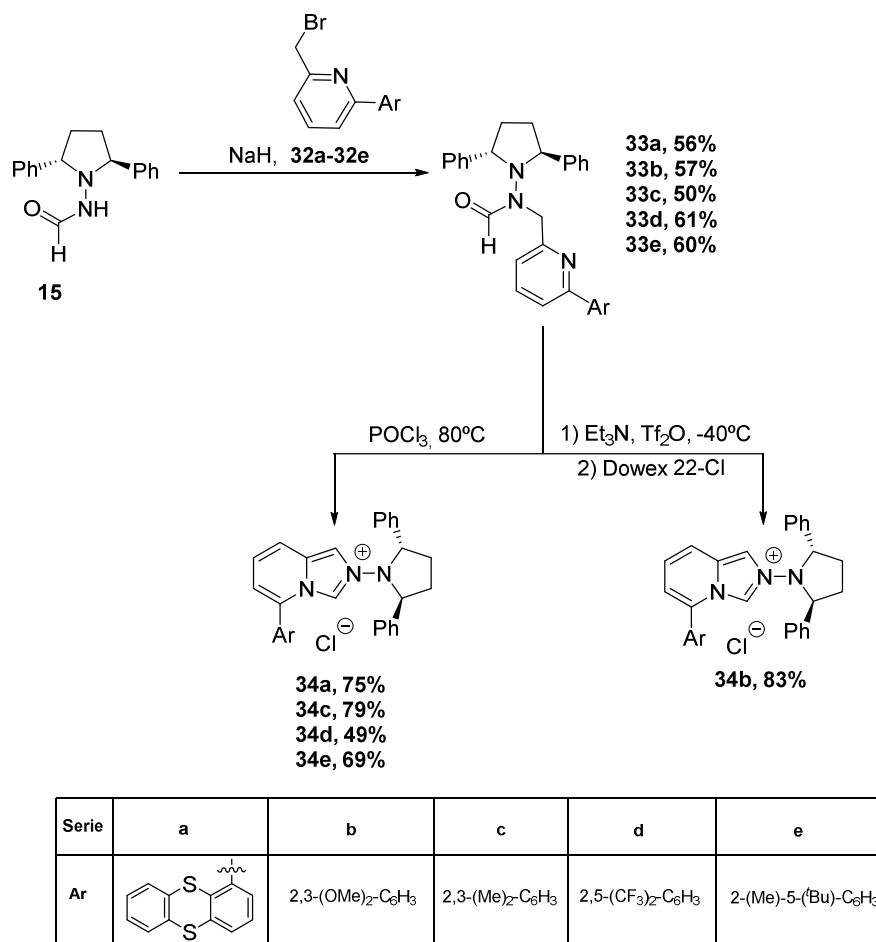


Figura 44

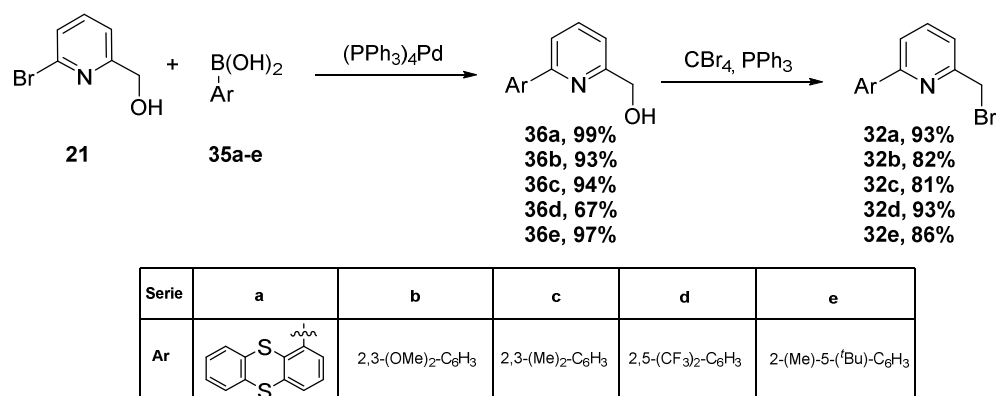
La ruta sintética utilizada para esta nueva familia de catalizadores es análoga a la empleada en el diseño original, consistente en la alquilación de *N*-alquil-formamidas con 2-(bromometil)piridina o derivados. De esta forma se obtuvieron formamidas *N,N*-disustituidas que fueron sometidas al proceso de ciclación, o bien con POCl_3 , o bien con Et_3N y Tf_2O , seguidas de tratamiento de intercambio aniónico con resina Dowex-22-Cl.

Así, la formilhidracina quiral **15** se sometió al procedimiento de alquilación con las 2-bromometilpiridinas **32a-32e** para dar las formamidas *N,N*-disustituidas **33a-33e**. Al igual que para el apartado de las sales de *N*-alquilimidazo[1,5-*a*]piridinio, la posterior ciclación se llevó a cabo siguiendo dos métodos de ciclación, con POCl_3 o con Et_3N y Tf_2O . De cualquier forma, se originaron con rendimientos moderados las nuevas sales de imidazopiridinio **34a-34e** *meta*-sustituidas (Esquema 52).



Esquema 52. Formación de sales de imidazopiridinio.

La síntesis de las 2-bromometilpiridinas **32a-32e** se llevó a cabo mediante el acoplamiento de ácidos aril-borónicos⁶⁶ **35a-35e** con (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y carbonato sódico en disolución. Los productos de acoplamiento resultantes **36a-36e** se sometieron a la bromación de Appel obteniéndose las correspondientes 2-bromometilpiridinas **32a-32e** con buenos rendimientos (Esquema 53).



Esquema 53. Síntesis de 2-bromometilpiridinas.

Sin embargo, la caracterización por RMN de las nuevas sales *meta*-sustituidas nos permitió observar la aparición de una mezcla de isómeros¹²⁴ como consecuencia de una rotación lenta alrededor del enlace C-C que conecta el esqueleto de imidazopiridina con el arilo asiméricamente sustituido, lo cual fue una sorpresa ya que al plantear la modificación estructural siempre se pensó en una interconversión rápida de los atropoisómeros como ocurre en sistemas de biarilo con sólo dos sustituyentes en orto (Figura 45).

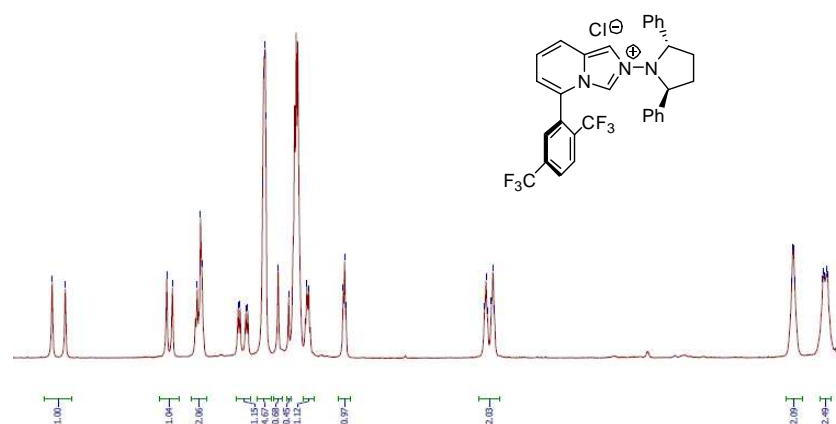


Figura 45

¹²⁴ Excepto para el caso de la sal **34b** donde se observa una única especie en el espectro de ¹H-RMN, pero igualmente señales anchas como consecuencia de una rotación lenta del enlace C-C

La presencia de atropoisómeros impidió que se produjese una metalación estereoselectiva así que se planteó la separación de los complejos diastereoisoméricos mediante cromatografía en columna, separación por HPLC semipreparativo y cristalización de los complejos metálicos. Para el caso de los complejos de Ag(I)-carbeno las dos primeras técnicas de separación no fueron factibles debido a la inestabilidad de los correspondientes complejos de plata. Además, en algunos de los casos se llevaron a cabo diferentes intentos de cristalización resultando todos ellos infructuosos. Con respecto a los correspondientes complejos de Au(I)-carbeno, aunque cabe destacar una mayor estabilidad al compararlos con los correspondientes carbenos de Ag, no resultaron ser lo suficientemente estables como para someterlos a HPLC semipreparativo, y los intentos de separación tanto por cromatografía en columna como por cristalización tampoco permitieron la separación de la mezcla de diastereoisómeros.

III.1.2. Síntesis de nuevas estructuras de carbenos N-heterocíclicos con quiralidad axial. Ejes estereogénicos estables.

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. El BINOL es una de las moléculas más representativas de quiralidad axial. 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.¹²⁵ Este mismo autor introdujo el BINAP (Figura 46) en la hidrogenación catalítica asimétrica con Rh y Ru.¹²⁶ Éste fue el comienzo de un amplio

¹²⁵ 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.

¹²⁶ 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.

desarrollo de ligandos con estructura de binaftilo en reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición.

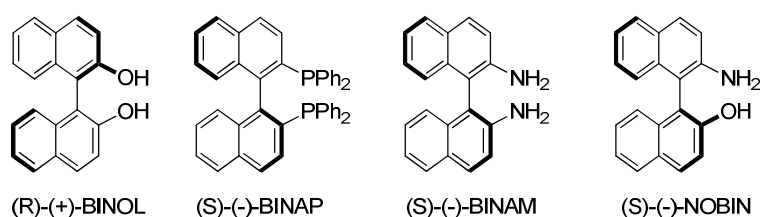


Figura 46

Entre otros ligandos enantioméricamente puros usados en reacciones de catálisis asimétrica, los compuestos quirales basados en fosfinas terciarias tienen estabilizadas sus posiciones convirtiéndose en los ligandos más efectivos para la catálisis homogénea de metales de transición. Los complejos metal-fosfina actúan en un gran número de reacciones, especialmente en aquellas que involucran un ciclo catalítico consistente en una adición oxidante seguida de la inserción de un sustrato orgánico y por último una eliminación reductora hacia el producto deseado. Estos ligandos fosfina presentan además una alta afinidad por los metales de transición y pueden estabilizar los bajos estados de oxidación de los intermedios metálicos para mantener la alta actividad de los catalizadores. Debido a estas características, los ligandos fosfina se han utilizado a menudo para la creación de un entorno quiral alrededor del centro metálico. Por todo ello, los ligandos quelatantes de tipo difosfina han liderado durante mucho tiempo el desarrollo en el campo de la catálisis enantioselectiva. Sin embargo, existen reacciones catalizadas por metales de transición en las que los complejos difosfina/metal no han resultado ligandos eficientes o bien por falta de actividad catalítica o bien por baja selectividad en el sistema. Por ejemplo, difosfinas quelatantes como BINAP son incompatibles con reacciones en que el catalizador puede disponer de una única posición de coordinación para el ligando durante alguno de los pasos en el ciclo catalítico. Esto ha motivado un creciente interés por ligandos quirales monodentados que proporcionen altos niveles de actividad catalítica y enantioselectividad en reacciones de este tipo. Así, los conocidos

universalmente como ligandos XMOP,¹²⁷ característicos por poseer una única fosfina en un sistema de binaftilo con quiralidad axial, han resultado ser una de las familias de ligandos con mayor éxito en este campo. Este tipo de ligandos incorporan con frecuencia una funcionalidad X (ej. OMe) adicional con limitada capacidad de coordinación. En este caso, el ligando se denomina hemilábil y confiere beneficios a la actividad catalítica.¹²⁸ Inspirados en esta información, en esta Tesis Doctoral nos propusimos como objetivo la síntesis de CNHs análogos de los ligandos XMOP, tanto monodentados (X = Cy, Ph) como hemilábiles (X = OMe), con la estructura básica derivada de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos (Figura 47).

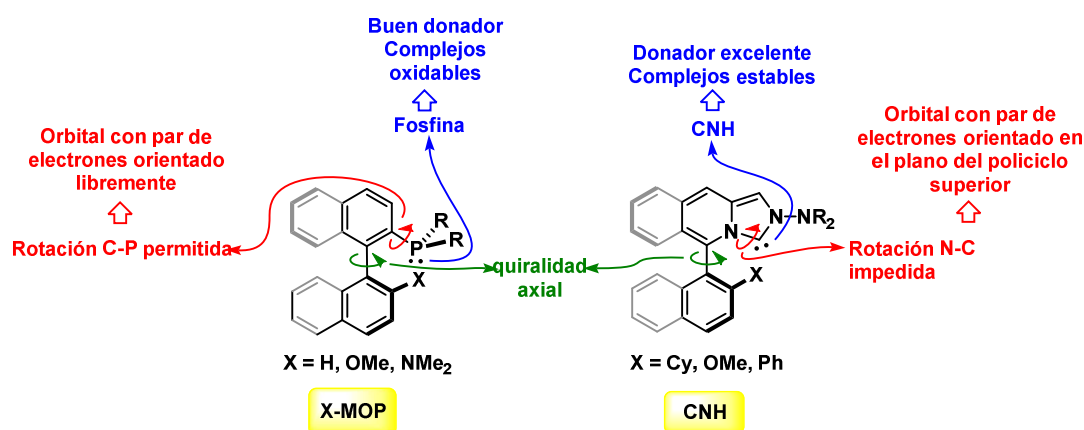


Figura 47. Ligandos tipo X-MOP y CNHs condensados con binaftilos.

El diseño de este nuevo tipo de ligandos presenta una importante novedad estructural, que incorpora una combinación de un heterobiarilo con un eje axial quiral y configuracionalmente estable, con un ligando excepcionalmente donador, como es un carbeno quiral N-(2)-dialquilamino-sustituido incluido en el sistema heteroaromático. Aunque existen ejemplos de carbonos *N*-heterocíclicos enlazados a sistemas con

¹²⁷ a) Uozomi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887. b) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354.

¹²⁸ Slone, C.; Weinberger, D. A., Mirkin, C. A. *The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands*, en *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 48, **1999**, 233.

quiralidad axial (ej. catalizadores descritos por Rajanbabu,^{32a} Hoveyda,^{32b} o Shi^{32d}) esta nueva familia de ligandos incluye el carbeno *N*-heterocíclico en el sistema policíclico, lo que orientará necesariamente el par de electrones del ligando (y el enlace C-metal en el correspondiente complejo) en la proximidad del eje quiral. Se introduce de esta manera una restricción estérica, que debe proporcionar una mayor rigidez al sistema catalizador-sustrato, con presumibles consecuencias estereoquímicas. Adicionalmente, sería posible incorporar a estas estructuras un grupo metoxilo que puede jugar un papel importante como ligando hemilábil, o grupos ciclohexilo o fenilo que proporcionarían mayor impedimento estérico al sistema. Numerosos ligandos P/O y P/N basados en este diseño han mostrado actividades muy superiores a sus análogos monodentados en contextos tan diversos como la reacción de Suzuki-Miyaura,¹²⁹ la hidrosililación de alquenos,¹³⁰ o la metátesis de olefinas.¹³¹

III.1.2.1. Diseño y síntesis de nuevos carbenos *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos con quiralidad axial.

En este apartado nos propusimos llevar a cabo la síntesis de una nueva generación de carbenos *N*-heterocíclicos caracterizados por la existencia de un eje quiral axial. Más concretamente, nos marcamos como objetivo la síntesis de dos nuevas sales de imidazo[1,5-*a*]piridinio en las cuales se introducirían dos nuevos elementos como son, en una de ellas la inclusión de un sustituyente voluminoso (X=Cy) y en otra un grupo hemilábil (X=OMe).

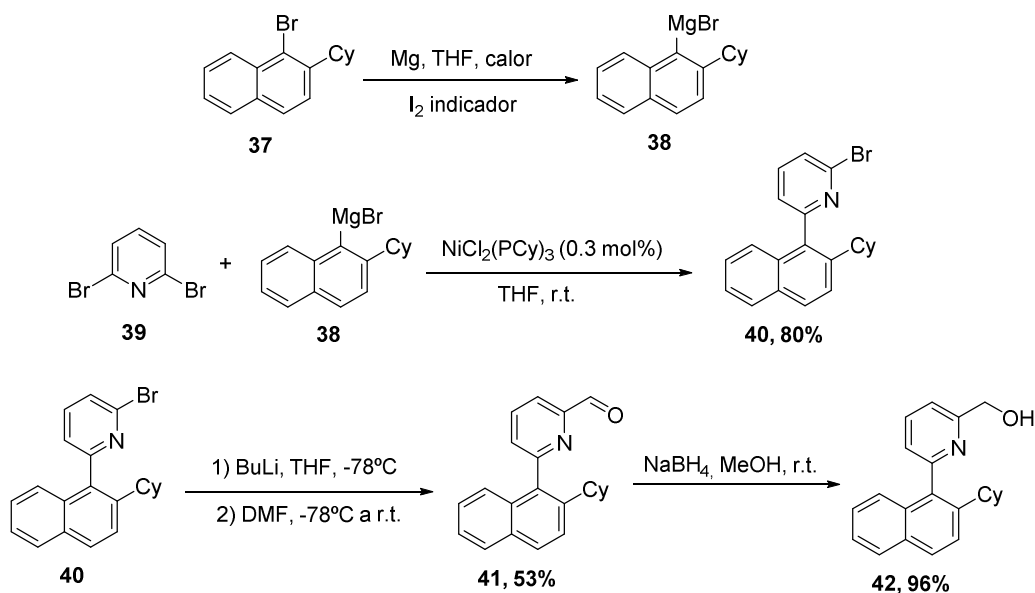
La síntesis del alcohol **42** se llevó a cabo por una nueva ruta sintética cuyo primer paso consistió en un acoplamiento catalizado por NiCl₂(PCy₃)₂ entre la 2,6-dibromopiridina (**39**) y el bromuro de 2-ciclohexilnaftalen magnesio (**38**), sintetizado

¹²⁹ a) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871. b) Weng, Z.; Teo, S.; Hor, T. S. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 676.

¹³⁰ Gibson, S. E.; Rudd, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 781.

¹³¹ Samec, J. S. M.; Grubbs, R. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2686, y referencias allí citadas.

previamente a partir del 1-bromo-2-ciclohexilnaftaleno (**37**).¹³² El bromuro resultante **40** se sometió a tratamiento con *n*BuLi seguido de dimetilformamida para la obtención del correspondiente aldehído **41** que a su vez fue reducido con borohidruro de sodio hasta el alcohol deseado **42** (Esquema 54).

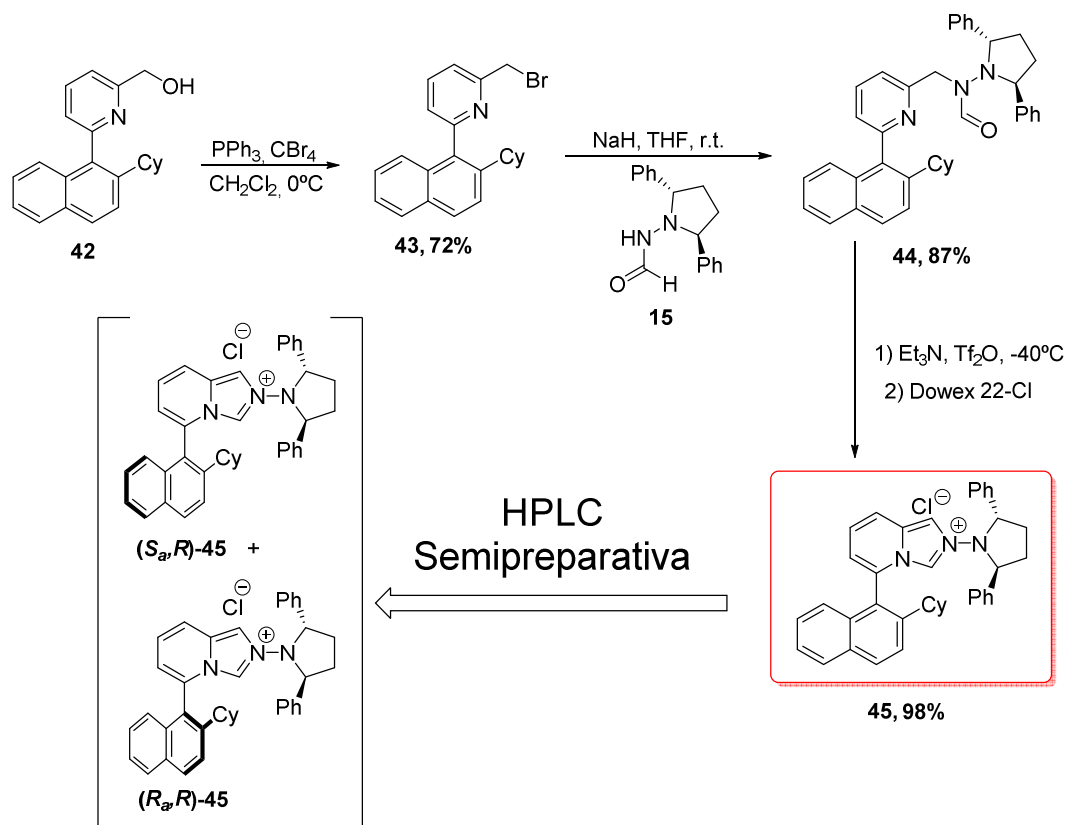


Esquema 54

La bromación del alcohol **42** se llevó a cabo siguiendo las condiciones de Appel usando como reactivos PPh₃ y CBr₄. La formilhidracina quiral **15** se sometió al proceso de alquilación con la 2-bromometilpiridina **43** para dar la correspondiente formamida *N,N*-disustituidas **44** que se cicló en presencia de Et₃N y Tf₂O para dar el correspondiente cloruro de imidazo[1,5-*a*]piridinio **45** tras un proceso de intercambio aniónico (Esquema 55). La formación de un eje configuracionalmente estable en el proceso de ciclación hace

¹³² Grande Carmona, Francisca; Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla.

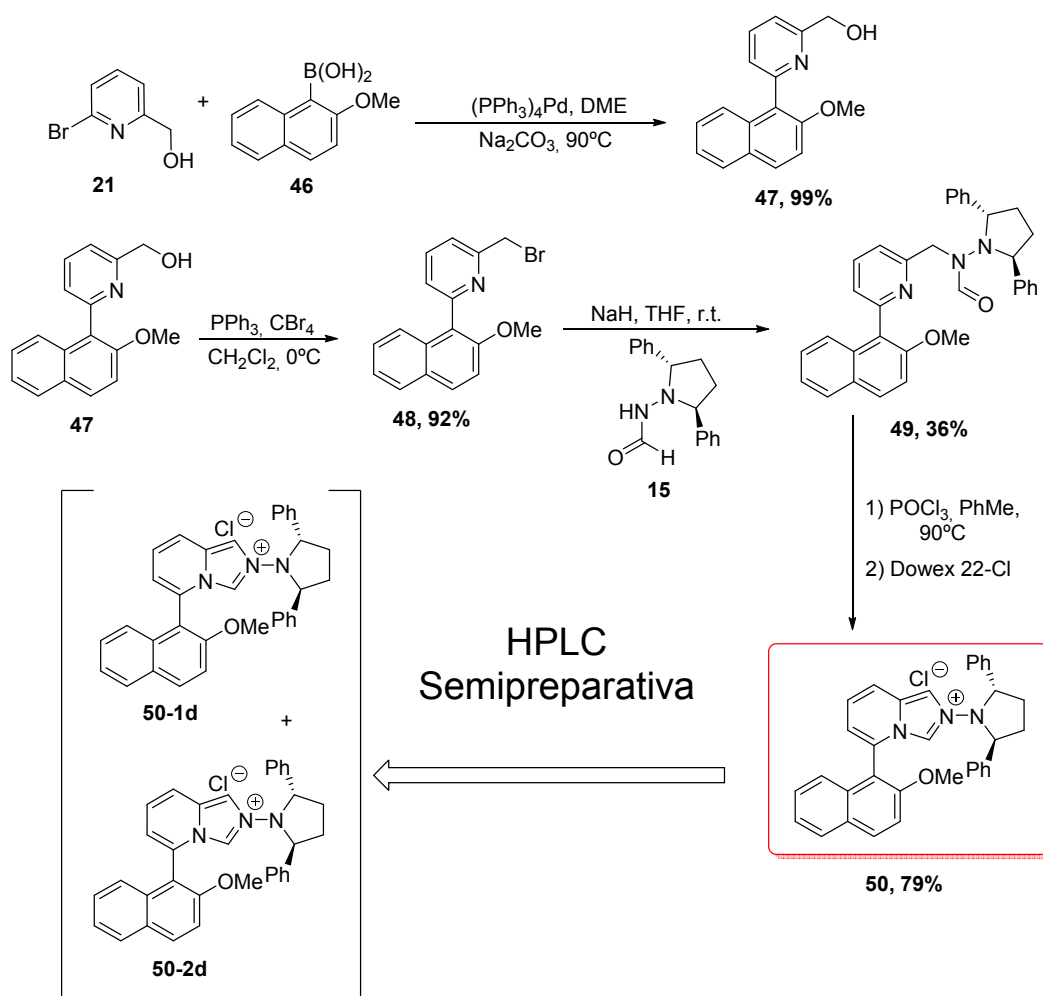
posible la separación de los correspondientes diastereoisómeros mediante HPLC quiral semipreparativa¹³³.



Para el caso del ligando carbeno que contiene el grupo metoxilo, la ruta sintética empleada fue análoga a la del diseño original, partiendo en este caso del acoplamiento cruzado por reacción del (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) con el ácido 2-metoxi-1-naftilborónico borónicos⁶⁶ (**46**) (Esquema 56). Al igual que en el caso anterior, en el proceso de ciclación se genera un eje configuracionalmente estable que a priori permite la

¹³³ La configuración absoluta de los diastereoisómeros del producto **45** se estableció a partir de la estructura de Rayos X del correspondiente complejo metálico de oro **63**.

separación de los correspondientes diastereoisómeros mediante HPLC quiral semipreparativa¹³⁴.



Esquema 56

Sin embargo, en este caso la separación por HPLC semipreparativo no resultó ser una técnica eficiente para la resolución de la mezcla de diastereoisómeros a gran escala debido a que los tiempos de retención de ambos diastereoisómeros no fueron

¹³⁴ La configuración absoluta de los diastereoisómeros del producto 50 no pudo ser establecida por la inexistencia de estructuras de Rayos X que contuviesen este fragmento carbeno.

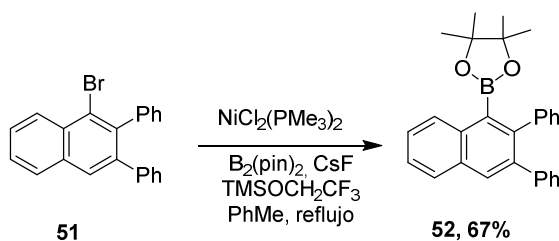
reproducibles cuando los experimentos se hicieron a escala analítica y a escala preparativa, probablemente debido a algún tipo de interacción entre los grupos metoxilo con el soporte de la columna quiral. Por este motivo se descartó esta nueva estructura carbénica para posteriores ensayos de complejación con metales.

III.I.2.2. Diseño y síntesis de nuevos carbenos *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos con quiralidad axial.

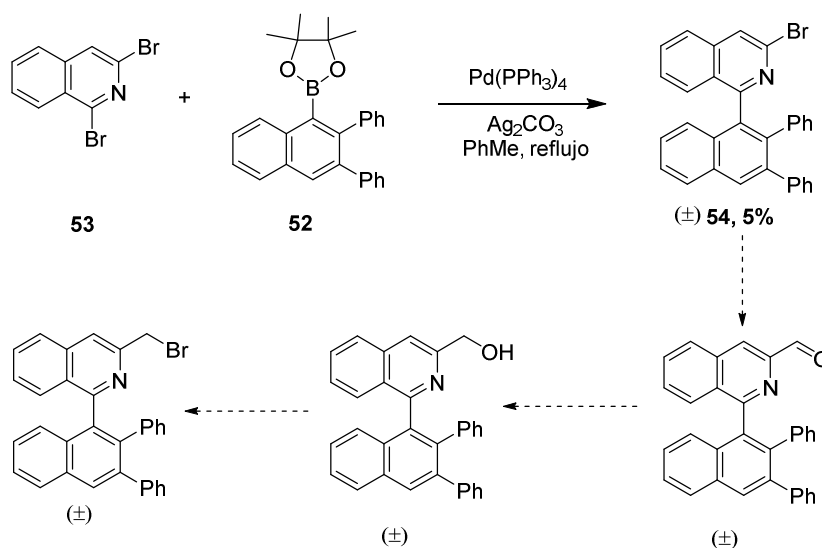
Es conocido que la estructura del heterociclo que da origen al carbeno influye notablemente en las propiedades donadoras de éste, siendo la modificación de la misma una forma de modular sus propiedades electrónicas. Estudios recientes en nuestro grupo de investigación han demostrado que la sustitución de un grupo CH de los imidazol-2-ilidenos por un N (triazol-5-ilidenos) afecta significativamente a las propiedades de los carbenos cuando actúan como ligandos. Por ello, en una siguiente etapa de la investigación, decidimos acometer el estudio de nuevas sales de azolio quirales con estructura básica derivada de imidazo[1,5-*b*]isoquinolinas con quiralidad axial, como resultado de la incorporación de un nuevo anillo de benceno al heterociclo superior.

Para la síntesis de esta nueva estructura se planteó una aproximación similar a la desarrollada para las estructuras derivadas de imidazo[1,5-*a*]piridinio en la que en principio la única modificación que se pensó llevar a cabo basándose en resultados obtenidos simultáneamente en el grupo,¹³² fue por un lado la sustitución de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) por 1,3-dibromoisoquinolina (**53**) y por otro, la sustitución de los ácidos borónicos por ésteres borónicos en la reacción de Suzuki-Miyaura. Estos compuestos son generalmente más estables y resisten purificación mediante cromatografía en columna. Recientemente, Yamakawa y col. han desarrollado un procedimiento eficiente para la síntesis de ésteres borónicos a partir de cloruros o bromuros de arilo empleando NiCl₂(PMe₃)₂ como catalizador en presencia de

TMSOCH₂CF₃.¹³⁵ De esta forma, a partir del 1-bromo-2,3-difenilnaftaleno¹³² (**51**) se obtuvo el correspondiente éster borónico **52** con buen rendimiento (67%) a una escala adecuada desde el punto de vista sintético (5-6 gr) (Esquema 57). Sin embargo, la modificación en la ruta sintética no resultó efectiva en nuestro caso debido a que en las condiciones de reacción de acoplamiento se forma mayoritariamente el producto de desborilación y no el producto de acoplamiento **54** que tan sólo se obtuvo con un 5% de rendimiento (Esquema 58).



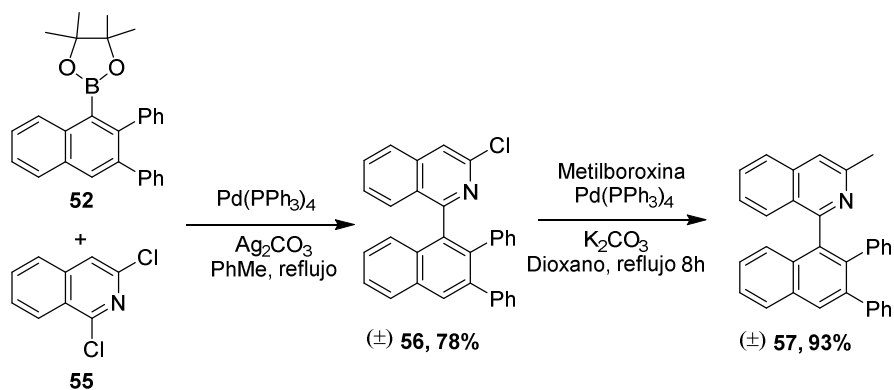
Esquema 57



Esquema 58

¹³⁵ Korotkikh, N.; Cowley, H.; Moore, J.; Glinyanaya, N.; Panov, I.; Rayenko, G.; Pekhtereva, T.; Shvaika, O. P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 195.

Es por ello que se decidió abordar una ruta de síntesis alternativa en la que se llevó a cabo el acoplamiento del éster borónico **52** con la 1,3-dicloroisoquinolina (**55**) empleando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Ag_2CO_3 en tolueno a reflujo,¹³⁶ obteniéndose el producto deseado **56** con un buen rendimiento (78%). A su vez, el 3-cloro-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**56**) se sometió a una metilación directa usando de nuevo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como fuente metálica y metilboroxina obteniéndose el producto **57** con excelente rendimiento (Esquema 59).

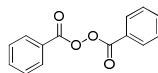


Esquema 59

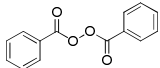
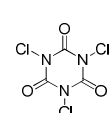
A continuación se decidió abordar la síntesis del 3-(bromometil)-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**58**) a partir del compuesto **57** y para ello se llevaron a cabo diversos ensayos de bromación (Tabla 6).

Tabla 6. Ensayos de bromación.

Entrada	Reactivo (eq.)	Disolvente	T (°C)	Iniciador	Observaciones
1	NBS (1.1)	PhMe	r.t.	Lámpara	No reactividad
2	NBS (1.1)	PhMe	r.t.	Lámpara	No reactividad



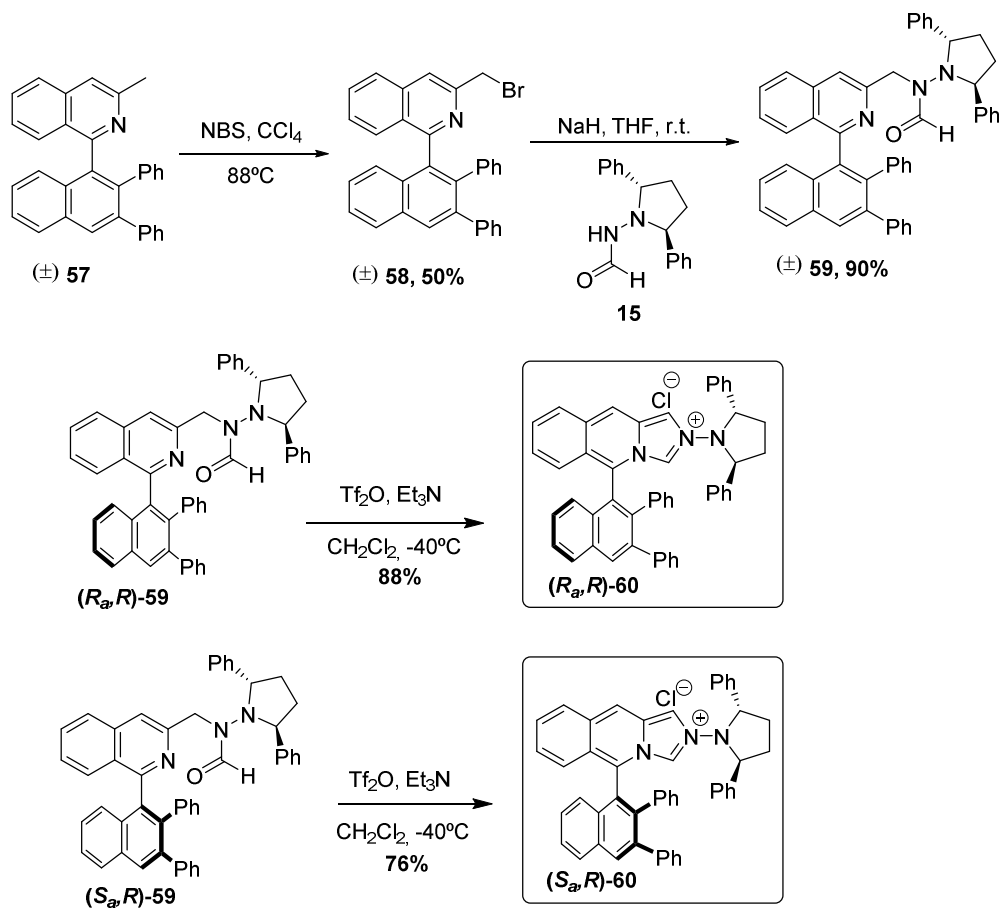
¹³⁶ Spivey, A. C.; Zhu, F.; Davey, S. G. PCT/GB2004/002375. (b) Spivey, A. C.; Zhu, F. J.; Mitchell, M. B.; Davey, S. G.; Jarvest, R. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *19*, 7379.

3	NBS (1.1)	CCl ₄ :CHCl ₃ (1:5)	90	AIBN	Poco selectiva
4	NBS (1.2)	CCl ₄	88		Rdto producto Monobromado 50%
5	KBrO ₃ (1.2) NaHSO ₃ -Na ₂ S ₂ O ₅ (3)	H ₂ O- AcOEt	r.t.	-----	Poco selectiva
6	 (2.7.)	CHCl ₃	r.t.	-----	Poco selectiva

Los casos en los que se usaron NBS como reactivo y radiación como iniciador radicalario resultaron infructuosos hasta añadiendo además otro iniciador como el peróxido de benzoilo (Tabla 6, entradas 1-2). Cuando se usó como iniciador AIBN y se aumentó la temperatura, el resultado fue una reacción completa pero poco selectiva, de forma que los productos obtenidos fueron el dibromado y el tribromado principalmente (Tabla 6, entrada 3). Con un extremo control tanto de la cantidad de reactivo (1.2. eq) como del tiempo (5h) y la temperatura (88 °C) de la reacción se observó que al usar NBS y peróxido de benzoilo, el rendimiento del producto monobromado fue del 50%, y que a pesar de quedar producto de partida sin reaccionar sólo se observaban trazas del producto dibromado (Tabla 6, entrada 4). Se intentó probar otros reactivos como la mezcla KBrO₃, NaHSO₃-Na₂S₂O₅ o el ácido tricloroisocianúrico, pero en ambos casos el resultado fue una reacción incompleta y poco selectiva hacia el producto deseado (Tabla 6, entradas 5-6). Atendiendo a estos ensayos, se decidió emplear las condiciones de la entrada 4 que permitieron obtener el compuesto **58** con rendimiento moderado. La reacción del mismo con la formilhidracina quiral **15** dio lugar a la mezcla diastereoisomérica de la formamida *N,N*-disustituidas **59**¹³⁷ con excelente rendimiento (Esquema 60).

¹³⁷ La configuración absoluta de los diastereoisómeros del producto **59** se estableció a partir de la estructura de Rayos X del correspondiente complejo metálico de plata **62**.

Finalmente, se procedió a la separación de los dos diastereoisómeros de este compuesto mediante HPLC semipreparativo empleando columnas quirales, con objeto de sintetizar posteriormente las correspondientes sales de isoquinolinio enantioméricamente puras (**60**).¹³⁸



Esquema 60

¹³⁸ La configuración absoluta de los diastereoisómeros del producto **60** se estableció a partir de la estructura de Rayos X del correspondiente complejo metálico de plata **62**.

III.II. Síntesis y evaluación de la actividad catalítica de complejos CNH-Au (I).

III.II.1. Complejos de oro en catálisis asimétrica.

La catálisis homogénea empleando complejos de oro se ha convertido en un tema de gran interés en los últimos años tanto para el campo de la química orgánica como para la organometálica.¹³⁹ En comparación con otros catalizadores que también están basados en metales de transición, los complejos de oro presentan ciertas ventajas con respecto al resto, dentro de las que se destaca su poca sensibilidad al aire en gran parte de los casos, su excelente quimioselectividad y su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales. La gran versatilidad y eficiencia de estos complejos ha permitido aplicarlos con éxito a diversas transformaciones.¹⁴⁰

Los complejos de Au(I) presentan una configuración electrónica d^{10} , que favorece las interacciones con ligandos débiles como las fosfinas o los enlaces C-C π . El éxito de la catálisis homogénea de complejos de oro (I) reside en su extraordinaria capacidad para actuar como ácidos de Lewis carbofílicos y activar enlaces múltiples (tales como carbonilos, iminas, alquenos, alenos o alquinos). Los complejos de oro(I) presentan en general una geometría lineal,¹⁴¹ hecho que dificulta la catálisis asimétrica debido a que los ligandos quirales se encuentran en el lado opuesto al centro reactivo (Figura 48).

¹³⁹ a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **2009**, *38*, 3208. b) Michelet, V.; Toullet, P. Y.; Jenet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

¹⁴⁰ Revisiones recientes sobre reacciones enantioselectivas: a) Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178. b) Widenhofer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382. c) Sengupta, S.; Shi, X. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609. d) Pradal, A.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Synthesis* **2011**, 1501. e) Wanga, F.; Liua, L. J.; Wanga, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804. f) Hansmann, M. M.; Stephen, A.; Hashmi, K.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3226. g) Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169. h) Padilla, S.; Adrio, J.; Carretero J. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4161. i) Chen, X.; Chen, H.; Ji, H.; Jiang, H.; Yao, Z.; Liu, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1846.

¹⁴¹ Excepciones extraordinariamente raras de geometría no lineal para complejos de Au(I): Joost, M.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, M.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1.

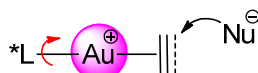


Figura 48

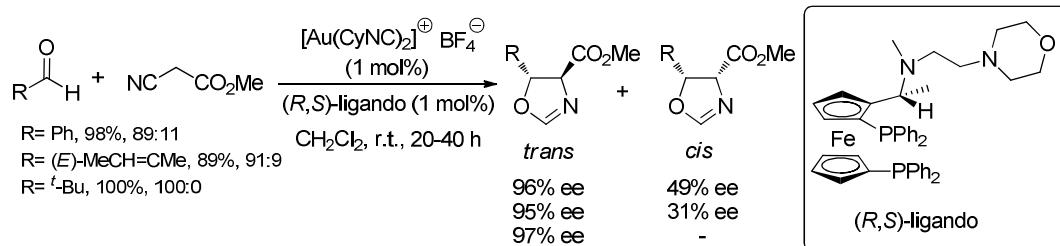
Además, estos complejos de Au(I) se caracterizan por poseer sólo dos posiciones de coordinación por lo que atendiendo a este hecho se podría pensar en el uso de especies de Au(III) para el desarrollo de la catálisis asimétrica del oro, considerando que se trata de especies de configuración d^8 que presentan una geometría plano cuadrada y por tanto cuatro posiciones de coordinación. Sin embargo, sólo se conocen unos cuantos ejemplos de transformaciones asimétricas que empleen complejos quirales de Au(III).¹⁴² Por este motivo, se persigue el desarrollo de nuevos ligandos con geometrías adecuadas, capaces de lograr elevados niveles de selectividad¹⁴³ al estar presentes en sistemas catalíticos de oro(I).

La catálisis asimétrica empleando complejos de Au(I) vió la luz en el año 1986, cuando Ito y Hayashi estudiaron la reacción aldólica enantioselectiva entre α -isocianocarboxilatos de metilo y aldehídos¹⁴⁴ (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Esquema 61) empleando un complejo quiral de oro(I) con un ligando ferrocenilfosfina. Sin embargo, ha sido en los últimos años cuando se ha desarrollado la mayor parte del progreso en la activación enantioselectiva de enlaces múltiples carbono-carbono catalizada por oro (I).

¹⁴² a) Debono, N.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2470. b) Corma, A.; Domínguez, I.; Domènech, A.; Fornés, V.; Gómez-García, C. J.; Ródenas, T.; Sabater, M. J. *J. Catal.* **2009**, *265*, 238. c) Chao, C. M.; Genin, E.; Toullet, P. Y.; Genet, J. P.; Michelet, V. J. *Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538. d) Michon, C.; Medina, F.; Abadie, M. A. *Organometallics* **2013**, *32*, 5589.

¹⁴³ Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, W. T.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331.

¹⁴⁴ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

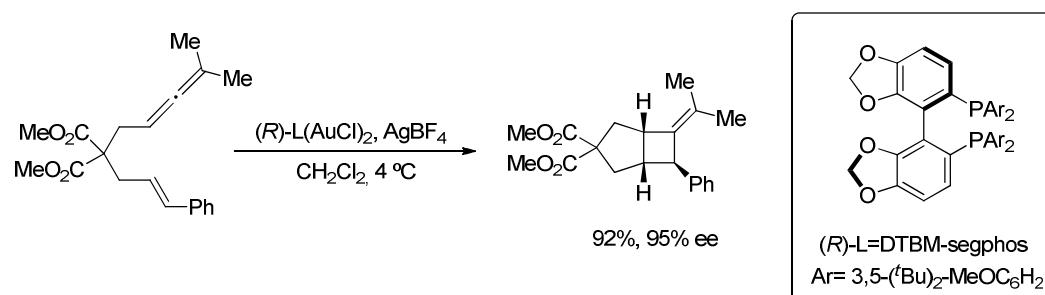


Esquema 61

III.II.1.1. Adición asimétrica a alenos.

La activación de alenos ha sido intensamente estudiada en los últimos años y se han obtenido excelentes resultados. Aunque los alenos son más reactivos con respecto al oro que los alquenos, existen problemas asociados con la quimio-, diastereo- y regioselectividad.¹⁴⁵ Sin embargo, como resultado de su inherente proquiralidad, se han publicado numerosos ejemplos de reacciones enantioselectivas catalizadas por complejos de oro (I) que emplean en la mayor parte de los casos ligandos de tipo fosfina.

Toste y col. han descrito la reacción de cicloadición intramolecular [2+2] de enealenos para obtener alquiliden-ciclobutanos empleando como sistema catalítico una especie dinuclear de Au(I)-bifosfina (Esquema 62).¹⁴⁶

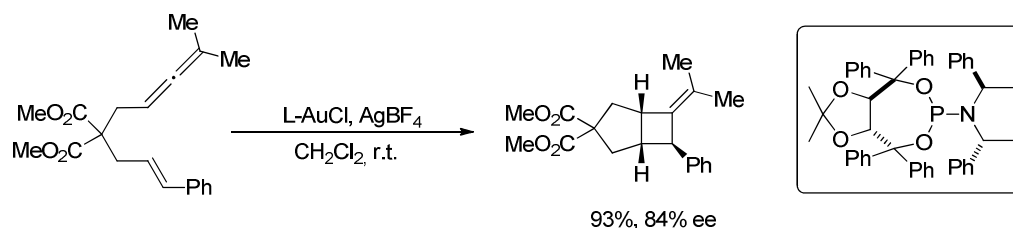


Esquema 62

¹⁴⁵ Hashmi, A. S. K. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3590.

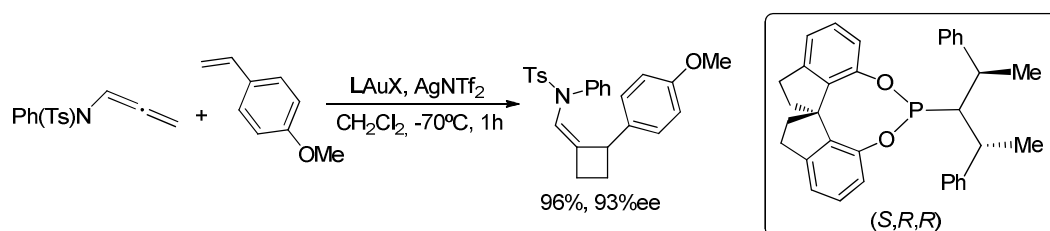
¹⁴⁶ Luzung, M. R.; Mauleon, P.; Toste, F. D. *J. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9178.

Para esta misma reacción también se han empleado interesantes ligandos fosforamiditos derivados del TADDOL obteniéndose los ciclobutenos con buenos rendimientos y moderadas enantioselectividades (Esquema 63).¹⁴⁷



Esquema 63

Recientemente, González y col. han desarrollado la primera cicloadición intermolecular [2+2] asimétrica entre alenilsulfonamidas y vinilarenos empleando complejos de oro(I) que contienen ligandos de tipo fosforamiditos quirales (Esquema 64).¹⁴⁸



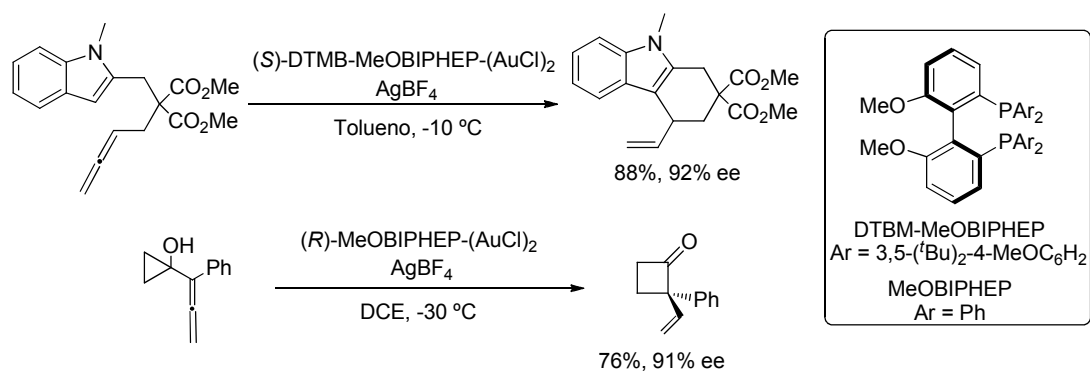
Esquema 64

Mascareñas y col. han desarrollado la cicloadición intramolecular asimétrica [4+2] de alenodienos¹⁴⁹ empleando complejos de oro(I) con ligandos fosforamiditos obteniéndose los cicloaductos con excelentes rendimientos y moderadas enantioselectividades. Además, usan estos mismos catalizadores para llevar a cabo la

¹⁴⁷ a) Chao, C. M.; Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988. b) Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949.

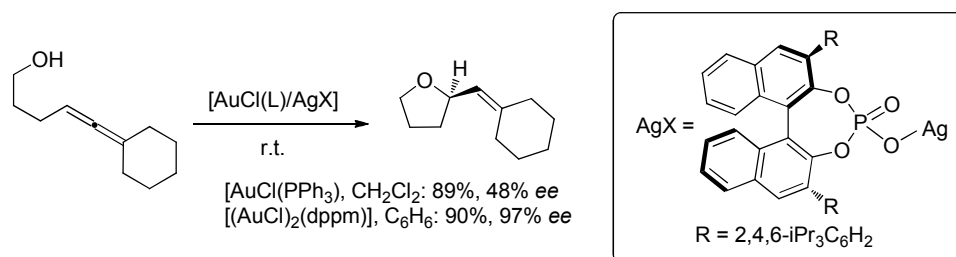
¹⁴⁸ Suárez-Patinga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.

¹⁴⁹ Alonso, I.; Trillo, b.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Ledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.



Esquema 66

Toste y col. describe el pronunciado efecto del contraión en las transformaciones catalizadas por complejos catiónicos de Au(I) de forma que la enantioselectividad es totalmente controlada por el anión fosfato derivado del BINOL (Esquema 67).¹⁵³

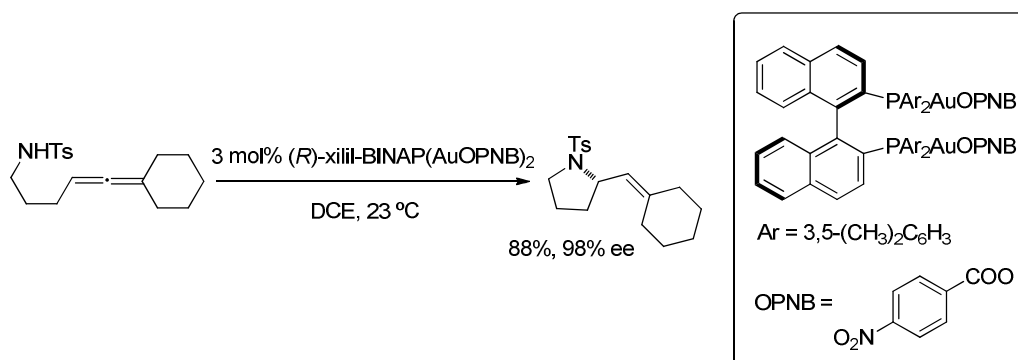


Esquema 67

Para la reacción de hidrogenación intramolecular asimétrica de alenos, de nuevo, sólo se obtienen buenos rendimientos y altas enantioselectividades utilizando complejos dinucleares de oro (I) con ligandos de tipo fosfina (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**Esquema 68).¹⁵⁴

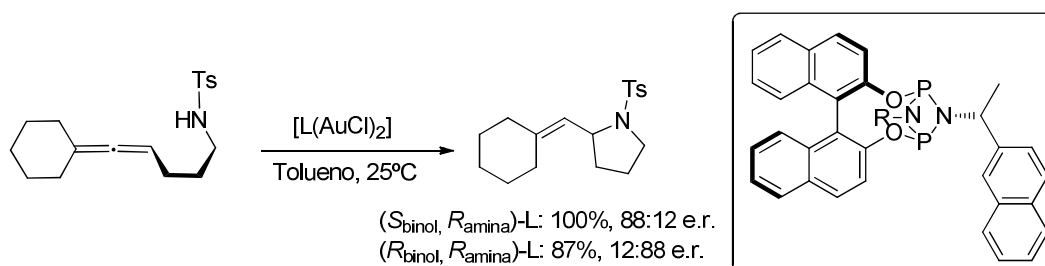
¹⁵³ Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F.D. *Science* **2007**, 317, 496.

¹⁵⁴ Lalonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452.



Esquema 68

Más recientemente se ha descrito un ejemplo de hidroaminación intramolecular asimétrica de alenos en la que se usan ligandos ciclofosfazenos (CycloP). Se destaca el hecho de que la enantioselectividad del producto obtenido dependa únicamente de la quiralidad del fragmento binol de forma que empleando la pareja diastereomérica de complejos de oro(I) dinucleares que contienen al ligando quiral, se obtienen similares valores de enantioselectividad en sentidos opuestos (Esquema 69).¹⁵⁵

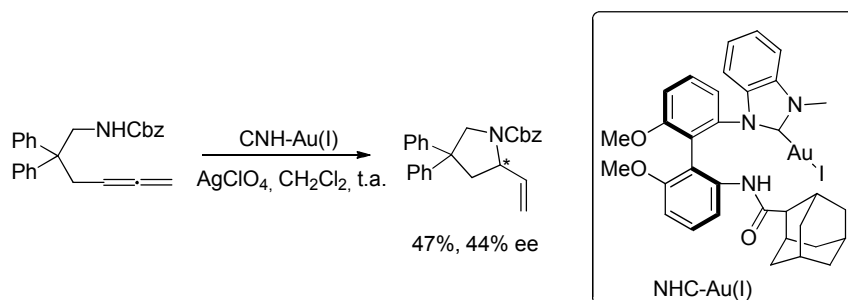


Esquema 69

En cambio, los resultados obtenidos empleando CNHs en este tipo de reacciones son bastantes inferiores. Por ejemplo, Shi y col. describieron en 2011 la aplicación de sus CNHs con quiralidad axial a la hidroaminación intramolecular de alenos. Los mejores

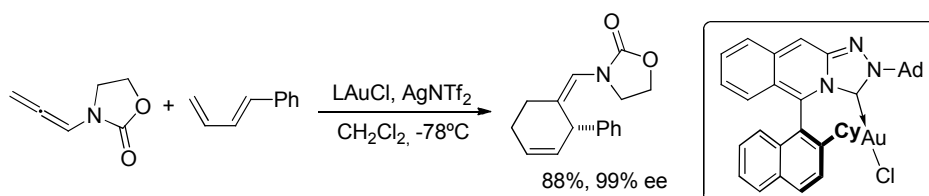
¹⁵⁵ Roth, T.; Wadeohl, H.; Wright, D. S.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13823.

resultados (ee 44%) se obtuvieron empleando el catalizador mostrado en el esquema 70, con un grupo adamantano.¹⁵⁶



Esquema 70

Recientemente, Mascareñas y col. en colaboración con nuestro grupo, han descrito el primer ejemplo de cicloadición asimétrica intermolecular [4+2] entre alenamidas y dienos promovida por complejos de oro(I) basados en sales de [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]isoquinolinio, obteniéndose los correspondientes ciclohexenos ópticamente activos con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 71).¹⁵⁷



Esquema 71

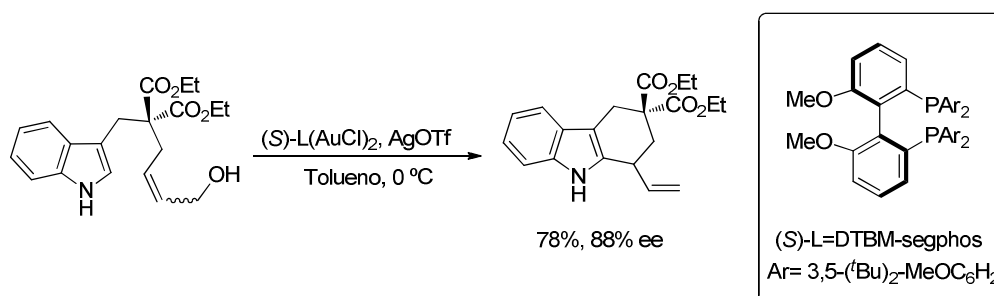
III.II.1.2. Activación asimétrica de alquenos.

Existen muy pocos ejemplos en la bibliografía de adiciones nucleófilas a alquenos catalizadas por complejos de oro (I). Recientemente, Bandini y Eichholzer han

¹⁵⁶ Liu, L. J.; Wang, F.; Wang, W.; Zhao, M. X.; Shi, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 555.

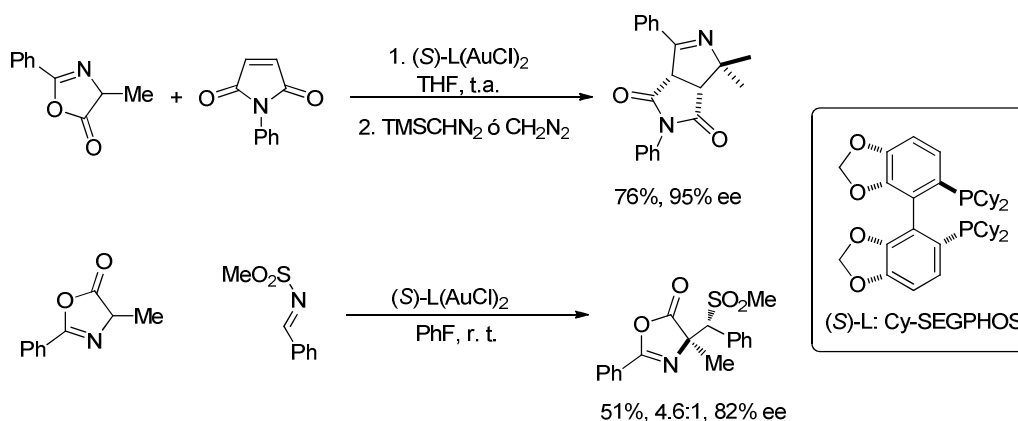
¹⁵⁷ Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14322.

descrito el empleo de complejos de oro (I) para promover la activación de un alcohol alílico en una reacción de alquilación de Friedel-Crafts intramolecular (Esquema 72).¹⁵⁸



Esquema 72

Empleando complejos dinucleares de oro(I) con ligandos difosfinas, Toste y col. han descrito la cicloadición 1,3-dipolar de azlactonas con alquenos deficientes en electrones¹⁵⁹ y la reacción de Mannich enantioselectiva de azlactonas con aldíminas (Esquema 73).¹⁶⁰



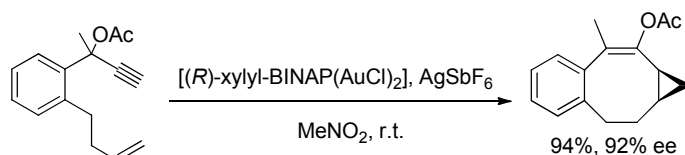
Esquema 73

¹⁵⁸ Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9533.

¹⁵⁹ Melhado, A. D.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.

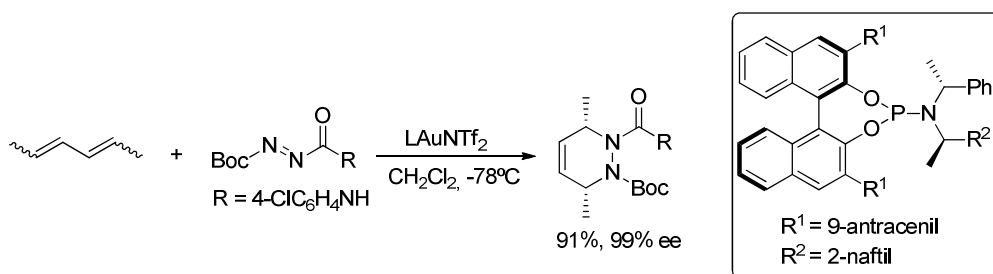
¹⁶⁰ Melhado, A. D.; Amarante, G. W.; Wang, Z. J.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.

El uso de DTBM-SEGPHOS como ligando en la reacción de ciclopropanación enantioselectiva intermolecular entre pivaloatos propargílicos y estirenos es conocido,¹⁶¹ y como extensión a este trabajo, Toste ha desarrollado la ciclopropanación intramolecular de alquenos como vía de síntesis enantioselectiva de ciclos de siete y ocho miembros (Esquema 74).¹⁶²



Esquema 74

La reacción de hetero-Diels-Alder (HDA) es considerada una de las metodologías más poderosas para la síntesis de heterociclos multifuncionalizados. Recientemente, se ha descrito la primera azo-HDA enantioselectiva entre dienos y diacenos catalizada por complejos de oro(I) quirales con ligandos fosforamiditos, obteniéndose los aductos con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 75).¹⁶³



Esquema 75

III.II.1.3. Activación asimétrica de alquinos.

La activación electrofílica de alquinos mediante complejos de oro para su posterior reacción con nucleófilos se ha considerado en los últimos años una de las

¹⁶¹ Johansson, M. J.; Corin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

¹⁶² Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056.

¹⁶³ Liu, B.; Li, K. N.; Luo, S. W.; Huang, J. Z.; Pang, H.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3323.

metodologías con mayor éxito para la síntesis de moléculas orgánicas complejas.¹⁶⁴ En general, la mayor parte de los sistemas empleados con éxito en catálisis asimétrica, poseen ligandos de tipo fosfina. Una de las reacciones más estudiadas hasta el momento es la ciclación de 1,6-eninos, que pueden dar lugar a una gran variedad de productos cíclicos y bicíclicos. El mecanismo comúnmente aceptado se muestra en la Figura . En un primer paso, se produce una interacción de tipo η^2 del metal con el triple enlace, para generalmente dar lugar a una ciclación *5-exo-dig* formándose el intermedio **B** (las ciclaciones *6-endo-dig* son menos frecuentes y no se encuentran representadas en la figura 49). Por último, el ataque del nucleófilo puede producirse en dos posiciones distintas, generando los compuestos **C** y **D** respectivamente.

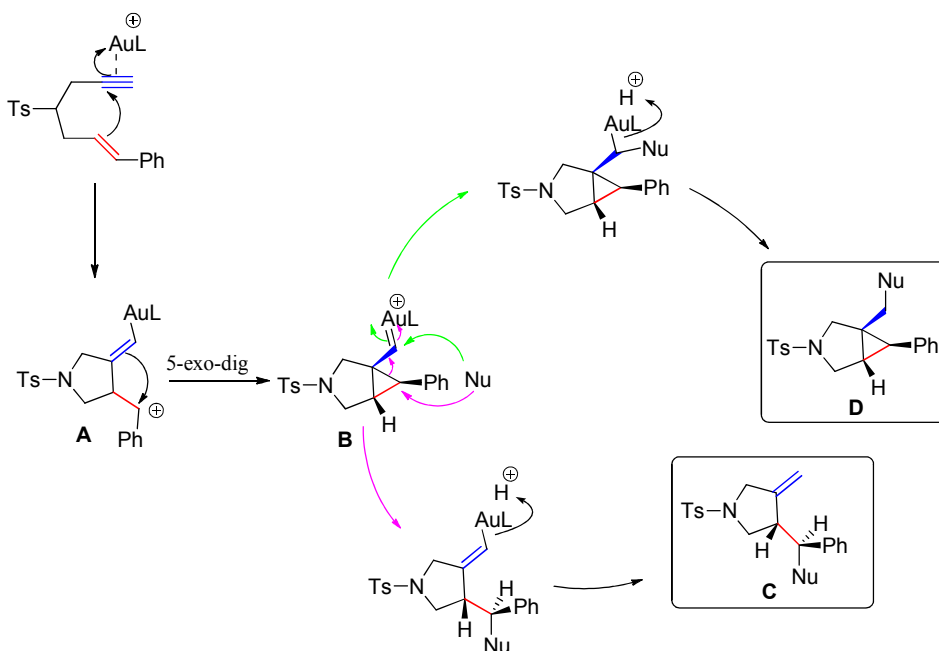
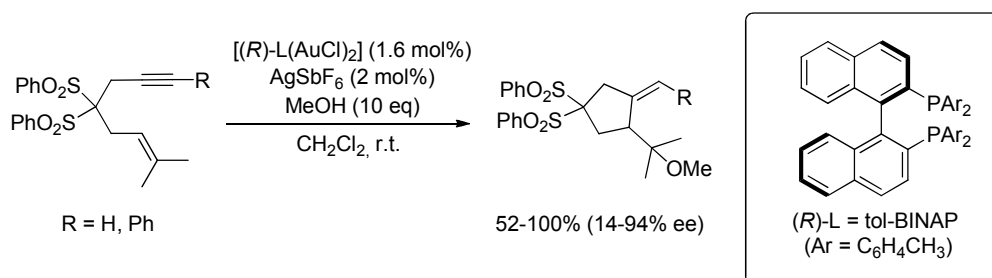


Figura 49

El primer ejemplo de alcoxiciclación enantioselectiva de eninos empleando complejos de oro quirales con ligandos de tipo fosfina fue descrito en 2005 por

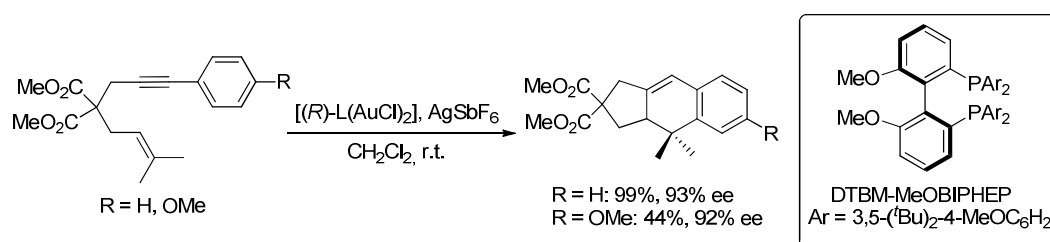
¹⁶⁴ a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.

Echavarren y col. (Esquema 76).¹⁶⁵ Este procedimiento fue una de las primeras aplicaciones de complejos de oro quirales en ciclaciones de 1,6-eninos.



Esquema 762

Michelet y col. han desarrollado la cicloadición enantioselectiva [4+2] de arilalquinos y alquenos empleando catalizadores de oro(I) basados en fosfinas voluminosas ricas en electrones obteniéndose los correspondientes productos cíclicos con moderados rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 77).¹⁶⁶



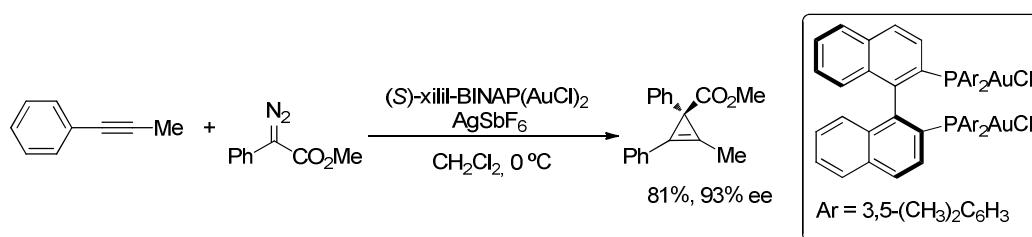
Esquema 77

Una de las metodologías más empleadas para la síntesis de ciclopropenos es la ciclopropenación enantioselectiva de alquinos por diazocompuestos. Davies y col. han

¹⁶⁵ Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293.

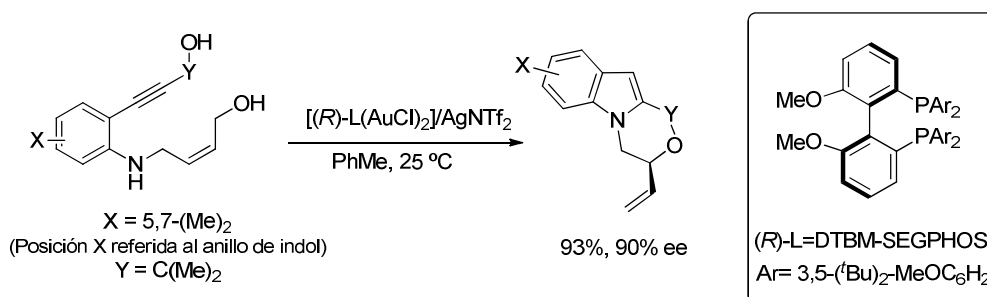
¹⁶⁶ Chao, C. M.; Vitale, M. R.; Toullet, P. Y.; Genet, J. P.; Michelet, V. J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319.

descrito esta reacción usando catalizadores dinucleares de oro quirales basados en el ligando BINAP obteniéndose altos niveles de selectividad (Esquema 78).¹⁶⁷



Esquema 78

Recientemente, Bandini y col. han descrito la síntesis enantioselectiva de índoles funcionalizados a partir de *orto*-alquinilnilino dioles empleando complejos quirales de oro(I) que por alquilación alílica intramolecular generan los oxazino-índoles finales con altos excesos enantioméricos (Esquema 79).¹⁶⁸



Esquema 79

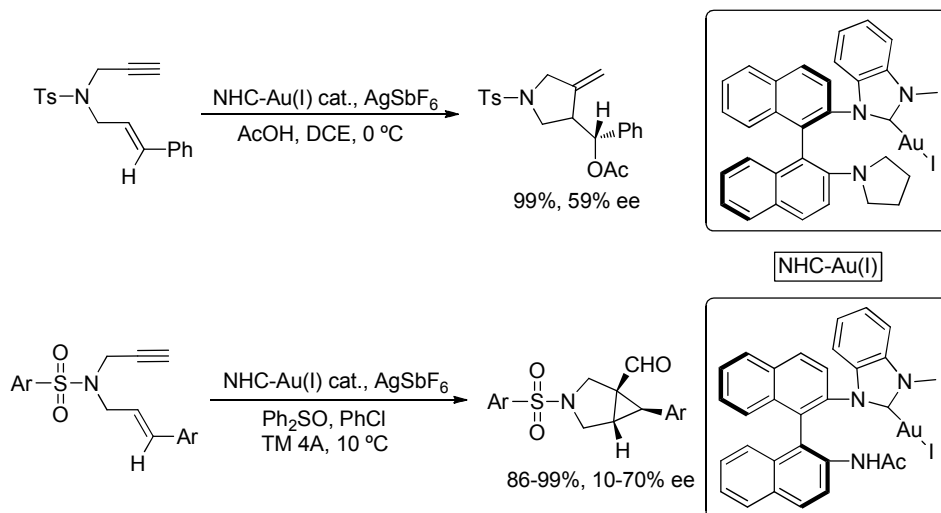
En general, el uso de complejos CNH-Au(I) en este tipo de reacciones es mucho más reciente. En 2011, Shi y col. describieron por primera vez la síntesis de una serie de CNH-Au(I) con quiralidad axial y su aplicación en la cicloisomerización asimétrica de 1,6-eninos.¹⁶⁹ Los rendimientos fueron excelentes, aunque las enantioselectividades no superaron el 60% (Esquema 80). Estos mismos catalizadores fueron empleados en la

¹⁶⁷ Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.

¹⁶⁸ Chiarucci, M.; Mocci, R.; Syntrivanis, L. D.; Cera, G.; Mazzanti, A.; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10850.

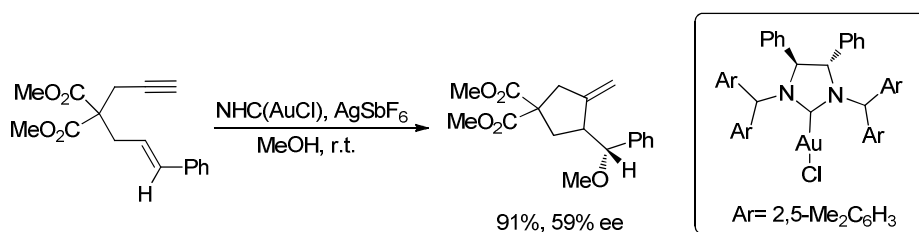
¹⁶⁹ Wang, W.; Yang, J.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3859.

transposición oxidativa de 1,6-eninos observándose una ligera mejora en la enantioselectividad (ee hasta 70% para determinados sustratos) y rendimientos elevados en todos los casos. Además, estos complejos metálicos también se han aplicado a la cicloisomerización de 1,6-eninos empleando indol como nucleófilo.¹⁷⁰



Esquema 80

Tomioka y col. han descrito recientemente el empleo de complejos de oro (I) derivados de carbenos *N*-heterocíclicos quirales para la cicloisomerización de 1,6-eninos.¹⁷¹ Los correspondientes ciclopentanos se obtuvieron con excelentes rendimientos pero moderadas enantioselectividades (Esquema 81).

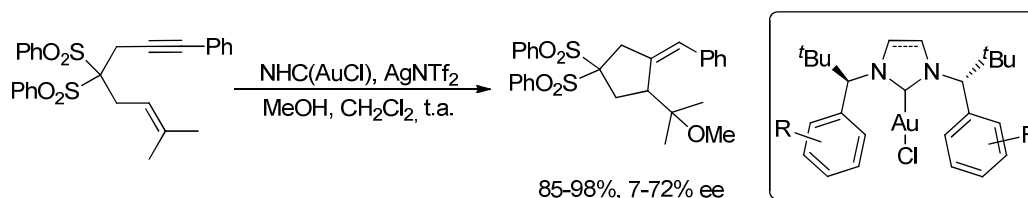


Esquema 81

¹⁷⁰ Yang, J.; Zhang, R.; Wang, W.; Zhang, Z.; Shi, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, 22, 2029.

¹⁷¹ a) Matsumoto, Y.; Selim, K. B.; Nakanishi, H.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 404. b) Yamada, K.; Matsumoto, Y.; Selim, K. B.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4159.

Kündig y col. han diseñado y aplicado una familia de catalizadores quirales basados en CNHs en la reacción de metoxiciclación asimétrica de 1,6-eninos.¹⁷² Aún tratándose de enantioselectividades moderadas, son las mejores obtenidas hasta el momento para este tipo de transformación empleando catalizadores CNH-Au(I) (Esquema 82).



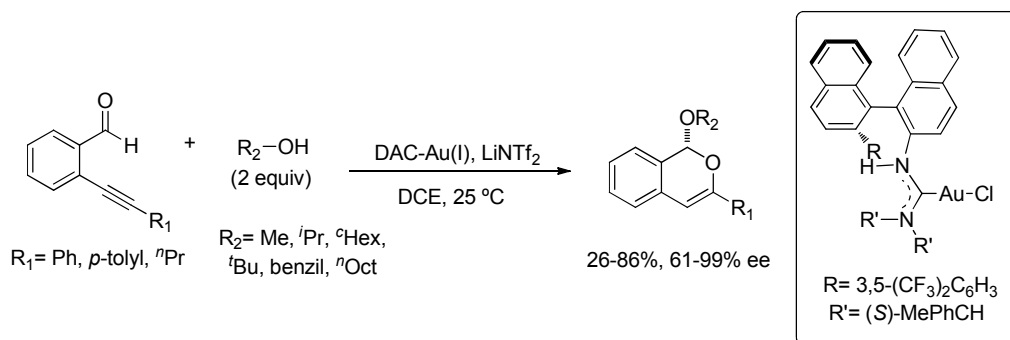
Esquema 82

En la bibliografía existen escasos ejemplos de ligandos diaminocarbenos acíclicos (DCA) que hayan conseguido altos niveles de inducción asimétrica. Hace algunos años, Toste y col. emplearon complejos de Au(I) derivados del BINAM para la transformación asimétrica cinética dinámica de ésteres propargílicos, logrando excelentes enantioselectividades.¹⁷³ En 2012, Slaughter y col. han descrito una nueva familia de catalizadores DCA-Au(I) con un sistema de binaftilo y comprobaron su actividad catalítica en la reacción de ciclación de alquínilbenzaldehídos (Esquema 83),¹⁷⁴ obteniéndose buenos rendimientos y altas enantioselectividades para distintos sustratos.

¹⁷² Banerjee, D.; Buzas, A. K.; Besnard, C.; Kündig, P. *Organometallics* **2012**, *31*, 8348.

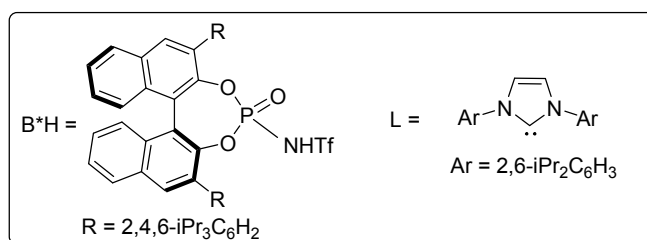
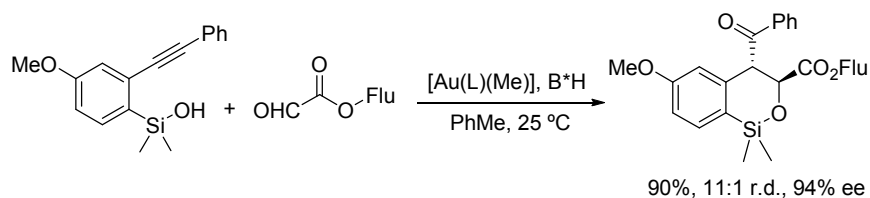
¹⁷³ Wang, Y.-M.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972.

¹⁷⁴ Handa, S.; Slaughter, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912.



Esquema 83

Recientemente, Gong y col. han descrito el primer ejemplo de hidrosiloxilación intramolecular de siloxilacetenos seguido de la reacción aldólica de Mukaiyama empleando un sistema catalítico que combina el uso de complejos de oro(I) basados en CNHs con ácidos de Brönsted, obteniéndose los productos resultantes con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 84).¹⁷⁵



Esquema 84

¹⁷⁵ Wang, P. S.; Li, K. N.; Zhou, X. L.; Wu, X.; Han, Z. Y.; Guo, R.; Gong, L. Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6234.

III.II.2. Síntesis de complejos metálicos de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos.

Tal como ha quedado constancia en el apartado anterior, la química del oro ha experimentado un desarrollo importante en los últimos años. Aún así, se ha comprobado que las aplicaciones de carbenos *N*-heterocíclicos de oro (I) no han dado resultados satisfactorios en muchos casos, siendo todavía los ligandos tipo fosfina los que lideran muchas de estas transformaciones. Las nuevas familias de precursores de carbenos *N*-heterocíclicos que hemos diseñado y sintetizado en esta Tesis Doctoral poseen una geometría adecuada para llevar a cabo ensayos de catálisis empleando complejos de oro (I). La rígida estructura bicíclica de estos CNHs debe fijar la orientación del enlace C(carbeno)-Au, mientras que los grupos voluminosos en la posición 2 del anillo de naftaleno se deben situar en las proximidades del centro reactivo, favoreciendo presumiblemente una eficiente transferencia de quiralidad axial (Figura 50).

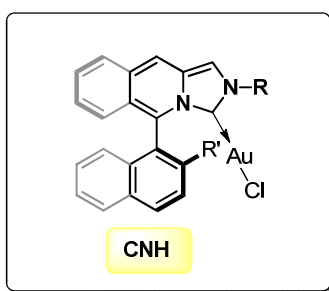
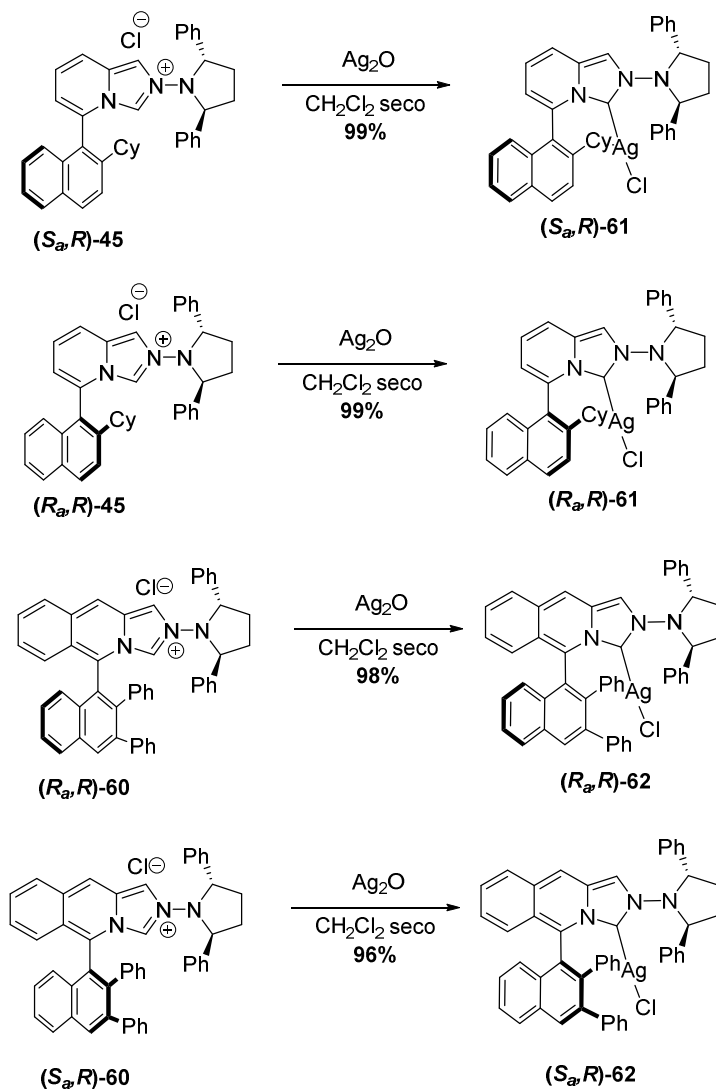


Figura 50

Es conocido que uno de los métodos más usados para la síntesis de complejos metálicos de CNHs es la reacción de transmetalación a partir de los correspondientes carbenos de plata. Por ello, una vez realizada la síntesis de diferentes sales derivadas de imidazoisoquinolinas e imidazopiridinas precursores de diferentes carbenos *N*-heterocíclicos, nos planteamos la síntesis de los correspondientes carbenos de plata monodentados.

Los ensayos de formación de los carbenos de plata se llevaron a cabo sobre los cloruros (S_a,R) -**45** y (R_a,R) -**45**, derivados de 3-(2-ciclohexilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridinio y los cloruros (R_a,R) -**60** y (S_a,R) -**60**, derivados de 5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*b*]isoquinolina. Las reacciones se llevaron a cabo mediante tratamiento de una disolución de las sales correspondientes en CH_2Cl_2 seco con Ag_2O y en ausencia de luz a temperatura ambiente. Tras filtración y evaporación del disolvente, las sales de plata **61** y **62** se obtuvieron de forma casi cuantitativa (Esquema 85).



Esquema 85

El complejo de plata (R_a,R)-**62**¹⁷⁶ pudo ser cristalizado mediante una difusión lenta de ciclohexano en una disolución del mismo en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. El estudio de su estructura mediante difracción de Rayos X de monocristal nos permitió determinar la configuración absoluta R del eje quiral (Figura 51), y por consiguiente, se dedujo la configuración absoluta S del eje quiral del complejo diastereomérico complementario (S_a,R)-**62**.¹⁷⁷

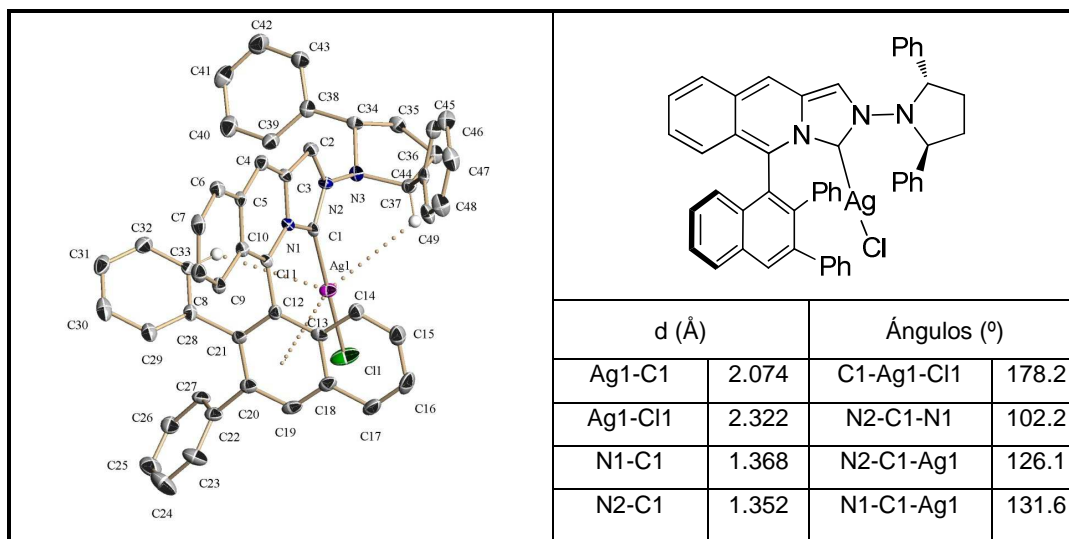


Figura 512. Diagrama ORTEP de (R_a,R)-**62**.

En el caso de los complejos de plata (S_a,R)-**61**¹⁷⁸ y (R_a,R)-**61**¹⁷⁹ las configuraciones absolutas de ambos diastereoisómeros se establecieron a partir de las estructuras de Rayos X de los correspondientes complejos metálicos de oro(I) (S_a,R)-**63** y (R_a,R)-**63** (Esquema 86).

¹⁷⁶ Derivado de la formamida diastereoméricamente pura (R_a,R)-**59** de $t_R = 4.7$ min.

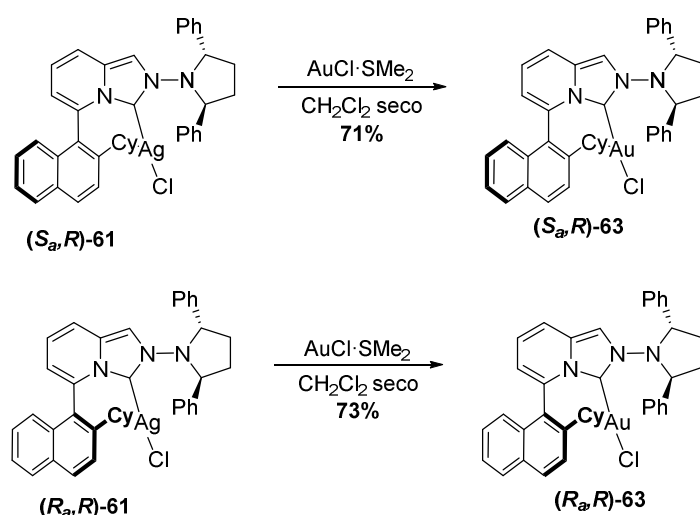
¹⁷⁷ Derivado de la formamida diastereoméricamente pura (S_a,R)-**59** de $t_R = 5.6$ min.

¹⁷⁸ Obtenido a partir de la sal de imidazopiridinio diastereoméricamente pura (S_a,R)-**45** de $t_R = 12.1$ min.

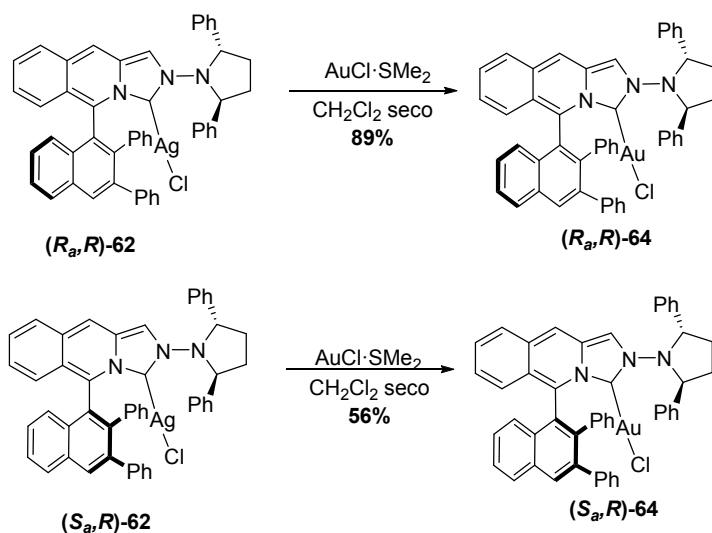
¹⁷⁹ Obtenido a partir de la sal de imidazopiridinio diastereoméricamente pura (R_a,R)-**45** de $t_R = 13.9$ min.

Con objeto de comparar la reactividad y selectividad de complejos de oro derivados de carbenos *N*-heterocíclicos con estructuras de imidazoisoquinolinas o imidazopiridinas, se llevó a cabo la síntesis de los correspondientes complejos de Au (I) neutros. En este estudio comparativo también se tendrán en cuenta la familia original de carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos presentados en el capítulo II de esta Tesis Doctoral.

La transmetalación de los complejos de plata (*S_a,R*)-61, (*R_a,R*)-61, (*R_a,R*)-62 y (*S_a,R*)-62 mediante tratamiento con AuCl·SMe₂ en CH₂Cl₂ seco permitió la obtención de los complejos de oro neutros (*S_a,R*)-63, (*R_a,R*)-63, (*R_a,R*)-64 y (*S_a,R*)-64 con buenos rendimientos (Esquemas 85 y 86). Como ocurre con otros complejos de oro (I) derivados de carbenos *N*-heterocíclicos, estos compuestos resultaron ser estables al aire y a la manipulación, pudiendo incluso ser purificados mediante cromatografía en columna (Esquemas 86 y 87).

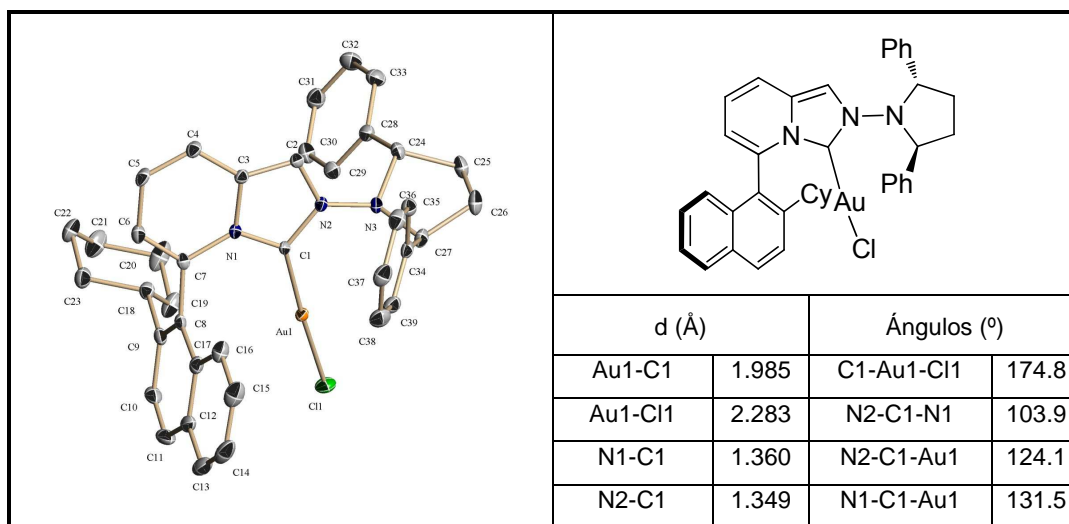


Esquema 86



Esquema 87

El complejo $(S_a,R)\text{-63}$ pudo ser cristalizado mediante difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. El estudio de su estructura mediante difracción de Rayos X de monocristal nos permitió determinar la configuración absoluta *S* del eje quiral (Figura 52).

Figura 52. Diagrama ORTEP de $(S_a,R)\text{-63}$.

De la misma manera, el complejo **(*R_a,R*)-63** fue cristalizado por difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a -28 °C y su estructura estudiada mediante difracción de Rayos X (Figura 53; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), lo cual hizo posible la asignación de la configuración absoluta *R* del eje quiral.

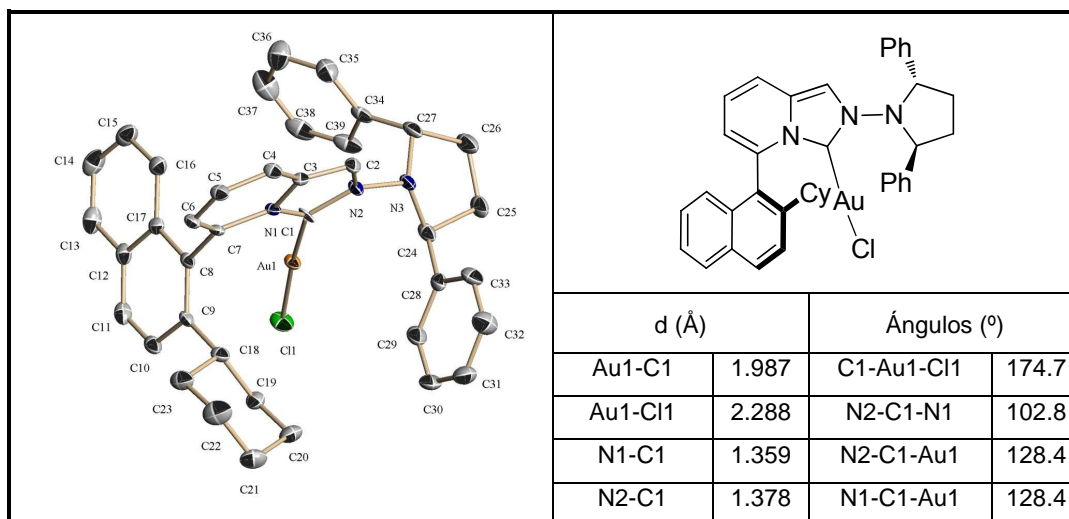


Figura 53. Diagrama ORTEP de **(*R_a,R*)-63**.

El complejo **(*R_a,R*)-64** fue cristalizado mediante evaporación lenta de una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. El estudio de su estructura mediante difracción de Rayos X de monocristal nos permitió determinar la configuración absoluta *R* del eje quiral (Figura 54).

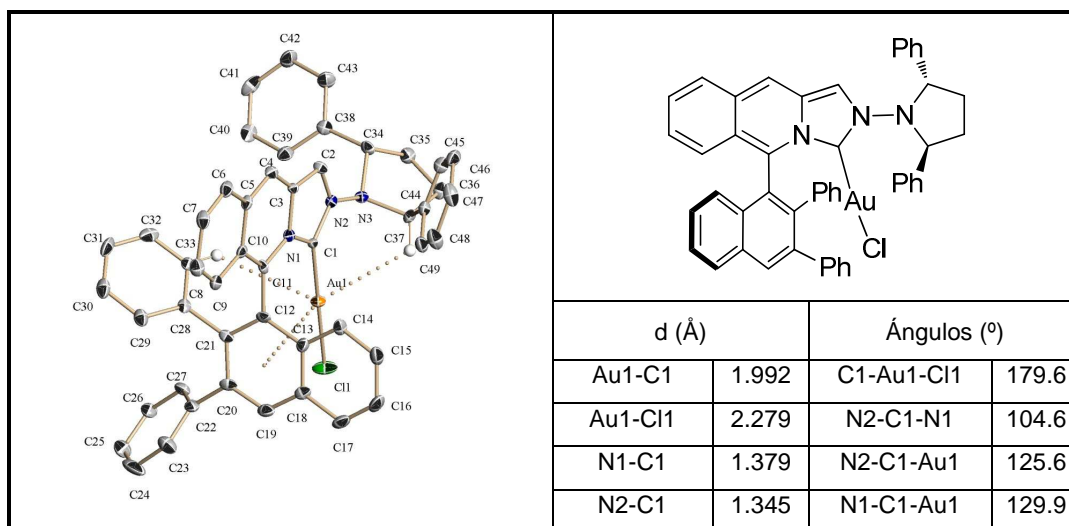
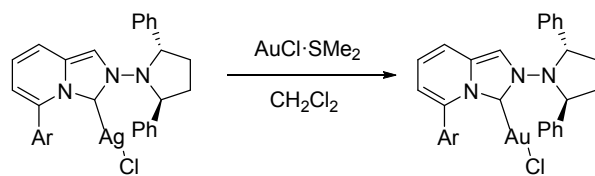


Figura 3. Diagrama ORTEP de (*R,R*)-**64**.

Con respecto a la familia original de carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos presentados en el capítulo II de esta Tesis Doctoral, la síntesis de sus correspondientes complejos de oro neutros se llevó a cabo por transmetalación de los complejos de plata **23a-23h**, **24** mediante tratamiento con AuCl•Me₂S en CH₂Cl₂ seco, lo que permitió la obtención de los complejos **65a-65h**, **66** con buenos rendimientos (Esquema 88).



23a: Ar = 2,4,6-*i*Pr₃-C₆H₂

23b: Ar = 4-F-C₆H₄

23c: Ar = 4-OMe-C₆H₄

23d: Ar = 4-*t*Bu-C₆H₄

23e: Ar = 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃

23f: Ar = 2,4,6-Me₃-C₆H₂

23g: Ar = Ph

23h: Ar = 2,6-(OMe)₂-C₆H₃

65a: Ar = 2,4,6-*i*Pr₃-C₆H₂, **95%**

65b: Ar = 4-F-C₆H₄, **97%**

65c: Ar = 4-OMe-C₆H₄, **74%**

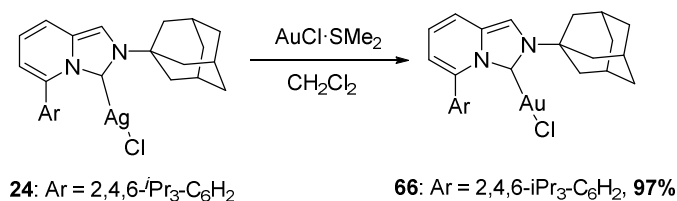
65d: Ar = 4-*t*Bu-C₆H₄, **74%**

65e: Ar = 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃, **90%**

65f: Ar = 2,4,6-Me₃-C₆H₂, **68%**

65g: Ar = Ph, **67%**

65h: Ar = 2,6-(OMe)₂-C₆H₃, **81%**



Esquema 88. Formación de los complejos de Au(I).

Para el caso del compuesto **65a**, enantioméricamente puro, cristales útiles para difracción de Rayos X se pudieron obtener por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en CH_2Cl_2 a $-28\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 55).

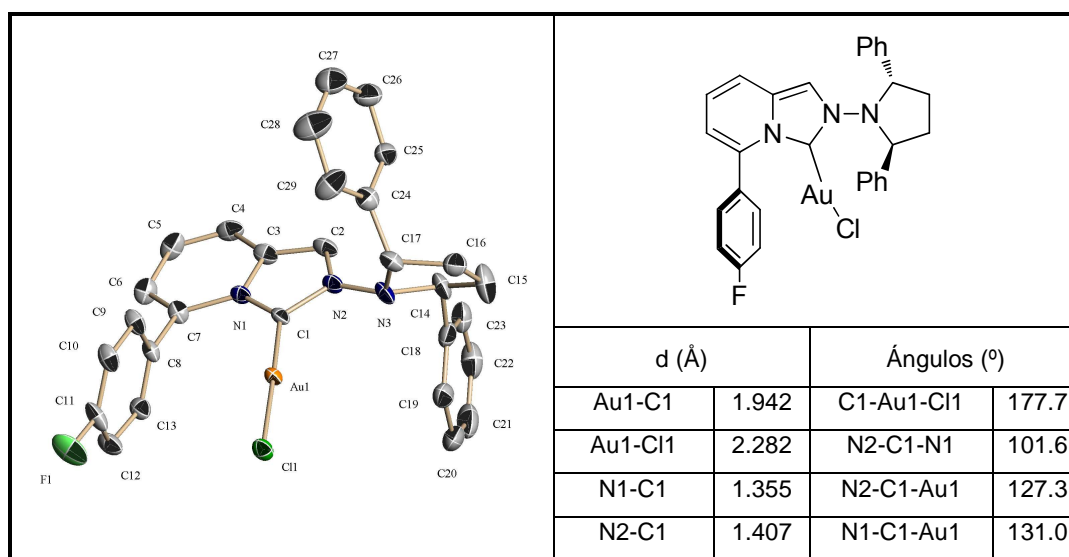


Figura 55. Diagrama ORTEP de **65a**.

Para el caso del compuesto **65h**, complejo de oro neutro que presenta en *orto* grupos *iso*-propilos y como resto *N*-dialquilamino el grupo (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina también se obtuvieron cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X por difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a $-28\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 56).

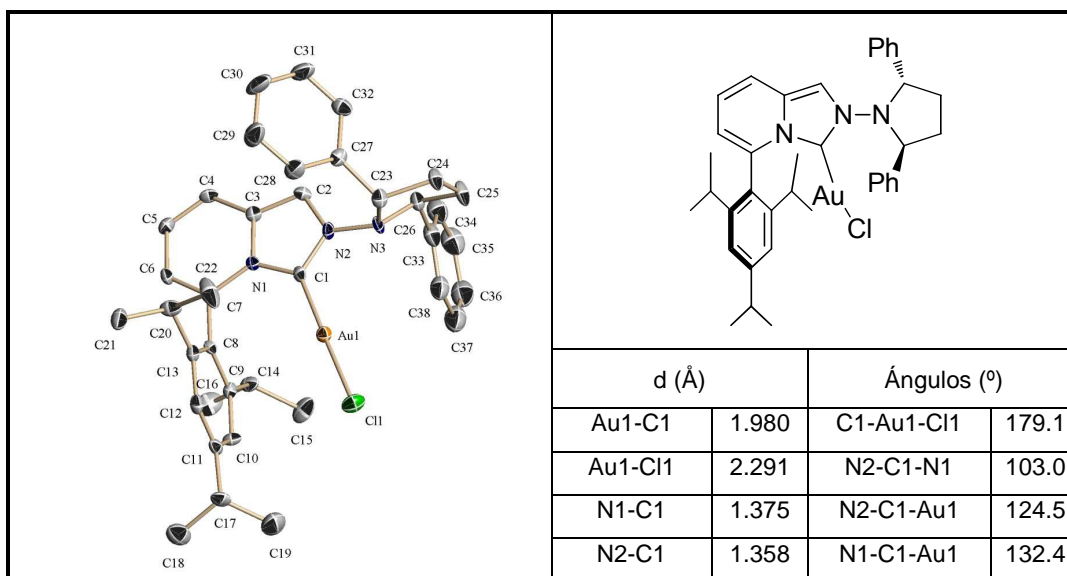


Figura 56. Diagrama ORTEP de **65h**.

Para el caso del compuesto **66**, complejo de oro neutro que también presenta en *orto* grupos *iso*-propilos y como resto *N*-alifático el grupo adamantilo también se obtuvieron cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X por difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (Figura 57).

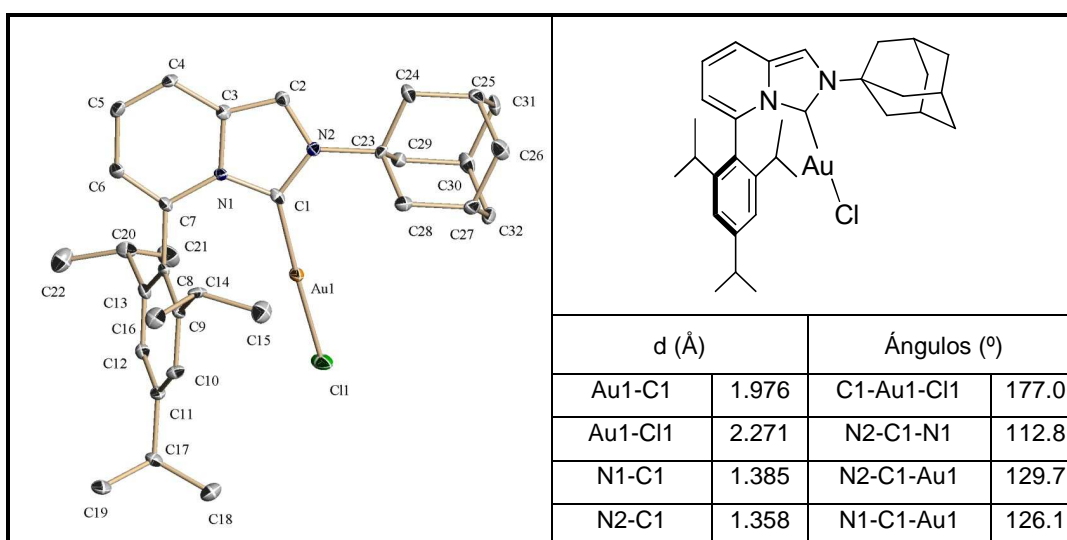
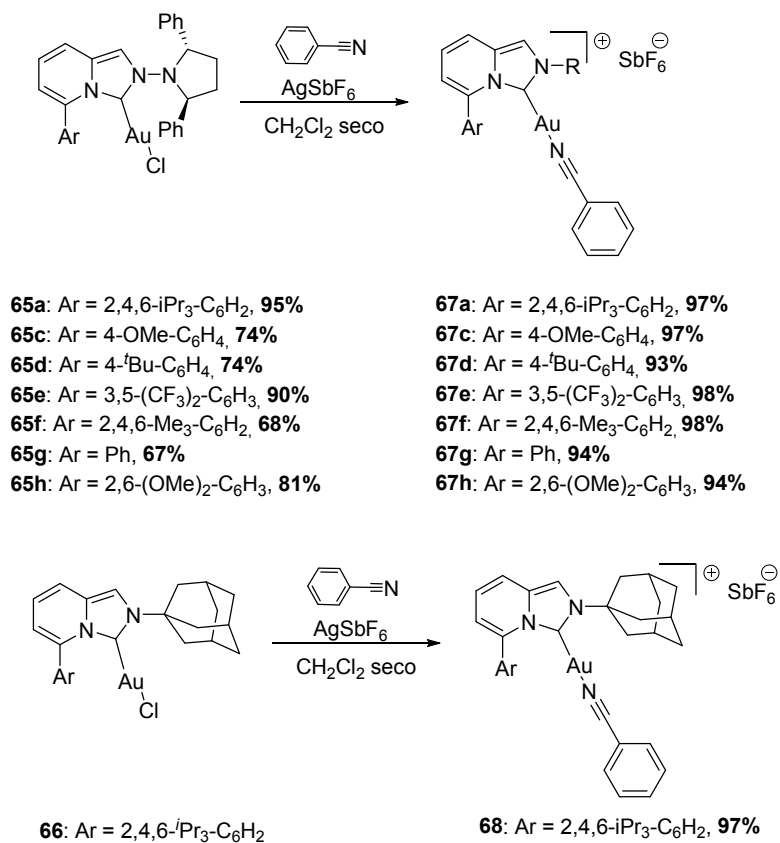
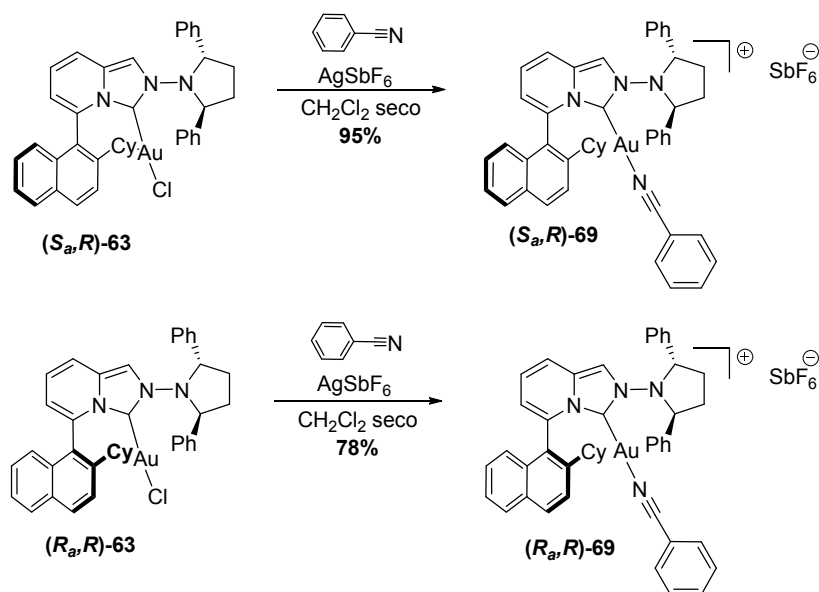


Figura 57. Diagrama ORTEP de **66**.

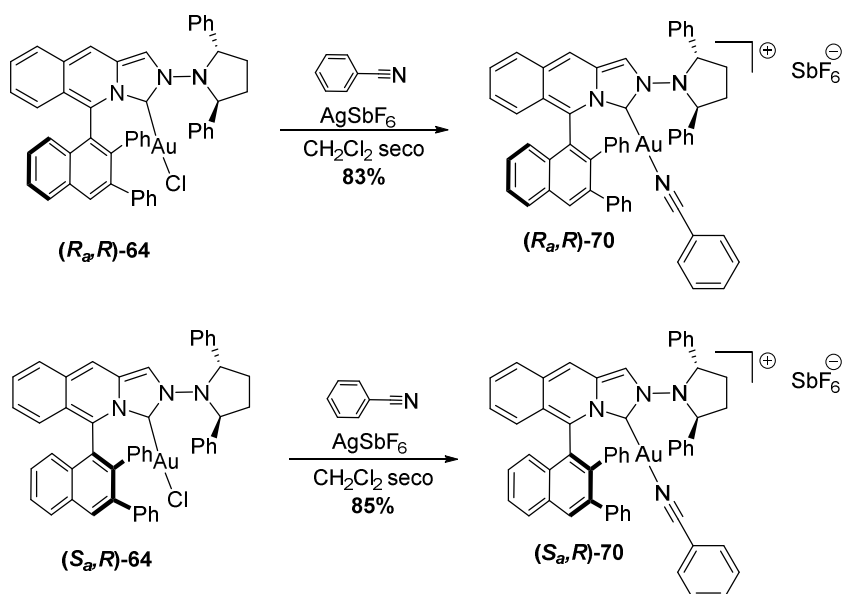
Así, extendiendo esta metodología al resto de los complejos de oro (I) neutros descritos hasta el momento en esta Tesis Doctoral, se obtuvieron los correspondientes complejos catiónicos **67a-67h**, **68**, **69**, **70** con excelentes rendimientos en todos los casos (Esquemas 90, 91 y 92).



Esquema 90



Esquema 91



Esquema 92

Mediante el empleo del software SambVca, y a partir de las estructuras de Rayos X obtenidas para los diferentes complejos metálicos (Ag(I) y Au(I)) se pudo cuantificar la demanda estérica de cada uno de los ligandos, medida nuevamente como porcentaje de

volumen ocupado (% V_{bur}) alrededor del centro metálico (Figura 59). El valor calculado para el complejo de Au(I) (***R_a,R***)-**63** es de 59.3%, alcanzando el valor récord hasta la fecha dentro de la familia de ligandos monodentados,¹⁸⁰ teniendo en cuenta además que los ligandos análogos ya descritos con elevado volumen estérico presentan un alto peso molecular y no son moléculas quirales.

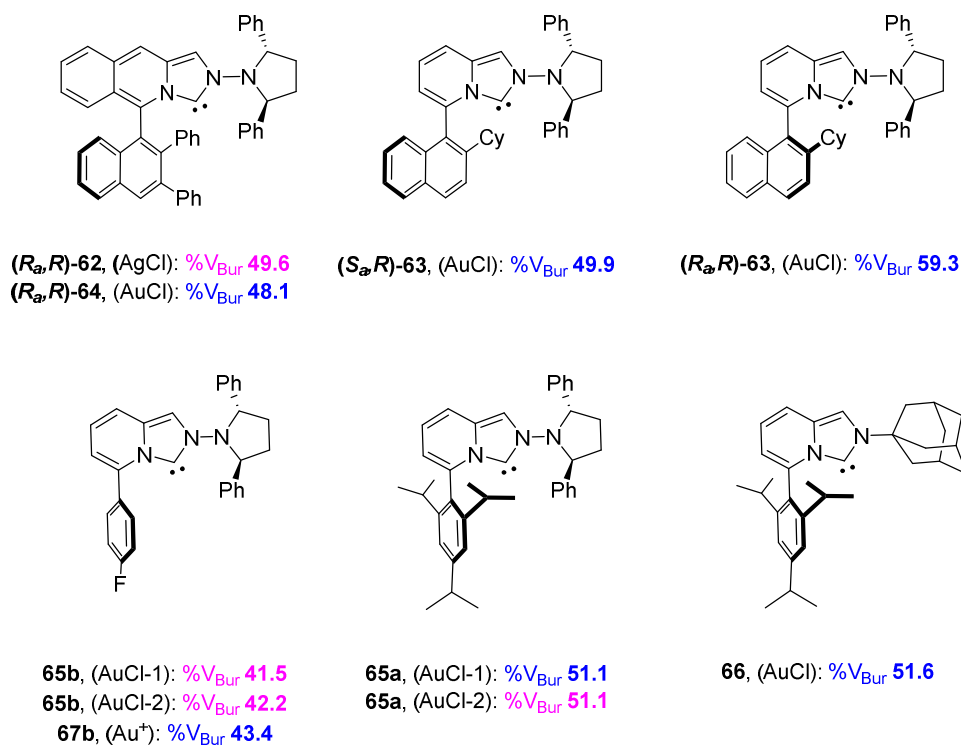


Figura 59

Una vez mostrados el diseño y la síntesis de estos nuevos catalizadores basados en CNHs, el siguiente paso fue evaluar su actividad catalítica en la reacción de cicloadición intermolecular [2+2] entre alquenos y alquinos.

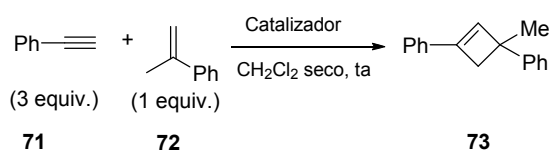
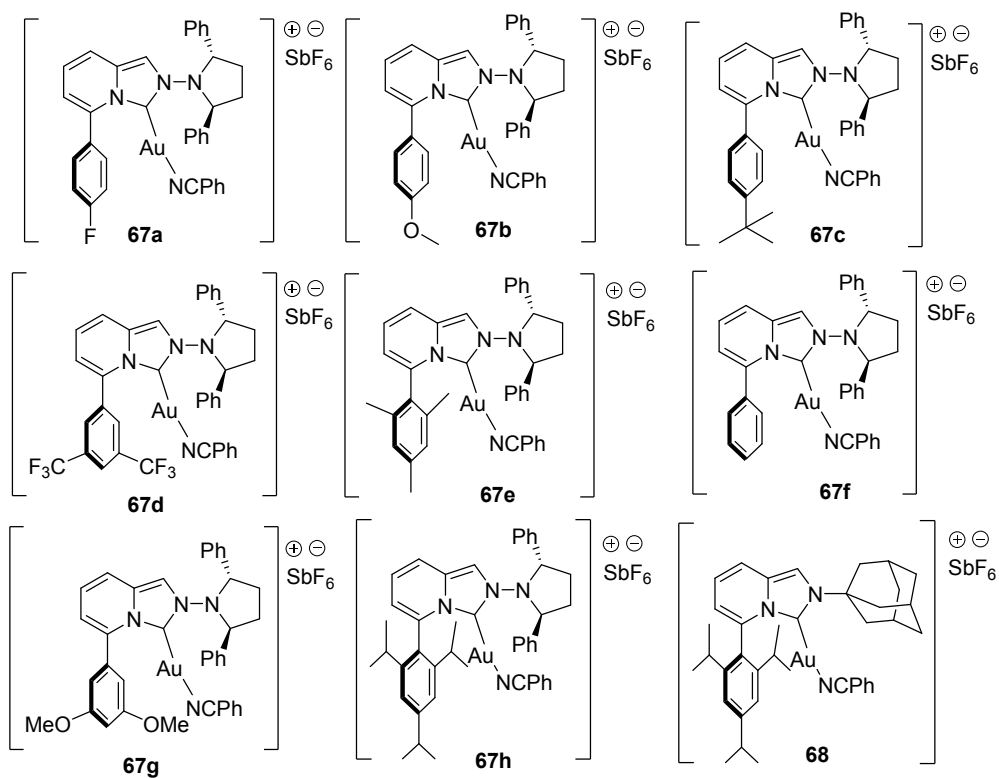
¹⁸⁰ a) Berthon-Gelloz, G.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Tinant, B.; Reek, J. N. H.; Markó, I. E. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1444. b) Dierick, S.; Dewez, D. F.; Markó, I. E. *Organometallics* **2014**, 33, 677.

III.II.3. Cicloadición intermolecular [2+2] entre alquinos y alquenos.

Recientemente, Echavarren y col. han descrito la primera cicloadición intermolecular [2+2] entre alquenos y alquinos empleando como catalizadores complejos de oro (I) (Esquema 93).¹⁸¹ Esta reacción permite obtener regioselectivamente ciclobutenos sustituidos, compuestos muy útiles desde el punto de vista sintético. El empleo de complejos de oro (I) catiónicos especialmente voluminosos, que activan selectivamente a los alquinos en presencia de alquenos, es fundamental para evitar polimerizaciones y mezclas complejas. Para la reacción modelo entre el fenilacetileno (**71**) y α -metilestireno (**72**), los mejores resultados se obtuvieron empleando ligandos fosfina muy impedidos, como el compuesto **B**. Sin embargo, los ligandos basados en CNHs resultaron ser menos efectivos, y los ciclobutenos deseados se obtuvieron con menores rendimientos y en tiempos de reacción más largos. Esta metodología fue aplicada a una gran variedad de alquinos terminales y diferentes alquenos.

¹⁸¹ López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292.

en diclorometano a temperatura ambiente, con una carga catalítica del 3 mol% y empleando el alquino como reactivo limitante (Esquema 94).

**Esquema 94****Figura 60**

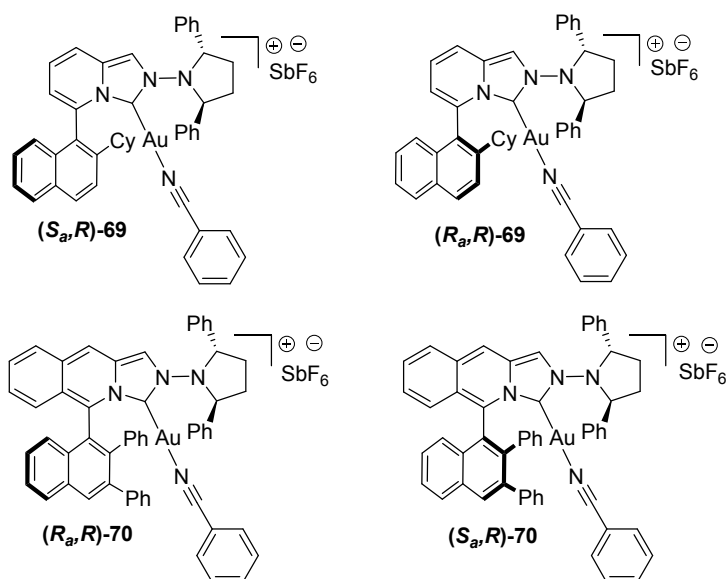


Figura 61

Tabla 7. Ensayos de cicloadición [2+2].

Entrada	[Au]	T (°C)	<i>t</i> (h)	Conv. (%) ^a	er (%) ^b
1	67a	ta	48	66	50:50
2	67b	ta	48 ^d	6 ^c	48:52
3	67c	ta	72 ^d	63	49:51
4	67d	ta	48	86	50:50
5	67e	ta	72 ^d	66	51:49
6	67f	ta	72 ^d	62	47:53
7	67g	ta	72 ^d	54	50:50
8	67h	ta	48	90(86)	55:45
9	(S_a,R) -69	ta	72	93(93)	38:62
10	(S_a,R) -69	0	72 ^d	6	40:60
11	(R_a,R) -69	ta	72	90(86)	51:49
12	(R_a,R) -70	ta	24	84(80)	38:62
13	(S_a,R) -70	ta	24	72(65)	52:48

14

68

ta

72

87(85)

^a Conversiones calculadas por RMN usando como patrón interno 1,3-dimetoxibenceno. El valor entre paréntesis se corresponde con el rendimiento del producto aislado. ^b Determinado mediante HPLC con fase estacionaria quirál, $t_R= 4.9$ min y $t_R= 5.8$ min. ^c No se observa el producto deseado. ^d No se observan conversiones completas.

Los resultados preliminares obtenidos cuando se emplearon los nuevos complejos de oro como catalizadores no fueron los esperados y en todos los casos destacó la baja enantioselectividad del sistema. Sin embargo, en cuanto a términos de reactividad, estos resultados son los mejores conocidos hasta la fecha cuando se emplean catalizadores basados en ligandos CNHs en lugar de fosfinas, obteniéndose los ciclobutenos deseados con rendimientos hasta del 93% en el mejor de los casos (Tabla 7, entrada 9).

Los catalizadores **67f**, sin sustituyentes en el grupo fenilo (Tabla 7, entrada 6) y **67a y 67c**, con grupos fenilos *para*-sustituídos (Tabla 7, entradas 1 y 3), al no estar muy impedidos estéricamente presentaron conversiones moderadas y los valores de enantioselectividad fueron nulos.

Para el caso del complejo **67d**, que contiene grupos trifluorometilos en las posiciones 3 y 5, la enantioselectividad no mejoró pero la reactividad fue ligeramente superior como consecuencia del empleo de un catalizador más voluminoso (Tabla 7, entrada 4).

Además, se observó que para el ensayo llevado a cabo con **67b** (Tabla 7, entrada 2), que presenta un grupo metoxi- en la posición *para* del anillo aromático, la conversión fue prácticamente nula, observándose además que la reacción no evoluciona hacia el producto deseado sino hacia subproductos que derivan de la descomposición y polimerización del alqueno.

En el caso de la sal 2,4,6-trisustituída **67h**, que presenta en *orto* grupos *iso*-propilos con mayor impedimento estérico, la reactividad es superior con respecto al ensayo que emplea el complejo **67e**, también 2,4,6-trisustituído, pero con grupos metilo,

observándose además una pequeña inducción asimétrica con un valor de 10% de exceso enantiomérico (Tabla 7, entradas 5 y 8).

En términos generales, y con respecto a la familia original de ligandos con estructura de imidazopiridin-3-ilidenos, no existe diferencia en la enantioselectividad de la reacción en función de volumen estérico del catalizador aunque sí se observan cambios importantes en la reactividad del sistema. Así, en la mayoría de los casos puede obtenerse el ciclobuteno deseado con buenos rendimientos aunque bajas enantioselectividades.

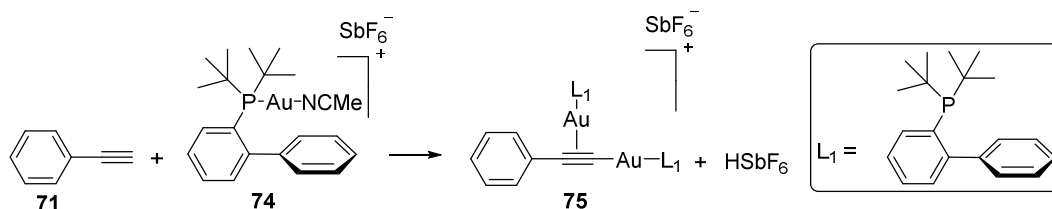
El mejor exceso enantiomérico obtenido hasta la fecha (24%), se ha logrado empleando el complejo catiónico con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridinio (***S_a,R***-69) (Tabla 7, entrada 9), observándose en este caso además la máxima reactividad del sistema (93%). Con objeto de aumentar la enantioselectividad se decidió llevar a cabo un ensayo a menor temperatura lo que conllevó desafortunadamente a una drástica disminución de la reactividad y un leve descenso de la enantioselectividad (Tabla 7, entrada 10). Para el caso de su correspondiente complejo diastereomérico, (***R_a,R***-69), el valor de reactividad fue del mismo orden aunque la enantioselectividad fue nula (Tabla, entrada 11).

Los complejos derivados de estructuras de imidazo[1,5-*b*]isoquinolinio (***R_a,R***-70) y (***S_a,R***-70), con dos grupos fenilo en posiciones 2,3 del anillo de naftaleno, resultaron ser los más activos para este tipo de sistemas, de forma que se observaron reactividades de buenas a moderadas en tiempos de reacción muy cortos (24 horas) en comparación con los otros sistemas catalíticos. El isómero más reactivo, (***R_a,R***-70), condujo además al valor enantiomérico más alto observado hasta el momento (24%), y el isómero menos reactivo, (***S_a,R***-70), mostró una enantioselectividad nula (Tabla, entradas 12 y 13).

El objetivo de usar esta batería de catalizadores quirales en esta reacción ha sido desarrollar una versión enantioselectiva no descrita hasta el momento de la misma. Sin embargo, los valores de enantioselectividad obtenidos no han sido los esperados. Aún así, se demuestra con el uso del complejo catiónico que contiene el grupo adamantilo, sistema

catalítico aquiral, que los valores de reactividad obtenidos con estos sistemas derivados de CNHs son los mejores conocidos hasta el momento (Tabla 7, entrada 14).

En la actualidad la investigación continúa con el objetivo de optimizar estos resultados en dos aspectos concretos. Por un lado, una mejora de la reactividad de estos sistemas, que evite la formación de subproductos (dimerizaciones y polimerizaciones del alqueno, entre otras) que disminuyen los rendimientos del producto deseado. Para ello, resulta de interés un trabajo reciente de Corma y col.,¹⁸³ en el que se propone la formación de HSbF_6 en el medio de reacción como principal responsable de la baja selectividad del alqueno frente a la reacción de cicloadición [2+2]. Corma y col. sintetizan y aíslan el complejo dinuclear de Au **75** (Esquema 95) con fenilacetileno, que muestra mucha mejor selectividad y actividad catalítica que los monómeros de partida.



Esquema 95

Por otro lado, los resultados preliminares obtenidos nos anima a aumentar la familia de complejos de Au basados en estructuras de CNHs y comprobar su actividad en estas reacciones.

III.III. Conclusiones.

1. Se ha desarrollado y optimizado un procedimiento para la preparación de nuevas sales de imidazo[1,5-*a*]piridinas y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolinas con quiralidad axial. Esta nueva ruta sintética nos ha permitido obtener sales de azolio con amplia variabilidad estructural y buenos rendimientos globales a gran escala. Las sales se han

¹⁸³ Grrirane, A.; Garcia, H.; Corma, A.; Álvarez, E. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1647.

sintetizado de forma enantiopura tras resolución de productos sintéticos intermedios empleando HPLC semipreparativo con columnas quirales.

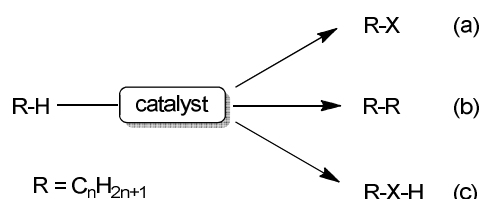
2. Se han preparado complejos de plata de estas estructuras, así como sus correspondientes complejos de oro (I) neutros y catiónicos. De esta forma, se ha llevado a cabo la caracterización y estudio estructural de estos nuevos complejos por difracción de Rayos X.

3. Se ha analizado el comportamiento de estos complejos como catalizadores en la primera cicloadición asimétrica [2+2] entre alquenos y alquinos, obteniéndose los correspondientes ciclobutenos ópticamente activos con buenos rendimientos y prometedoras enantioselectividades, hecho que muestra el potencial sintético de las estructuras diseñadas en esta Tesis Doctoral.

***Capítulo IV. Funcionalización enantioselectiva de alcanos:
Inserción de diazocompuestos mediante activación C-H
enantioselectiva***

IV.I. Introducción.

Durante los últimos años, en el mundo de la investigación se ha dedicado un gran esfuerzo al diseño y la síntesis de nuevos reactivos y catalizadores que puedan influir en la activación del enlace C-H, principalmente persiguiendo la posibilidad de conversión de alcanos baratos y abundantes en valiosos compuestos orgánicos funcionalizados. Así, la funcionalización de alcanos, hoy por hoy, está bastante lejos de considerarse un área de la química resuelta.¹⁸⁴ Existen varios métodos mediante los cuales un hidrocarburo puede convertirse en otras moléculas. De esta forma, para un sustrato del tipo R-H se puede mencionar: a) en primer lugar, la sustitución del átomo de H por otro grupo, como es el caso por ejemplo de la borilación de alcanos descubiertos por Hartwig, b) en segundo lugar, la formación de un doble enlace C=C con la correspondiente pérdida de dos átomos de H en procesos de deshidrogenación y por último, c) la funcionalización de enlaces C-H por la inserción de un fragmento X manteniéndose unido el átomo de hidrógeno, como es el caso de la activación electrofílica iniciada por Shul'pin a finales de los años 60 y la oxigenación de enlaces C-H (Esquema 96).

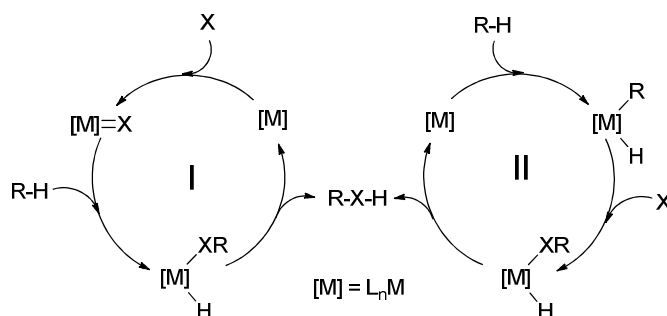


Esquema 96. Reacciones de funcionalización de alcanos.

Tanto la activación electrofílica como la borilación y deshidrogenación de alcanos requieren a menudo el uso de altas temperaturas y fuertes condiciones de

¹⁸⁴ a) Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. Eds *Activation and functionalization of C-H bonds*, ACS Symp. Ser. 885, Am. Chem. Soc., Washington DC, 2004. b) Dyker, G. Ed. *Handbook of C-H transformations*, vol. 1. Wiley-VCH, Weinheim 2005. c) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Activation and Catalytic Reactions of saturated hydrocarbons in the presence of metal complexes*. Kluwer, Dordrecht 2000.

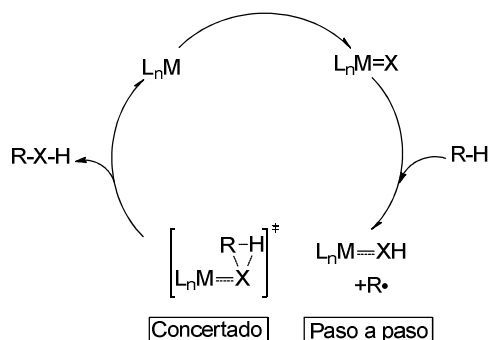
reacción. Atendiendo al mecanismo por el que transcurren estas transformaciones¹⁸⁵, se explica este hecho por la presencia de intermedios que involucran enlaces metal-carbono y/o metal-hidrógeno, especies lo suficientemente estables como para, desde un punto de vista termodinámico, impedir que avance el ciclo catalítico o, al menos, para que exista la necesidad de usar altas temperaturas o fuertes condiciones de reacción (Esquema 97).



Esquema 97. Posibles ciclos catalíticos con activación organometálica.

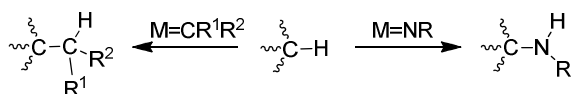
A diferencia de los casos anteriores, la oxigenación de alcanos tiene lugar bajo unas condiciones suaves de reacción. La diferencia radica en el mecanismo por el que transcurre dicha transformación. En este caso se propone la inexistencia de la interacción M-C-H de forma que se evita así la formación de intermedios organometálicos estables, hecho que favorece el cierre del ciclo catalítico. Más bien, la transformación estaría basada en la interacción del enlace C-H, que se comporta como un nucleófilo débil, con el intermedio insaturado $[M]=X$, de carácter electrofílico, la cual podría darse de forma concertada o paso a paso (Esquema 98). Así, esta estrategia, favorecida en principio en precursores catalíticos L_nM poco propensos a sufrir la adición oxidante del enlace C-H, podría aplicarse de forma general en inserciones de grupos X en enlaces C-H, pudiendo tratarse el grupo X de fragmentos oxo, así como de fragmentos carbenos o nitrenos.

¹⁸⁵ a) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391. b) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E.; *Nature* **2002**, *417*, 507. c) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.



Esquema 98. Ciclo catalítico sin activación organometálica.

La funcionalización de alcanos por medio de la inserción de fragmentos carbenos (CR^1R^2) o nitrenos (NR) constituye un gran reto en el área de la química organometálica. Se define “proceso de inserción” por el hecho de que los productos finales derivan de la escisión limpia del enlace C-H y la inserción del fragmento correspondiente (Esquema 99). Aunque esta metodología puede aplicarse en versiones tanto intra- como intermolecular y, a un amplio rango de enlaces C-H, en esta Tesis Doctoral nos fijaremos el estudio intermolecular de funcionalización de alcanos por inserción de fragmentos carbenos.



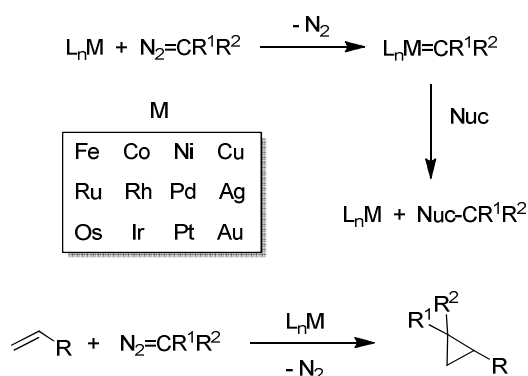
Esquema 99. Funcionalización C-H por inserción de carbeno o nitreno.

IV.II. Funcionalización de alcanos por inserción de carbenos.

IV.II.1. Aspectos fundamentales.

Esta metodología está basada en la transferencia de una unidad carbeno desde la especie insaturada $\text{L}_n\text{M}=\text{CR}^1\text{R}^2$ hasta el nucleófilo (R-H). Por lo tanto, lo primero que hay que considerar es la formación de dicho intermedio insaturado. La respuesta se encuentra en la conocida capacidad de los complejos basados en metales de transición para la

descomposición de diazocompuestos y como consecuencia, la generación de dichos intermedios metalocarbénicos.¹⁸⁶ Todos los metales del grupo 8 al grupo 11 reaccionan con los diazocompuestos de esta forma (Esquema 100),¹⁸⁷ siendo el metalocarbeno en alguno de los casos detectado o incluso aislado. La presencia de especies nucleófilas en el medio de reacción (R-H) hacen posible la interacción con los metalocarbenos electrófilos teniendo lugar la formación de los productos deseados así como la liberación del catalizador que vuelve a iniciar el ciclo catalítico. Así, se ha demostrado que el grupo de 12 metales presentes en el esquema 101 es capaz de reaccionar con diazocompuestos y transferir el fragmento carbeno a olefinas en la reacción de ciclopropanación de olefinas.



Esquema 100. Descomposición del diazocompuesto y transferencia de carbeno catalizada por metal (arriba) y ciclopropanación de la olefina (abajo).

Para el caso de los metales Fe, Ru, Os, Co, Rh y Cu, la reacción directa de complejos metálicos con diazocompuestos ha generado intermedios de tipo

¹⁸⁶ Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, John Wiley & Sons, New York 1998.

¹⁸⁷ a) Catalizadores basados basados en Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ni, Pd, Pt y Cu: Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, John Wiley & Sons, New York 1998. b) Catalizadores basados en Ir: Kubo, T.; Sakagushi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 625. c) Catalizadores basados en Ag: Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528. d) Catalizadores basados en oro: 1) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew.Chem. Ed. Int.* **2005**, *44*, 5284. 2) Fructos, M. R.; Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237.

metalocarbeno que han sido detectados y en algunos casos caracterizados estructuralmente. Los metalocarbénos derivados del grupo 8 así como los derivados de Rh han sido estudiados empleando ligandos de tipo porfirina. Kodadek primero demostró¹⁸⁸ la coordinación del diazocompuesto y luego la extrusión del nitrógeno para dar el intermedio Rh-carbeno (Figura 62, (a)). Los metalocarbénos de Fe, Ru y Os han sido estudiados por los grupos de Collman,¹⁸⁹ Woo,¹⁹⁰ Che¹⁹¹ y Simmoneaux¹⁹² (Figura 62, (b)). Independientemente, Nishiyama (Figura 62, (c))¹⁹³ y Bianchini (Figura 62, (d))¹⁹⁴ han descrito especies carbénicas de Ru y Os empleando ligandos pybox y trifosfina, respectivamente. Mezzetti ha empleado un ligando PNNP en una especie carbénica de Ru (Figura 62, (e))¹⁹⁵ que está involucrada en la reacción de aziridinación de iminas. Recientemente, Zhang y col. han descrito un intermedio carbénico radicalario de Co (Figura 62, (f)).¹⁹⁶

El cobre también ha proporcionado algunos ejemplos de esta clase de intermedios catalíticos. Hoffman primero describió¹⁹⁷ la formación en disolución de dichas especies al reaccionar un complejo de cobre(I) que contenía un ligando de tipo iminofosfanamida

¹⁸⁸ a) Maxwell, J. L.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodadek, T. *Science* **1992**, *256*, 1544. b) Bartley, D. W.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1656. c) Maxwell, J. L.; O'Malley, S.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodadek, T. *Organometallics* **1992**, *11*, 645.

¹⁸⁹ Collman, J. P.; Rose, E.; Venburg, G. D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 934.

¹⁹⁰ a) Woo, L. K.; Smith, D. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 2344. b) Smith, D. A.; Reynolds, D. N.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2511. c) Djukic, J.-P.; Smith, D. A.; Young, V. G.; Woo, L. K. *Organometallics* **1994**, *13*, 2020.

¹⁹¹ a) Li, Y.; Huang, J.-S.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4843. b) Che, C.-M.; Huang, J.-S.; Lee, F.-W.; Li, Y.; Lai, T.-S.; Kwong, H.-L.; Teng, P.-F.; Lee, W.-S.; Lo, W.-C.; Peng, S.-M.; Zhou, Z.-Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4119. c) Deng, Q.-H.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Chui, S. S.-Y.; Zhu, N.; Li, G.-H.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10707.

¹⁹² Galardon, E.; Le Maux, P.; Toupet, L.; Simonneaux, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 565.

¹⁹³ Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303.

¹⁹⁴ Lee, H.-M.; Bianchini, C.; Jia, G.; Barbaro, P. *Organometallics* **1999**, *18*, 1961.

¹⁹⁵ Ranocchiarri, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 3611.

¹⁹⁶ Lu, H.; Dzik, W. I.; Xu, X.; Wojtas, L.; de Bruin, B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8518.

¹⁹⁷ a) Straub, B. F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1288. b) Hofmann, P.; Shishkov, I. V.; Rominger, F. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11755. c) Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 1049.

con $\text{PhC}(\text{N}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ (Figura 63, (a)). Más tarde, Warren¹⁹⁸ empleó la misma estrategia a partir del complejo $[\text{Cu}^{\text{I}}(\beta\text{-dicetiminato})(\text{etileno})]$ y difenildiazometano para obtener los complejos carbénicos mono- y dinucleares de cobre (Figura 63, (b)). Usando el mismo diazocompuesto se obtuvo el complejo carbénico de cobre(I) con el ligando bisfosfinoborato en el grupo de Peters (Figura 63, (c)).¹⁹⁹

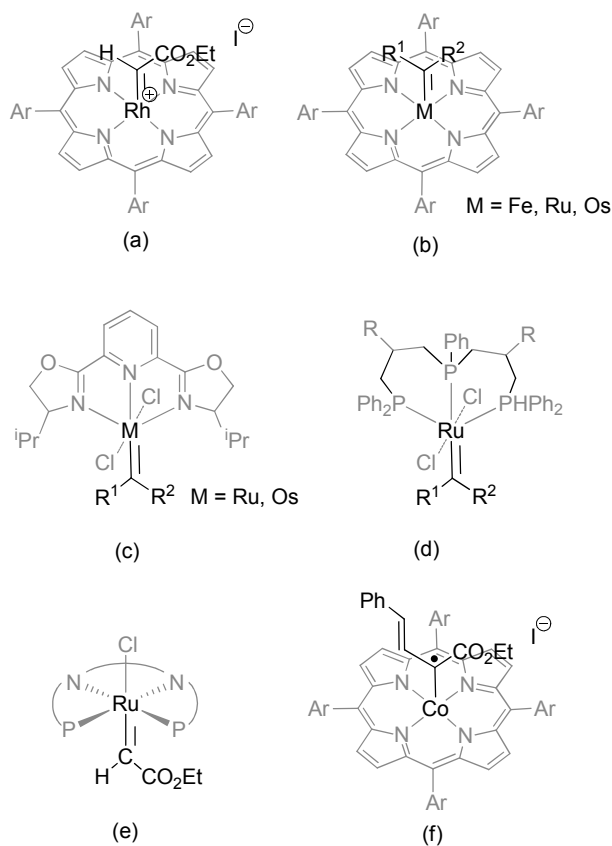


Figura 62. Intermedios metalocarbénicos de los grupos 8 y 9 formados por reacción directa con diazocompuestos.

¹⁹⁸ Dai, X. L.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10085.

¹⁹⁹ Mankad, N. P.; Peters, J. C. *Chem. Comm.* **2009**, 1061.

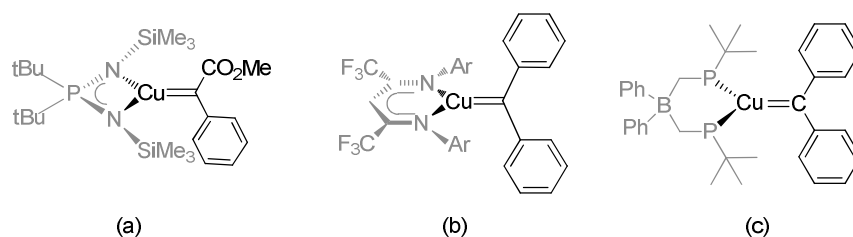


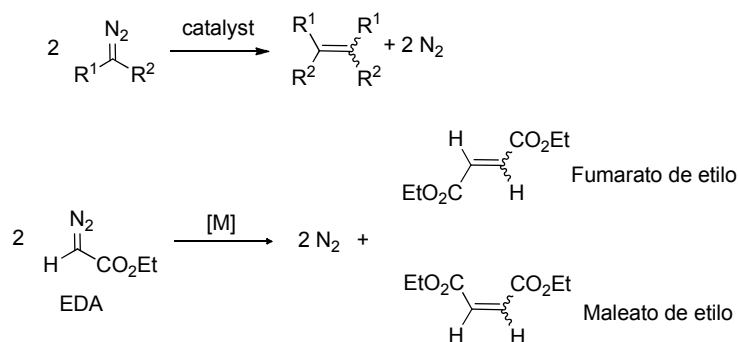
Figura 63. Intermedios metalocarbénos de cobre formados por reacción directa con diazocompuestos.

Siendo conocido que la reacción directa de complejos metálicos con diazocompuestos genera intermedios de tipo metalocarbénico, se propone la coordinación del diazocompuesto al centro metálico seguido de la pérdida de nitrógeno y por consiguiente la formación del carbénico. Para favorecer esta coordinación el centro metálico debe mostrar un cierto carácter electrofílico como consecuencia de la existencia de ligandos atrayentes de electrones en la esfera de coordinación del metal (EWG).²⁰⁰ Este hecho también afecta a la reactividad del metalocarbénico de forma que cuanto más electrofílico sea el intermedio $L_nM=CR^1R^2$ mayor será su afinidad por el nucleófilo (R-H).

Sin embargo, la funcionalización de sustratos orgánicos usando esta metodología generalmente compite con reacciones colaterales como son la descomposición catalítica del diazocompuesto o la correspondiente formación de olefinas derivadas del acoplamiento entre dos moléculas del diazocompuesto. Así, por ejemplo, el EDA se descompone con gran facilidad en presencia de catalizadores basados en metales de transición ya mencionados para dar una mezcla de fumarato y maleato de dietilo (Esquema 101). Estas reacciones colaterales deben minimizarse para aumentar los rendimientos de los productos deseados; en este caso, los derivados de la inserción en los enlaces C-H de los alcanos. Una adición lenta del diazocompuesto al medio de reacción,

²⁰⁰ a) Davies, H. M. L.; Dick, A. R. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 303. b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704. c) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3379. d) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5559. e) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861.

lo que proporciona una baja concentración del mismo en todo momento, favorece la reacción de funcionalización. Por lo tanto, el objetivo principal que se persigue es contar con catalizadores que permitan aplicar esta metodología a los enlaces C-H de alcanos simples, de forma que presenten una alta quimioselectividad, entendida como una alta proporción de producto deseado sobre aquellos productos derivados de la reacción de dimerización del diazocompuesto correspondiente.



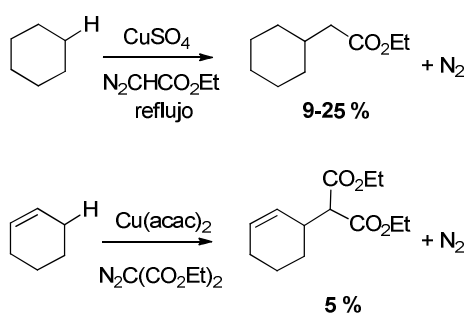
Esquema 101. Reacción de acoplamiento del diazocompuesto.

IV.II.2. Primeros ejemplos de funcionalización de alcanos.

En el año 1974, Scott y col. describieron el primer ejemplo de funcionalización de enlaces C-H usando ciclohexano como sustrato y sulfato de cobre como catalizador (Esquema 102).²⁰¹ Aunque los resultados fueron bastante moderados, éste fue el punto de partida en la funcionalización de enlaces C-H no activados por esta metodología. Seguidamente, en 1976 apareció el segundo ejemplo cuando Wulfman²⁰² funcionalizó el enlace alílico C-H del ciclohexeno en presencia de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (Esquema 103).

²⁰¹ Scott, L.T.; DeCicco, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322.

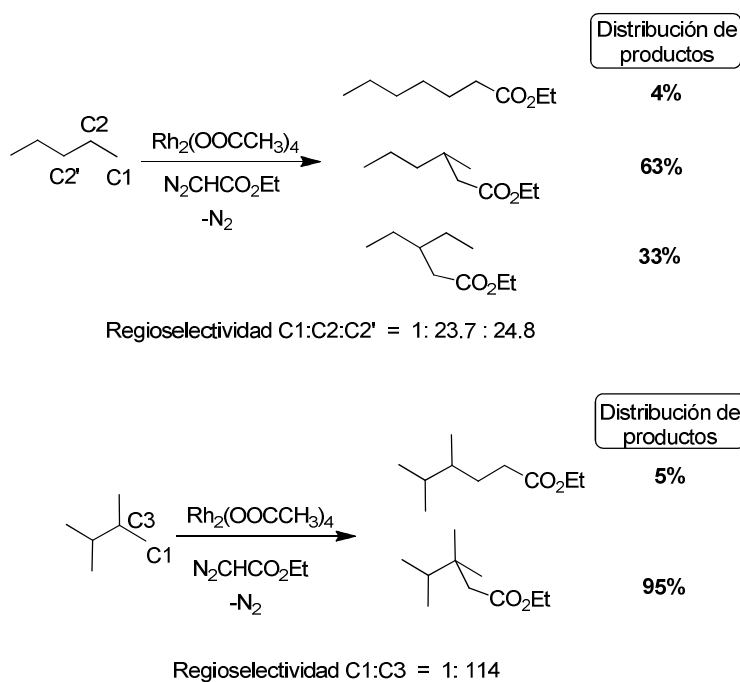
²⁰² Wulfman, D. S.; McDaniel, R. S.; Peace, B. W. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1241.



Esquema 102. Primeros ejemplos de funcionalización con catalizadores de Cu.

A pesar del interés en el desarrollo de métodos catalíticos para la funcionalización de hidrocarburos, debido a la gran disponibilidad de los mismos, es un hecho sorprendente que no fuera hasta el año 1981 cuando Noels²⁰³ y col. descubriesen que el tetraacetato de dirodio $Rh_2(OAc)_4$ y otros complejos derivados del tipo $Rh_2(L)_4$ fueran capaces de catalizar esta transformación de manera notable. En la reacción del ciclohexano con diazoacetato de etilo (N_2CHCO_2Et , EDA) a temperatura ambiente y en presencia de $Rh_2(OOCCF_3)_4$, el 75% del diazocompuesto se insertó en el cicloalcano y el 25% restante reaccionó colateralmente para dar una mezcla de maleato y fumarato de etilo. Una característica de este sistema es la alta relación sustrato:diazocompuesto empleada (200:3) y una lenta incorporación del diazocompuesto al medio de reacción donde se encuentran el sustrato y el catalizador. Estos mismos autores estudiaron la funcionalización de alcanos lineales, así para el caso del pentano se observaron tres posibles productos resultantes de la inserción de la unidad carbeno en diferentes posiciones primarias y secundarias de la cadena lineal. Análogamente, el uso de 2,3-dimetilbutano como reactivo proporcionó dos posibles productos, uno resultante de la inserción del carbeno en un enlace C-H primario y el otro resultante de la inserción en un enlace C-H terciario. Así, nos enfrentamos a un proceso muy complejo en el cual además de perseguirse una alta quimioselectividad resulta necesario el control de la regioselectividad del sistema.

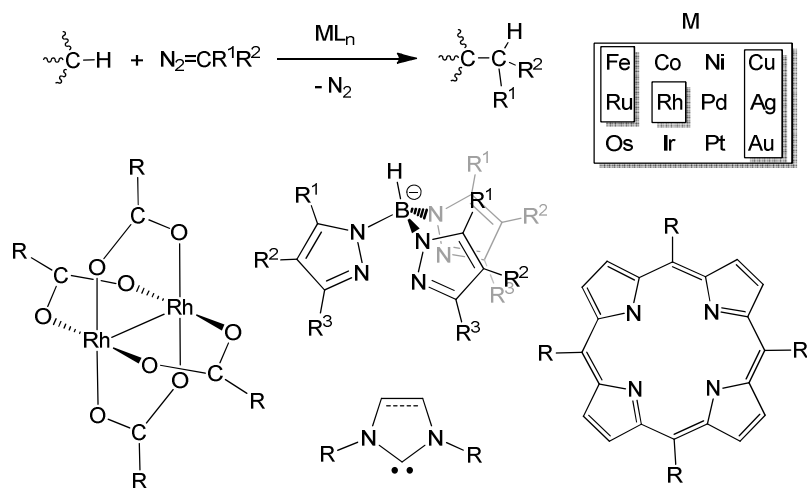
²⁰³ a) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Huber, A.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 688. b) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A.; Teyssié, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 93, 945. c) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Teyssié, P.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1984**, 49, L13. d) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1989**, 57, 149.



Esquema 103. Descubrimiento de Noels en la funcionalización de alcanos lineales.

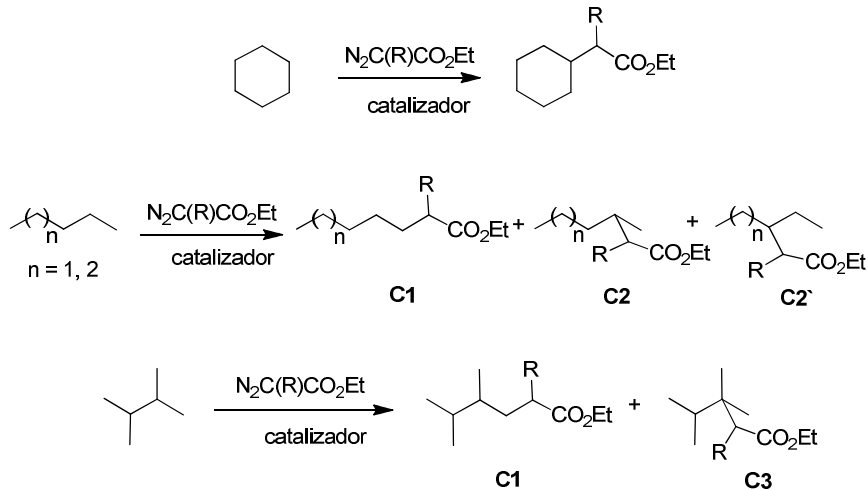
IV.II.3. Desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

Tras el descubrimiento anterior, un gran número de grupos de investigación se han centrado en el estudio de nuevos sistemas catalíticos capaces de funcionalizar enlaces C-H mediante la inserción de fragmentos carbeno. Aunque es conocido que todos los metales de los grupos 8-11 son capaces de transferir fragmentos carbeno desde diazocompuestos, sólo rodio, cobre, plata, oro, hierro y rutenio son capaces de catalizar la transformación de alquenos mediante esta metodología. Los ligandos empleados comúnmente en catalizadores de rodio son ligandos bidentados aniónicos de tipo acetatos o derivados de porfirina, siendo estos últimos también usados para complejos de hierro y rutenio. La mayoría de los estudios realizados con complejos de metales del grupo 11 contienen ligandos del tipo trispirazolilborato aunque también se han empleado en algunos casos ligandos del tipo carbeno o derivados de polipiridinas (Esquema 104).



Esquema 104. Metales y ligandos comúnmente empleados en la funcionalización de enlaces C-H de alcanos.

Con objeto de evaluar la actividad catalítica de estos sistemas se discutirán a continuación tres reacciones modelo de funcionalización de alcanos donde los sustratos son el ciclohexano (modelo cíclico), el n-pentano o n-hexano (modelo lineal) y el 2,3-dimetilbutano (modelo ramificado). En la mayoría de los casos la fuente carbénica es el EDA aunque también se emplean otros diazocompuestos (Esquema 105).



Esquema 105. Evaluación de la actividad catalítica.

Para la reacción del ciclohexano con diferentes diazocompuestos se observa en la mayoría de los casos un alto grado de conversión (Tabla 8). Hacer una comparación directa de estos valores no tiene mucho sentido ya que las condiciones de reacción para todos los casos no han sido las mismas. Sin embargo, asumiendo unas condiciones “óptimas” en las que la relación sustrato:diazocompuesto sea elevada y la concentración del diazocompuesto en el medio de reacción sea la mínima, se presupone que los resultados de conversión más bajos podrían mejorarse. Es destacable que complejos de plata que contienen ligandos del tipo trispirazoliborato o trisindadozilborato sean capaces de catalizar cuantitativamente esta reacción (Tabla 8, entradas 7 y 9).

Tabla 8. Funcionalización catalítica de ciclohexano con diazocompuestos.

Entrada	Catalizador	Diazocompuesto	Conversión ^a
1 ²⁰¹	CuSO ₄	N ₂ C(H)CO ₂ Et	24
2 ^{203a,b}	Rh ₂ (OOC CF ₃) ₄	N ₂ C(H)CO ₂ Et	75
3 ²⁰⁴	RhTPPI	N ₂ C(H)CO ₂ Et	71
4 ²⁰⁵	Rh ₂ (S-DOSP) ₄	N ₂ C(Ar)CO ₂ Et	80
5 ²⁰⁶	Tp ^{Ms} Cu(thf)	N ₂ C(H)CO ₂ Et	54
6 ²⁰⁷	Tp ^{Br³} Cu(NCMe)	N ₂ C(H)CO ₂ Et	90
7 ²⁰⁸	Tp ^{(CF₃)₂} Ag(thf)	N ₂ C(H)CO ₂ Et	99
8 ^{187d}	[IPrAu(NCMe)]BAr' ₄	N ₂ C(H)CO ₂ Et	84
9 ²⁰⁹	Tp ^{F²¹} Ag(OCMe ₂)	N ₂ C(H)CO ₂ Et	97
10 ²¹⁰	(TPN)Cu(THF)BAr' ₄	N ₂ C(H)CO ₂ Et	85
11 ²¹¹	Tp ^{(CF₃)₂} Ag(thf)	N ₂ C(Ph)CO ₂ Et	77

²⁰⁴ Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4321.

²⁰⁵ a) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3063. b) Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9075. c) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 47.

²⁰⁶ Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 896.

²⁰⁷ a) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1446. b) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, 22, 4145.

²⁰⁸ Rangan, K.; Fianchini, M.; Singh, S.; Dias, H. V. R. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 4347.

²⁰⁹ Despagnet-Ayoub, E.; Jacob, K.; Vendier, L.; Etienne, M.; Álvarez, E.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, 27, 4779.

²¹⁰ Pérez, J.; Morales, D.; García Escudero, L. A.; Martínez-García, H.; Miguel, D.; Bernad, P. *Dalton Trans.* **2009**, 375.

12 ²¹²	Fe(TTP)Cl	N ₂ C(Ar)CO ₂ Et	78
13 ²¹³	Rh(tppp)(Me)(MeOH)	N ₂ C(Ar)CO ₂ Et	80

^aMedido como porcentaje de producto funcionalizado. El resto del diazocompuesto hasta el 100% se transforma en productos de dimerización del carbeno R¹R²C=CR¹R².

En la tabla 9 se muestran los resultados obtenidos para la reacción de alcanos lineales (pentano o hexano) con EDA en presencia de diferentes sistemas catalíticos. Los primeros ejemplos (Tabla 9, entradas 1 y 2) demuestran la importancia de la presencia de ligandos atractores de electrones en la esfera de coordinación del metal, siendo necesario el uso de la versión fluorinada del ligando acetato para que el valor de conversión mejore notablemente (Tabla 9, entrada 5). La regioselectividad observada para estos sistemas catalíticos es muy diferente en cada caso. Los complejos de cobre muestran una reactividad casi exclusiva hacia posiciones secundarias de funcionalización (Tabla 9, entradas 6, 9, 11 y 13), mientras que complejos de plata como Tp^{F21}Ag(OCMe₂) ofrecen una mayor regioselectividad hacia las posiciones primarias (Tabla 9, entrada 12). Es lógico pensar que el impedimento estérico favorece la funcionalización de posiciones primarias. Así, para el sistema catalítico que emplea un complejo de rodio con un ligando muy voluminoso de tipo porfirina (Figura 64), la regioselectividad observada para funcionalización de posiciones primarias con respecto a posiciones secundarias es de relación 9.8:1 (Tabla 9, entrada 14).

²¹¹ Lovely, C. J.; Flores, J. A.; Meng, X.; Dias, H. V. R. *Synlett* **2009**, 129.

²¹² Mbuvi, H. M.; Woo, L. K. *Organometallics* **2008**, 27, 637.

²¹³ Thu, H.-Y.; Tong, G. S.-M.; Huang, J.-S.; Chan, S. L.-F.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9747.

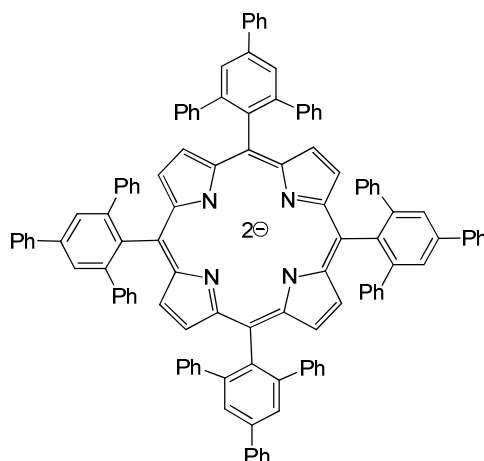


Figura 64. Ligando meso-tetrakis(2,4,6-trifenil)porfirinato (tppp).

Tabla 9. Funcionalización catalítica de pentano/hexano con diazocompuestos.

Entrada	Catalizador	n ^a	Conversión ^b	C1 ^c	C2 ^c	C2' ^c
1 ^{203b}	Rh ₂ (OOCF ₃) ₄	1	n.r. ^d	1.0	14.1	11.6
2 ^{203b}	Rh ₂ (OOCTC) ₄	1	n.r. ^d	1.0	3.1	0.9
3 ²⁰⁴	RhTPPI	2	86	1.0	13.4	4.0
4 ²⁰⁴	RhTMPI	2	36	1.0	3.7	0.8
5 ²¹⁴	Rh ₂ (OOCR _F) ₄ ^e	2	92	1.0	14.4	6.9
6 ²⁰⁷	Tp ^{Br3} Cu(NCMe)	2	60	n.d.	3.0	1.0
7 ^{187c}	Tp ^{Br3} Ag(thf)	2	98	1.0	3.7	1.4
8 ^{187c}	Tp ^{(CF3)2} Ag(thf)	1	81	1.0	1.7	0.9
9 ^{187a}	[IPrCu(NCMe)]BF ₄	1	75	n.d.	3.5	1.0
10 ^{187d}	[IPrAu(NCMe)]BAr' ₄	1	82	1.0	2.9	1.8
11 ²⁰⁹	Tp ^{F21} Cu(OCMe ₂)	1	47	1.0	18.5	7.0
12 ²⁰⁹	Tp ^{F21} Ag(OCMe ₂)	1	86	2.3	4.6	1.0
13 ²¹⁰	(TPN)Cu(THF)BAr ₄	2	62	n.d.	1.0	1.0
14 ²¹³	Rh(tppp)(Me)(MeOH)	2	66	3.5	1.21 ^f	

^a Pentano (n=1), hexano (n=2), ^b Medido como porcentaje de producto funcionalizado. El resto del diazocompuesto hasta el 100% se transforma en productos de dimerización del carbeno R¹R²C=CR¹R², ^c Los valores de selectividad están normalizados con respecto al número de hidrógenos en cada caso, ^d No descrito, ^e R_F = cadena fluorada, ^f Regioselectividad total hacia posiciones secundarias.

²¹⁴ Endres, A.; Maas, G. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643, 174.

Los efectos del sustituyente R que tienen que ver tanto con la electrofilia del centro metálico como con el volumen estérico del sistema catalítico vuelven a ponerse de manifiesto para la reacción del 2,3-dimetilbutano con diferentes diazocompuestos cuando se emplea como catalizador el complejo dinuclear $\text{Rh}_2(\text{OOCR})_4$ (Tabla 10, entradas 1-3). El complejo de cobre $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ es capaz de catalizar exclusivamente la funcionalización de la posición terciaria del sustrato cuando se emplea EDA como diazocompuesto (Tabla 10, entrada 5). Por otro lado, el complejo de plata $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{Ag}(\text{thf})$ también funcionaliza esta posición terciaria (Tabla 10, entradas 7 y 13). Sin embargo, una notable selectividad hacia la posición primaria se observa cuando se emplean catalizadores de oro como $[\text{IPrAu}(\text{NCMe})]\text{BAR}'_4$ (Tabla 10, entrada 9).

Tabla 10. Funcionalización catalítica de 2,3-dimetilbutano con diazocompuestos.

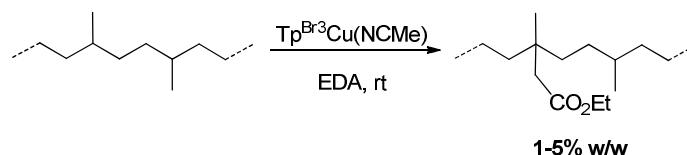
Entrada	Catalizador	Diazocompuesto	Conversión ^a	C1 ^b	C3 ^b
1 ^{203b}	$\text{Rh}_2(\text{OOCCH}_3)_4$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	n.r. ^c	1.0	114
2 ^{203b}	$\text{Rh}_2(\text{OOCF}_3)_4$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	n.r. ^c	1.0	44
3 ^{203b}	$\text{Rh}_2(\text{OOCTC})_4^d$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	n.r. ^c	1.0	12
4 ²⁰⁵	$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$	$\text{N}_2\text{C}(\text{Ar})\text{CO}_2\text{Et}$	27	n.d.	1.0
5 ²⁰⁷	$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	56	n.d.	1.0
6 ^{187c}	$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}(\text{thf})$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	98	1.0	3.7
7 ^{187c}	$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{Ag}(\text{thf})$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	85	1.0	1.5
8 ^{187a}	$[\text{IPrCu}(\text{NCMe})]\text{BF}_4$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	65	1.0	40
9 ^{187d}	$[\text{IPrAu}(\text{NCMe})]\text{BAR}'_4$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	95	1.0	0.9
10 ²⁰⁹	$\text{Tp}^{\text{F}^{21}}\text{Cu}(\text{OCMe}_2)$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	16	1.0	94
11 ²⁰⁹	$\text{Tp}^{\text{F}^{21}}\text{Ag}(\text{OCMe}_2)$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	96	1.0	2.0
12 ²¹⁰	$(\text{TPN})\text{Cu}(\text{THF})\text{BAR}_4$	$\text{N}_2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}$	69	n.d.	1.0
13 ²¹¹	$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{Ag}(\text{thf})$	$\text{N}_2\text{C}(\text{Ph})\text{CO}_2\text{Et}$	66	n.d.	1.0

^aMedido como porcentaje de producto funcionalizado. El resto del diazocompuesto hasta el 100% se transforma en productos de dimerización del carbeno $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^1\text{R}^2$,

^b Los valores de selectividad están normalizados con respecto al número de hidrógenos en cada caso, ^c No descrito, ^d OOCTC = octanoato.

Esta metodología se ha empleado para la inserción de grupos ésteres polares en cadenas de poliolefinas. Esta transformación es muy interesante desde el punto de vista sintético para la industria de los polímeros ya que la síntesis directa de este tipo de moléculas a partir de monómeros polares no es nada sencilla. Así, polímeros que

contienen unidades de polietileno y polipropileno pueden ser funcionalizados cuando se tratan con EDA en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (Esquema 106). El hecho de que estos nuevos materiales mostraran propiedades similares a los polímeros de partida demostraba que la reacción había tenido lugar sin escisión de la cadena manteniéndose por lo tanto la estructura polimérica.



Esquema 106. Funcionalización de olefinas.

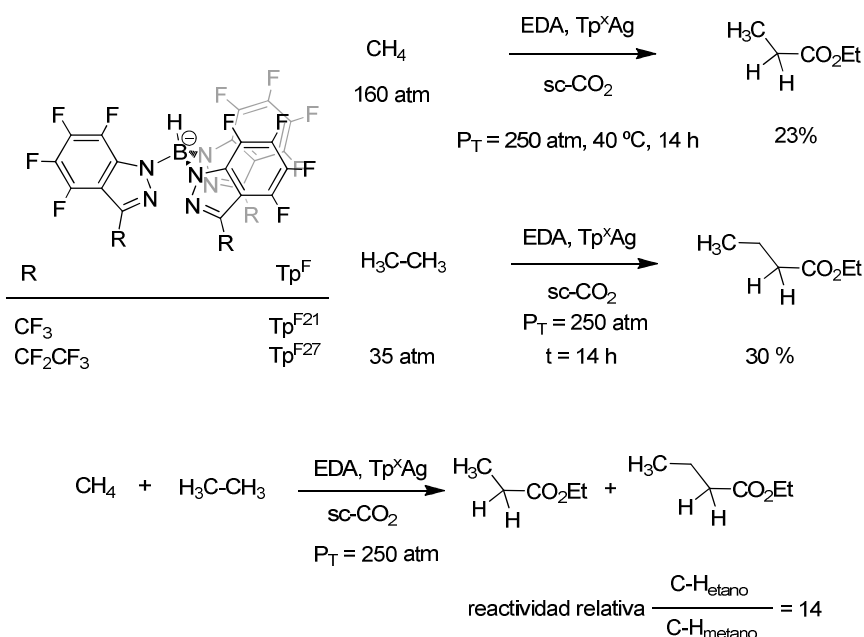
IV.II.4. Funcionalización de metano.

A lo largo de esta revisión se ha mostrado la capacidad de algunos metales de transición para llevar a cabo la funcionalización de enlaces C-H de alcanos sencillos o incluso de poliolefinas mediante la inserción de fragmentos carbeno. El caso más extremo en cuanto a poca reactividad se refiere es el del metano. La funcionalización de este sustrato requiere el empleo de un fluido supercrítico como disolvente (scCO_2). El uso de disolventes que contengan enlaces C-H así como enlaces C-X²¹⁵ (disolventes halogenados) no resultaría útil debido a la propensión de estos enlaces a sufrir la propia reacción de funcionalización.

Cuando se hace reaccionar metano con EDA a 40 °C en scCO_2 y se emplea un catalizador de plata que contiene un ligando totalmente fluorado del tipo trisindazolilborato, se obtiene en un 23% con respecto a la cantidad inicial del diazocompuesto el propionato de etilo. La cantidad restante de EDA da lugar a una mezcla de fumarato y maleato de etilo (Esquema 107).²¹⁶

²¹⁵ Alonso, M. E.; García, M. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 69.

²¹⁶ Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W.-S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835.



Esquema 107. Funcionalización de metano y etano por inserción de carbeneo.

De la misma forma, el butirato de etilo se obtiene en un 30% con respecto al EDA de partida usando como sustrato el etano. En un experimento en el que compiten el metano y el etano como sustratos de la reacción, se observa que la reactividad de los enlaces C-H del etano es 14 veces mayor que la del metano.

IV.II.5. Versión asimétrica.

En algunos casos, la inserción de un grupo carbeneo en un enlace C-H de un hidrocarburo genera la formación de uno o más centros estereogénicos. Por lo tanto, el uso de catalizadores quirales podría inducir cierta enantioselectividad en el proceso de forma que los productos finales funcionalizados presentaran determinada riqueza enantiomérica. Hasta la fecha, sólo se han descrito dos sistemas catalíticos, ambos basados en rodio, capaces de catalizar la reacción de funcionalización de forma enantioselectiva (Figura 65).

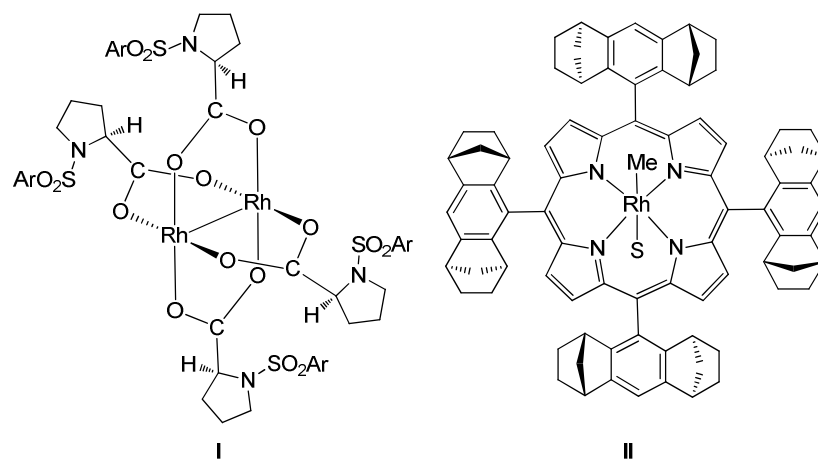
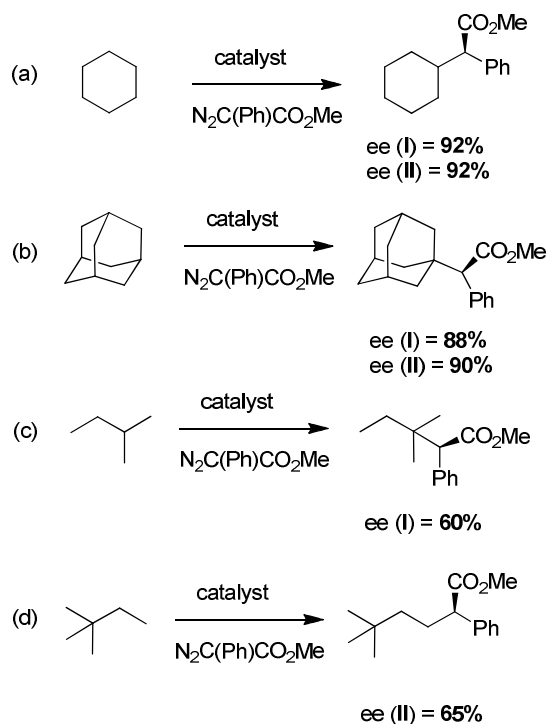


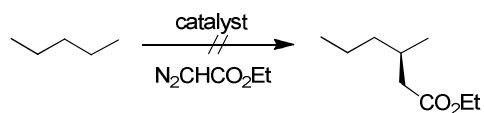
Figura 65. Catalizadores de Rh para la funcionalización enantioselectiva de alcanos.

A finales de los años 90, Davies²⁰⁵ y col. describieron el primer ejemplo de funcionalización asimétrica de hidrocarburos empleando el complejo metálico $Rh_2(S-DOSP)_4$ (**I**, Figura 65) y una serie de arildiazoacetatos de metilo como diazocompuestos. Los valores de excesos enantioméricos fueron de buenos a moderados, hasta el punto de obtenerse un 90% para sustratos como el ciclohexano (C-H secundarios) y el adamantano (C-H terciarios) mientras que sólo un 60% para el 2-metilbutano (Esquema 113). Diez años más tarde, un complejo de rodio con un ligando de tipo porfirina²¹³ (**II**, Figura 65) mostró una enantioselectividad similar para el 2,2-dimetilbutano, así como buena regioselectividad hacia la posición primaria lo que permitió la formación del centro estereogénico (Esquema 108).



Esquema 108. Funcionalización enantioselectiva de hidrocarburos.

Sin embargo, a pesar de que el EDA es el diazocompuesto más empleado, no se conoce aún ningún ejemplo de inducción asimétrica en el que participe. La preferencia por la funcionalización de posiciones secundarias en alcanos lineales, observada en muchos casos, permitiría la formación de centros estereogénicos (Esquema 109).

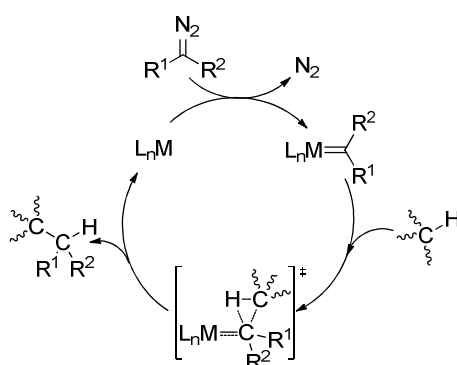


Esquema 109. Funcionalización enantioselectiva de ciclohexano con EDA.

IV.II.6. Consideraciones mecanísticas.

La interacción directa del diazocompuesto con el complejo metálico, de naturaleza electrofílica, genera el intermedio metalocarbeno que reacciona con el enlace

C-H mediante un proceso concertado (Esquema 110).¹⁸⁶ Este mecanismo se propone en base a datos experimentales obtenidos con catalizadores basados en carboxilatos de rodio. Asimismo, se demuestra que el paso limitante de la velocidad es la extrusión del nitrógeno con la consecuente formación del metalocarbeno.²¹⁵ Además, también se ha demostrado que la tendencia en cuanto a reactividad de los enlaces C-H es terciaria>secundaria>>primaria.²¹⁷ Un hecho que apoya la naturaleza del proceso concertado es que con el uso de un sustrato apropiado la inserción del fragmento carbeno tiene lugar con retención de la configuración.²¹⁸



Esquema 110. Mecanismo propuesto para la funcionalización de enlaces C-H por inserción de carbeno.

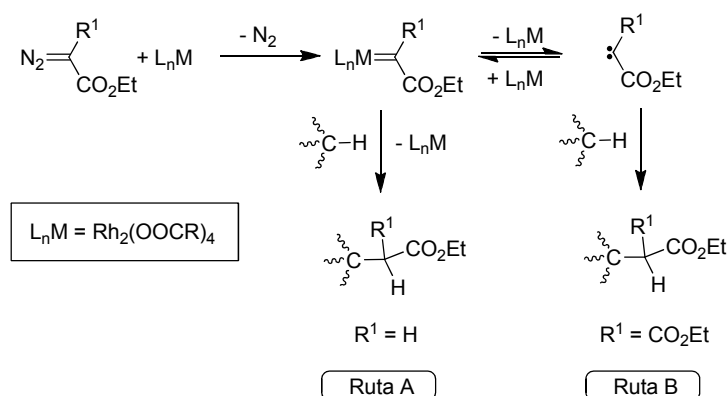
Noels llevó a cabo un experimento con tetraacetatos de rodio en el que dependiendo de la naturaleza del diazocompuesto empleado, la reacción de funcionalización tendría lugar a partir la especie metalocarbénica o del propio carbeno libre (Esquema 111).²¹⁹ El complejo metálico es capaz de descomponer el diazocompuesto generando el metalocarbeno que a su vez está en equilibrio con el carbeno disociado. Mientras que la reacción con EDA tiene lugar mediante la ruta A, cuando el diazocompuesto usado es el diazomalonato de etilo la ruta B es la que hace

²¹⁷ a) Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Wolthuis, W. N. E.; See, M. M.; Boone, W. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958. b) Tauber, D. F.; Rucle Jr, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7686.

²¹⁸ Tauber, D. F.; Petty, E. H.; Raman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 196.

²¹⁹ Demonceau, A.; Noels, A. F.; Costa, J. L.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 21.

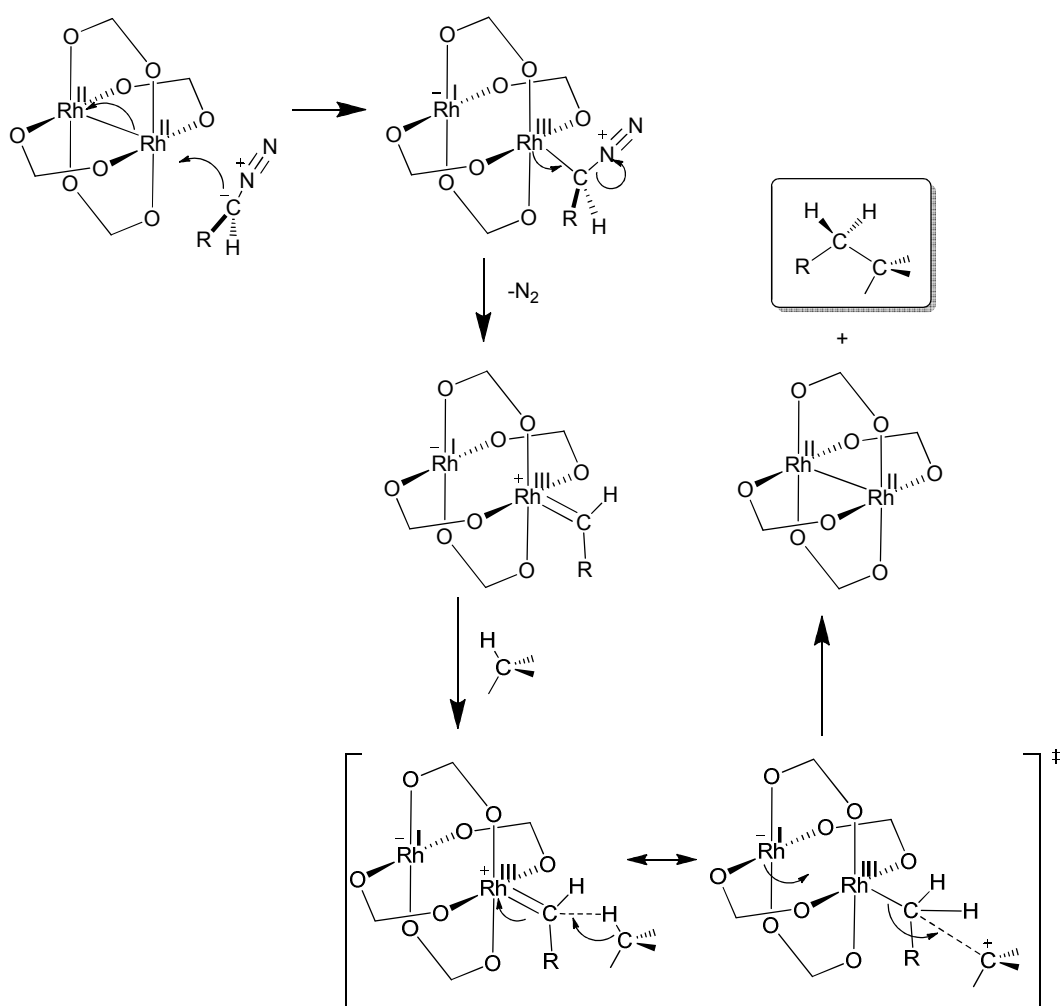
posible la funcionalización. Éste es el único ejemplo conocido en el que se propone la participación de carbenos libres en reacciones de funcionalización de enlaces C-H.



Esquema 111. Transferencia de fragmento carbeno al enlace C-H desde el centro metálico (ruta A) o vía carbeno libre (ruta B).

Estudios teóricos que apoyan datos experimentales²²⁰ proponen que el primer paso en el mecanismo de la reacción es el ataque del diazocompuesto a uno de los átomos de rodio. De esta forma, se induce la ruptura del enlace Rh(II)-Rh(II) que da lugar a los centros metálicos de Rh(I) y Rh(III), continuando la reacción a través de este último. La pérdida de nitrógeno da lugar a la formación del metalocarbeno y la interacción del mismo con el enlace C-H lleva a un estado de transición en el que se produce la ruptura del enlace Rh-C (Esquema 112). Sin embargo, este mecanismo no parece válido para el caso de la ciclopropanación de olefinas en el que se propone que el enlace Rh-C involucrado en el estado de transición no sufre ruptura. Por ello, el proceso de funcionalización de enlaces C-H es concertado pero asincrónico (en el estado de transición existen dos estructuras resonantes) y debido a la baja nucleofilia del sustrato, tanto la labilidad del enlace metal-carbono como el grado de electrofilia del carbono carbénico juegan un papel muy importante en este mecanismo de reacción.

²²⁰ Nakamura, E.; Yoshiaki, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.

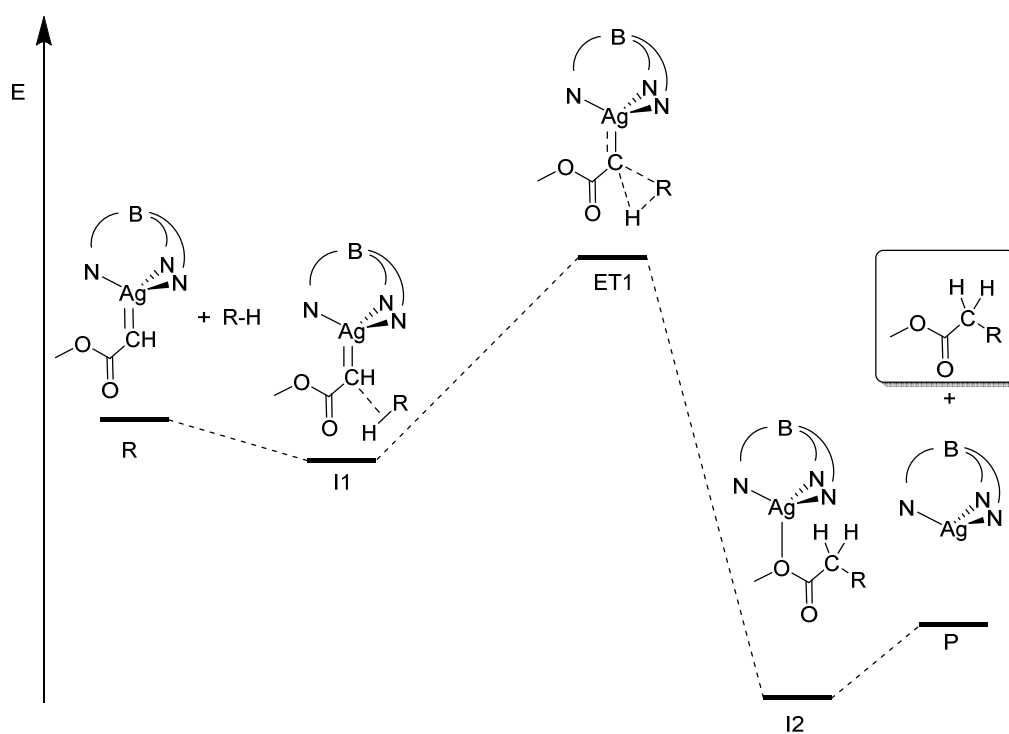


Esquema 112. Mecanismo propuesto por cálculos teóricos para la funcionalización de enlaces C-H con catalizadores de rodio.

Según el mecanismo propuesto por cálculos teóricos²²¹ para la funcionalización de enlaces C-H con catalizadores que emplean metales del grupo 11 con ligandos de tipo trispirazoliborato, el metalocarbeno interacciona con el enlace C-H para dar el intermedio **II** que evoluciona hasta el estado de transición **ET1** (Esquema 113). En este

²²¹ a) Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Urbano, J.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, 25, 5292. b) Braga, A. A. C.; Caballero, A.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Maseras, F. *Chemcatchem* **2011**, 3, 1646.

estado de transición tiene lugar tanto la ruptura de los enlaces M-C y C-H como la formación de los enlaces C-C y C-H en un proceso concertado. Cuando diferentes tipos de enlaces C-H compiten por el metalocarbeno, la selectividad del proceso se decide en función de las energías de activación del estado de transición **I1** ya que la reacción transcurre mediante control cinético. Este estudio es muy útil ya que proporciona valores comparativos de energías de activación para diferentes ligandos, metales y sustratos.



Esquema 113. Mecanismo propuesto por cálculos teóricos para la funcionalización de enlaces C-H con catalizadores de Ag y Cu con ligandos Tp^X .

IV.III. Diseño y síntesis de nuevos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos con grupos ferrocenilo

A lo largo de esta Tesis Doctoral se ha desarrollado una familia de catalizadores quirales basados en sales de imidazo[1,5-*a*]piridinio e imidazo[1,5-*b*]isoquinolinio que contienen el grupo (2*S*, 5*S*-difenilpirrolidina) como fragmento quiral. Estos catalizadores, tal como se comentará más adelante, han proporcionado resultados prometedores en la funcionalización enantioselectiva de enlaces C-H. En este capítulo, en una colaboración llevada a cabo con el grupo de investigación del profesor Pedro Pérez, nos propusimos desarrollar una metodología sintética para la obtención de nuevos ligandos CNHs quirales en los que los grupos fenilo del fragmento quiral fueran sustituidos por grupos ferrocenilos de forma que los nuevos ligandos contuviesen el grupo (2*S*, 5*S*-diferrocenilpirrolidina) (Figura 66). Con esta nueva modificación estructural se persiguió un aumento de la congestión estérica en torno al metal con el propósito de obtener la proyección espacial necesaria para obtener mayor enantioselectividad en el proceso. Estas nuevas sales de azolio serían las precursoras de complejos de plata activos en procesos de funcionalización enantioselectiva de alcanos.

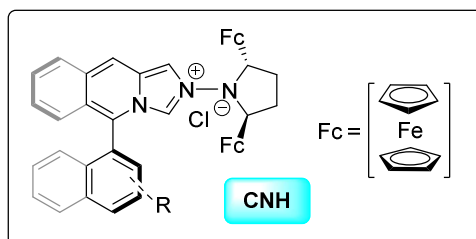
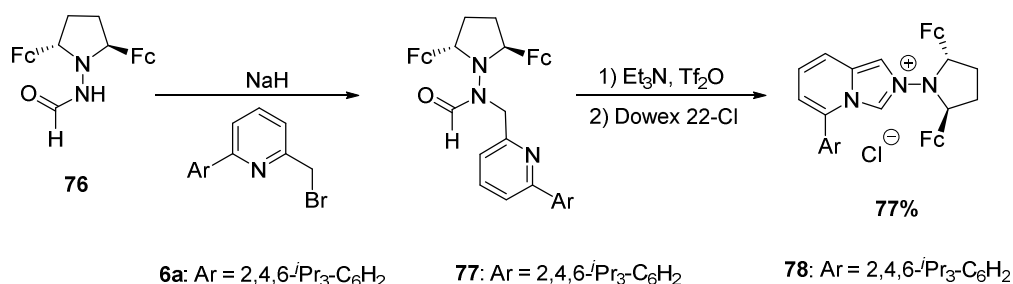


Figura 66.

La síntesis del compuesto **78** se llevó a cabo de la misma forma que su análogo **17a**, cloruro de 3-((2,4,6-triisopropil)fenil)-2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio. La formamida **77**²²² se obtuvo a partir de la formilhidracina quiral derivada del ferroceno **76**²²² y la 2-bromometilpiridina **6a** mediante un proceso de

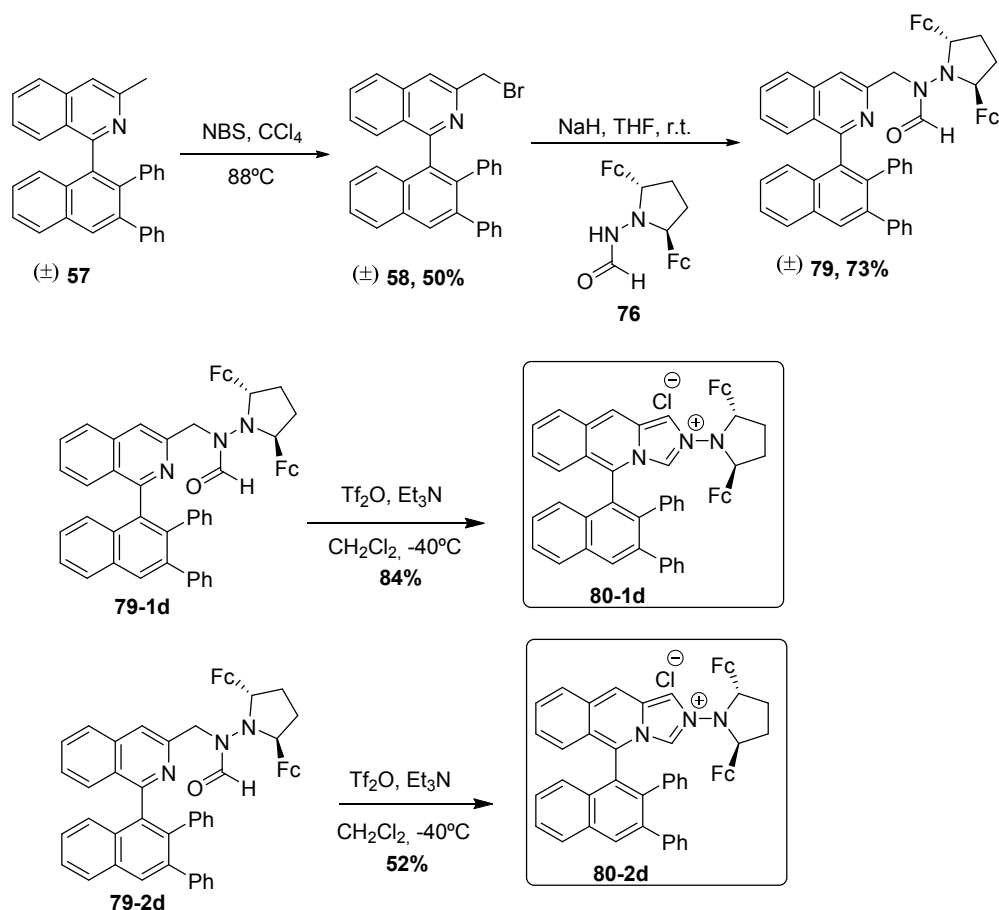
²²² Martín Parra, Rocío; Tesis Doctoral en curso, Universidad de Sevilla.

alquilación en presencia de NaH. Su posterior ciclación usando Et₃N y Tf₂O originó con buen rendimiento la sal de imidazopiridinio deseada (Esquemas 114).



Esquema 114

La síntesis de la nueva sal de isoquinolinio **80** se llevó a cabo de la misma forma que su análogo **60**, cloruro de 2-[(2',5'-diferrocenilpirrolidin)-5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*b*]]isoquinolinio. La reacción del bromuro **58** con la formilhidracina quiral derivada del ferroceno **76**²²² dio lugar a la mezcla diastereoisomérica de la formamida *N,N*-disustituidas **79** con buen rendimiento (Esquema 115). Finalmente, se procedió a la separación de los dos diastereoisómeros de este compuesto mediante HPLC semipreparativo empleando columnas quirales, con objeto de sintetizar posteriormente las correspondientes sales de isoquinolinio enantioméricamente puras. La configuración absoluta de los diastereoisómeros del producto **79** no pudo ser establecida por la inexistencia de estructuras de Rayos X que contuviesen este fragmento carbónico. Por este motivo, el criterio que se tuvo en cuenta para identificar cada uno de los isómeros de las parejas diastereoisoméricas fue el orden de elución en su separación por HPLC semipreparativo, refiriéndonos a ellos con las siglas **1d** para el diastereoisómero con menor tiempo de retención y **2d** para el diastereoisómero que eluye en segundo lugar.

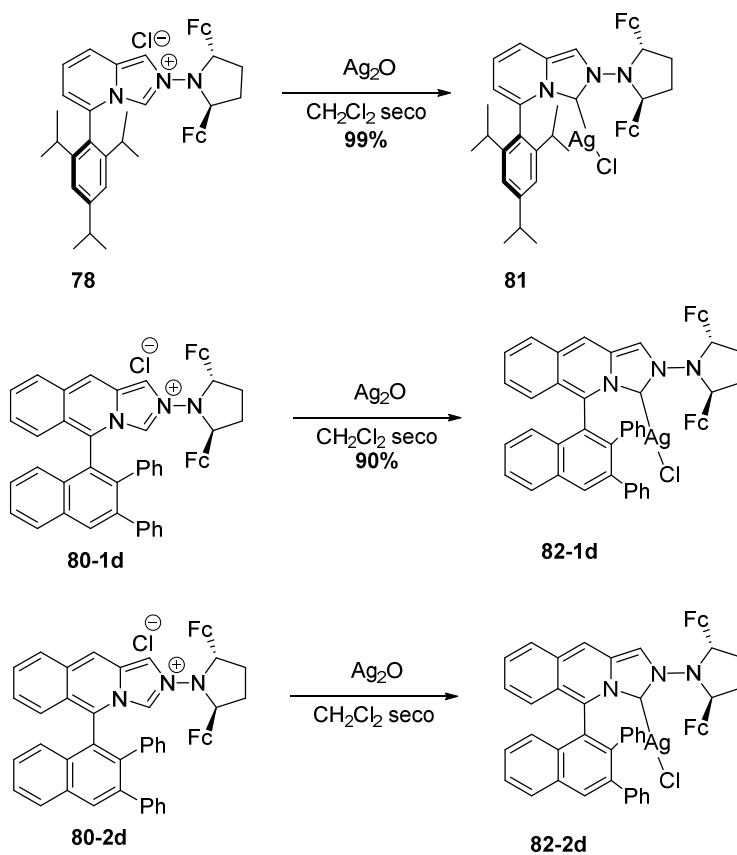


Esquema 115

IV.IV. Síntesis de complejos metálicos de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos

Las nuevas familias de precursores de carbenos *N*-heterocíclicos que hemos diseñado y sintetizado en esta Tesis Doctoral poseen una geometría adecuada para llevar a cabo ensayos de catálisis empleando complejos de plata (I). Por ello, una vez realizada la síntesis de diferentes sales derivadas de imidazoisoquinolinas e imidazopiridinas, nos planteamos la síntesis de los correspondientes carbenos de plata monodentados.

Los ensayos de formación de los carbenos de plata se llevaron a cabo sobre el cloruro de 3-((2,4,6-triisopropil)fenil)-2-[(2',5'-diferrocenilpirrolidin)imidazo[1,5-*a*]piridinio **78** y los cloruros **80-1d** y **80-2d**, derivados de 5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*b*]isoquinolina. Las reacciones se llevaron a cabo mediante tratamiento de una disolución de las sales correspondientes en CH₂Cl₂ seco con Ag₂O y en ausencia de luz a temperatura ambiente. Tras filtración y evaporación del disolvente, las sales de plata se obtuvieron de forma casi cuantitativa (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.116**).



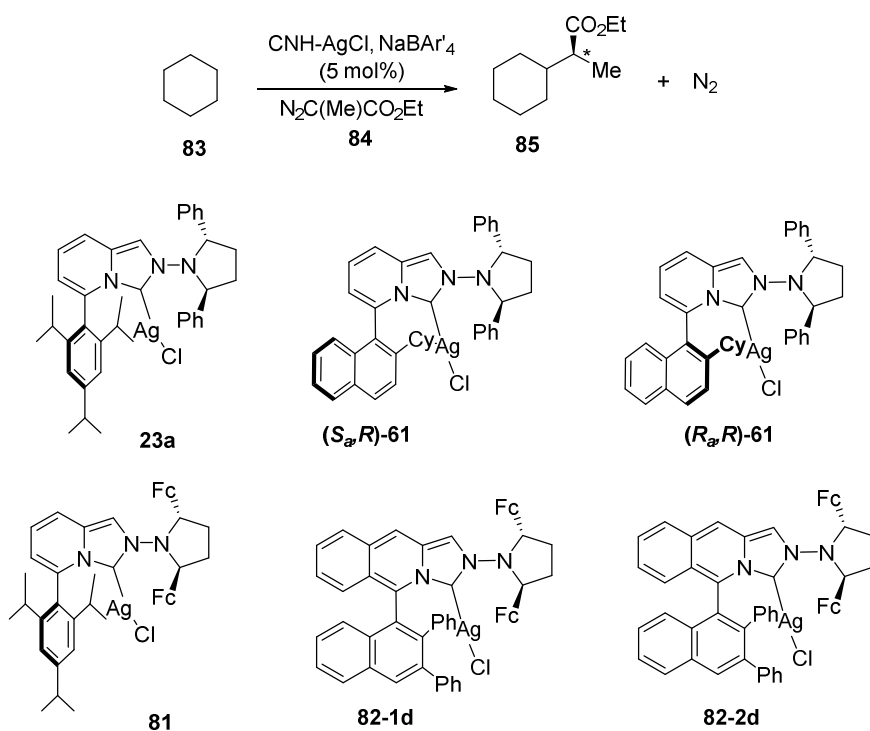
Esquema 116

Una vez mostrados el diseño y la síntesis de estos nuevos catalizadores basados en CNHs, el siguiente paso fue evaluar su actividad catalítica en la reacción de funcionalización asimétrica de enlaces C-H de alcanos mediante inserción de carbenos.

IV.V. Funcionalización de enlaces C-H de alcanos catalizada por complejos CNH-Ag quirales mediante inserción de carbenos

Debido a que hasta la fecha, sólo se han descrito dos sistemas catalíticos, ambos basados en rodio, capaces de catalizar la reacción de funcionalización de alcanos de forma enantioselectiva, nos propusimos estudiar la actividad catalítica de algunos de los complejos de plata sintetizados a lo largo de esta Tesis Doctoral.

Para el estudio de la funcionalización asimétrica de alcanos se escogió como sistema modelo la reacción del ciclohexano (**83**) con el 2-metil diazoacetato MEDA (**84**). Los primeros ensayos se han llevado a cabo en una mezcla de ciclohexano:diclorometano a temperatura ambiente, con una carga catalítica del 5 mol% y empleando el diazocompuesto como reactivo limitante (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.7).



Esquema 117

Tabla 11. Ensayos de funcionalización de ciclohexano usando diazopropionato de etilo (MEDA) como fuente de carbono

Entrada	[Au]	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^a	Rto(%)	ee(%) ^b
1	23a	ta	20	99%		22 ^d
2	81	ta	20	60%		40 ^e
3	81	0	6	73%		45 ^e
4	81	-20	20	53%		53 ^e
5	81	-78	20	55%		57 ^e
6	(S_a,R)-61	ta	20	56%		28 ^d
7	(S_a,R)-61	0	20	60%		33 ^d
8	(R_a,R)-61	ta	20	43%		Rac
9	(R_a,R)-61	0	20	44%		Rac
10	82-1d	ta	20	62%		35 ^e
11	82-1d	-78	3	45%		42 ^e
12	82-1d	-78	6	57%		42 ^e
13	82-1d	-78 a ta	20	72%		50 ^e
14	82-2d	ta	20	49%		9 ^d

^a Medido como porcentaje de producto funcionalizado por TLC y CG ($t_R = 9.15$ min). El resto del diazocompuesto hasta el 100% se transforma en producto de dimerización del carbono $R^1R^2C=CR^1R^2$,

^b Determinado mediante CG con fase estacionaria quiral, $t_R = 160$ min y $t_R = 162$ min, ^c No se observan conversiones completas, ^d El enantiómero mayoritario es el de menor tiempo de retención, ^e El enantiómero mayoritario es el de mayor tiempo de retención.

Los resultados preliminares obtenidos cuando se emplearon los nuevos complejos de plata como catalizadores fueron esperanzadores y en todos los casos destacó la alta reactividad del sistema. En cuanto a la selectividad, se observan en la mayoría de los casos valores elevados, especialmente para el catalizador **23a** que consigue una

funcionalización completa del ciclohexano, observándose una inserción total del diazocompuesto en el alcano.

Los catalizadores **23a** y **81** de estructura análoga y únicamente diferenciados en la sustitución del fragmento quiral (grupos fenilos y ferrocenilos respectivamente), muestran diferencias en cuanto a la enantioselectividad, de forma que para el catalizador más impedido estéricamente el valor de exceso enantiomérico fue del 40% frente al 22% del catalizador menos impedido (Tabla 11, entradas 1 y 2). Basándonos en el resultado obtenido con el catalizador **81** y con objeto de aumentar la enantioselectividad, se decidió disminuir la temperatura y como consecuencia la enantioselectividad aumentó pero no en el grado en el que se esperaba, de forma que el mejor resultado obtenido para este catalizador fue un 57% de exceso enantiomérico (Tabla 11, entradas 3, 4 y 5).

Para el catalizador con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridinio (*S_a,R*)-**61** se observó un aumento casi inapreciable tanto de la selectividad como de la enantioselectividad cuando se llevaron a cabo ensayos disminuyendo la temperatura (Tabla 11, entradas 6 y 7). Para su correspondiente complejo diastereomérico, (*R_a,R*)-**61**, se observó una reactividad moderada aunque la enantioselectividad fue nula (Tabla 11, entradas 8 y 9).

Para el catalizador **82-1d**, derivado de estructura de imidazo[1,5-*b*]isoquinolinio que también presenta grupos ferrocenilos en el fragmento quiral, el resultado obtenido a temperatura ambiente fue del 35% de exceso enantiomérico. Con objeto de aumentar la enantioselectividad, se decidió llevar a cabo experimentos con disminución de la temperatura, y tanto la selectividad como la enantioselectividad se vieron ligeramente modificadas. Además, también se realizó con este catalizador una última experiencia a temperatura variable, obteniéndose un valor de 50% de enantioselectividad y un valor de moderado a bueno de conversión, 72% (Tabla 11, entradas 10, 11, 12 y 13). Sin embargo, para su correspondiente complejo diastereomérico, **82-2d**, el valor de enantioselectividad fue tan solo un 9% (Tabla 11, entrada 14).

Basándonos en estos resultados preliminares, en la actualidad la investigación continúa con el objetivo de optimizar estos resultados así como aumentar la familia de complejos de Ag basados en estructuras de CNHs y comprobar su actividad en este tipo de reacciones.

IV.VI. Conclusiones

1. Se ha desarrollado y optimizado un procedimiento para la preparación de nuevas sales de imidazo[1,5-*a*]piridinas y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolinas conteniendo el grupo (2*S*, 5*S*-diferrocenilpirrolidina). Esta nueva ruta sintética nos ha permitido obtener sales de azolio con amplia variabilidad estructural y más impedidas estéricamente. Las sales se han sintetizado de forma enantiopura tras resolución de productos sintéticos intermedios empleando HPLC semipreparativo con columnas quirales.
2. Se han sintetizado complejos de Ag(I) de estas estructuras y se ha llevado a cabo su caracterización mediante RMN.
3. Se ha analizado el comportamiento de estos complejos como catalizadores en procesos de funcionalización enantioselectiva de alcanos, observándose buena reactividad y moderadas enantioselectividades. En la actualidad se están llevando a cabo modificaciones sobre las sales empleadas que permitan dar el salto cuantitativo hacia buenos niveles de enantioselección.

V. Parte Experimental

V. Parte Experimental

V.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”.

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 difractor Brucker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD (MoK α radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN)** se han registrado en los espectrómetros, *Brucker AMX 300* (300 MHz) *Brucker AMX 400* (400 MHz) y *Brucker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (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 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 μ A; 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 μ A, 2×10^{-4} mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 ó 10 s/dec. respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobenílico. Como agente de cationización se usó NaI.

CI (Ionización química) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, 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 μ A; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.

FAB-LSIMS (FAB- Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2 μ A) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV, 2×10^{-4} mbar. Resolución 10000 (definición del 5% de valle). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobenílico. 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 μ A, voltaje acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

Los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

V.II. Materias primas

V.II.1. Productos comerciales

Se han empleado los siguientes:

Ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenil borónico (*Aldrich*)

Ácido 2,3-dimetilfenil borónico (*Aldrich*)

Ácido 2,3-dimetoxifenil borónico (*Alfa Aesar*)

Ácido 2,6-dimetoxifenil borónico (*Frontier Scientific*)

Ácido fenil borónico (*Acros*)

Ácido 2-hidroxifenil borónico (*Alfa Aesar*)

Ácido *p*-toluensulfónico (*Fluka*)

Ácido 4-*tert*-butilfenil borónico (*Aldrich*)

Ácido 1-tiantrenil borónico (*Alfa Aesar*)

Ácido trifluoroacético (*Acros*)

Ácido 2,4,6-triisopropilfenil borónico (*Alfa Aesar*)

Ácido 2,4,6-trimetilfenil borónico (*Aldrich*)

Anhídrido tríflico (*Aldrich*)

Benzaldehído (*Acros*)

Benzonitrilo (*Aldrich*)

Bicarbonato de sodio (*Panreac*)

Borano·SMe₂ (*Aldrich*)

Borohidruro de sodio (*Aldrich*)

6-Bromopiridina-2-carbaldehído (*Maybridge*)

6-(Bromopiridin-2-il)metanol (*Aldrich*)

trans-Bromuro de cinamilo (*Acros*)

Butil litio (*Aldrich*)
Carbonato de plata (*Aldrich*)
Carbonato de potasio (*Acros*)
Carbonato de sodio (*Panreac*)
Cloruro de amonio (*Acros*)
Cloruro de benzoilo (*Aldrich*)
trans-Cloruro de cinamilo (*Acros*)
Cloruro de isopropil magnesio (*Aldrich*)
Cloruro de mesilo (*Fluka*)
Cloruro de oro(I) dimetilsulfuro (*Aldrich*)
Cloruro de sodio (*Panreac*)
2,6-Dibromopiridina (*Alfa Aesar*)
Dimetilformamida (*Acros*)
Dowex 22 Cloruro (*Aldrich*)
Fenilacetileno (*Aldrich*)
6-(4-Fluorofenil)-2-piridincarboxaldehído (*Aldrich*)
Formiato de etilo (*Acros*)
Hemiacetal de trifluoroacetaldehído y metilo (*Aldrich*)
Hexafluoroantimoniato de plata (*Acros*)
Hidracina (*Aldrich*)
Hidruro sódico (*Alfa Aesar*)
Magnesio (*Aldrich*)
 α -Metilestireno (*Aldrich*)
6-(4-Metoxifenil)-2-piridincarboxaldehído (*Aldrich*)
2-Metoxinaftaleno (*Aldrich*)
N-bromosuccinimida (*Aldrich*)
 $\text{NiCl}_2[\text{PCy}_3]_2$ (*Aldrich*)
Oxicloruro de fósforo (V) (*Acros*)
Óxido de plata (*Acros*)
Peróxido de benzoilo (*Aldrich*)

Sulfato de sodio anhidro (*Fluka*)

tert-butillitio (*Aldrich*)

tert-butóxido de potasio (*Aldrich*)

Tetrabromuro de carbono (*Aldrich*)

[Tetrakis(trifenilfosfina)] de paladio (0) (*Aldrich*)

Tricloruro de rodio (*Johnson Matthey*)

Trietilamina (*Acros*)

Trifenilfosfina (*Aldrich*)

Trimetilboroxina (*Aldrich*)

Yodo (*Acros*)

V.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.

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 emplea 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 diclorometano, isopropanol, hexano y acetonitrilo comerciales (*Merck*), calidad HPLC, sin purificación alguna.

V.II.3. Sustancia de partida

Los siguientes productos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

Ácido 2-ciclohexil-1-naftilborónico borónico¹³²

Ácido 2,5-bis(trifluorometil)fenil borónico (**35d**)²²³

Ácido (2-metil-5-*tert*-butil)fenil borónico (**35e**)¹³²

Ácido 2-metoxi-1-naftilborónico (**46**)⁶⁶

(2*S*,5*S*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina (**13**)^{9m}

Anhídrido mixto fórmico acético (**14**)⁶⁴

1-Bromo-2-ciclohexilnaftaleno (**37**)²²⁴

1-Bromo-2-metoxinaftaleno⁶⁶

2-Bromo-6-(2,4,6-triisopropilfenil)piridina (**20**)⁶⁵

3-Cloro-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**56**)¹³²

1-Cloro-2,3-difenilnaftaleno (**56**)¹³²

Compuesto (**77**)²²²

(1*R*, 4*R*)-1,4-Difenilbutano-1,4-diol (**11**)²²⁵

1,4-Difenilbutano-1,4-diona (**10**)²²⁶

2-(2,3-Difenilnaftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**52**)¹³²

1-Fenil-4-metil-1-penteno (**29**)¹¹⁹

3-Fenil-4-metil-1-penteno (**28**)¹¹⁹

(*E*)-(3-Fenil-2-propen-1-il)fosfato de dietilo (**31**)²²⁷

1-Formilamino-(2*S*, 5*S*-diferrocenilpirrolidina) (**76**)²²²

N-(adamantil)-formamida (**7**)⁶²

[RhCl(COD)]₂²²⁸

²²³ Lee, H. S.; Ma, Z. F.; Yang, X. Q.; Sun, X.; McBreen, J. J. *Electrochem. Soc.* **2004**, *151*, 1429.

²²⁴ Luan, X.; Mariz, R.; Robert, C.; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5569.

²²⁵ Aldous, D. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455.

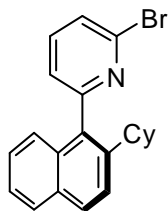
²²⁶ Nevar, N. M.; Kel'in, A. V.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis* **2000**, *9*, 1259.

²²⁷ Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2010**, 568.

²²⁸ Giordano, G.; Crabtree, R. H. *Inorg. Synt.* **1990**, *28*, 88.

V.III. Síntesis sales *N*-heterocíclicas quirales

V.III.1. Síntesis de 2-bromo-6-(2-ciclohexilnaftalen-1-il)piridina (**40**)



A una disolución de 2,6-dibromopiridina (**39**) (1.01 g, 4.16 mmol, 1 eq) en THF seco (6 ml) se añade $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ (9 mg, 0.012 mmol, 0.3 mol%) y se agita durante 10 minutos. A continuación se gotea lentamente la disolución del bromuro de 2-ciclohexilnaftalen magnesio (**38**) (10 ml, 0.5 M, 5 mmol, 1.2 eq) previamente preparada a partir del 1-bromo-2-ciclohexilnaftaleno (**37**) y se agita durante toda la noche. Transcurrido este tiempo se quenchea la reacción con 30 ml de NH_4Cl saturado, se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 30 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt:Hexano 1:60) obteniéndose **40** como un sólido blanco cristalino (1.22 g, 80%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.35 (tt, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.68 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.31 – 1.06 (m, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 143.1, 141.9, 138.3, 134.3, 132.2, 131.9, 128.9, 127.8, 126.5, 126.2, 125.7, 125.1, 124.7, 124.4, 41.5, 34.1, 33.7, 26.8, 26.7, 26.1.

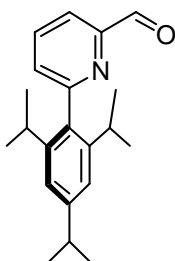
HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NBr}$ 365.0779, encontrado 365.0764.

P.F.: 122-124 °C.

V.III.2. Procedimiento general para la síntesis de los piridincarboxaldehidos

A una disolución del bromuro correspondiente (1 eq) en THF seco (20 ml) a -78°C se añade gota a gota *n*-butillitio (1.5 M en hexano, 1.3 eq) y se agita a esa temperatura durante dos horas. Transcurrido ese tiempo, a esa misma temperatura se añade dimetilformamida (3 eq) y se agita durante doce horas dejando que la reacción alcance la temperatura ambiente. A -40°C se diluye el crudo de reacción con Et_2O (10 ml) y se quenchea con NaHCO_3 saturado (10 ml). Se separan las fases acuosa y orgánica y se extrae la fase acuosa con Et_2O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas AcOEt :Hexano o Et_2O :Cy.

V.III.2.1. 6-(2,4,6-triisopropilfenil)-2-piridincarboxaldehido (**18a**)



A partir de 2-bromo-6-(2,4,6-triisopropilfenil)piridina (**20**) (533 mg, 1.48 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.2. se obtiene **18a** como un sólido amarillo cristalino (350 mg, 77%) tras purificación cromatográfica en Et_2O :Cy (1:15).

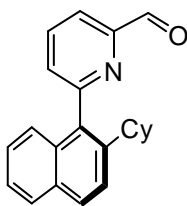
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10.08 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 2.93 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.42 (hept, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 194.0, 160.9, 152.4, 149.3, 146.1, 136.6, 129.3, 120.9, 119.3, 114.1, 34.4, 30.4, 24.1, 24.0, 23.9.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$ 309.2093, encontrado 309.2097.

P.F.: 211 °C.

V.III.2.2. 6-(2-ciclohexilnaftalen)-2-piridincarboxaldehido (**41**)



A partir de **40** (1.2 g, 3.28 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.2. se obtiene **41** como un sirupo amarillo (540 mg, 53%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:50).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.34 (tt, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 5H), 1.36 – 1.21 (m, 2H), 1.17 – 1.06 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 159.9, 152.9, 143.3, 137.2, 134.5, 132.2, 132.1, 130.0, 129.1, 128.0, 126.4, 125.5, 125.3, 124.5, 119.9, 41.6, 34.1, 33.9, 26.8, 26.7, 26.0.

HRMS *m/z* calcd. para (C₂₂H₂₂NO + H) 316.1701, encontrado 316.1707.

P.F.: 132-135 °C.

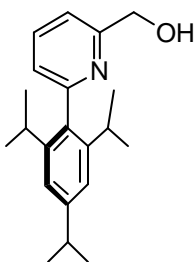
V.III.3. Procedimiento general para la síntesis de 2-hidroximetilpiridinas

V.III.3.1. Por reducción de los piridincarboxaldehidos correspondientes

A una disolución de los aldehídos correspondientes (1 eq) en MeOH (50 ml) se añade NaBH₄ (2 eq) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añade una disolución saturada de NH₄Cl (30 ml) y K₂CO₃ sólido (1 eq) y se agita 15 minutos. Se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH₂Cl₂ (3 x 15

ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas AcOEt:Hexano, AcOEt:Tolueno o Et₂O:Cy.

V.III.3.1.1. (6-(2,4,6-triisopropil)fenilpiridin-2-il)metanol (19a)



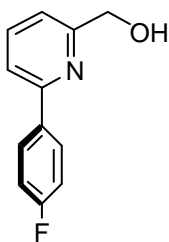
A partir de **18a** (1.70 g, 5.50 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.1. se obtiene **19a** como un sólido blanco (1.15 g, 67%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Tolueno (1:9).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.95 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.46 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.11 (dd, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 12H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 158.5, 149.2, 146.6, 136.6, 136.1, 123.9, 121.1, 118.5, 64.2, 34.7, 30.7, 24.4, 24.4, 24.4.

HRMS *m/z* calcd. para (C₂₁H₂₉NO + H) 312.2327, encontrado 312.2328.

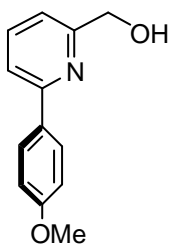
P.F.: 164-166 °C.

V.III.3.1.2. (6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metanol (19b)²²⁹

A partir de 6-(4-fluorofenil)-2-piridincarboxaldehído (**18b**) (1.08 g, 5.37 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.1. se obtiene **19b** como un sólido blanco (1.07 g, 98%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.18 – 3.85 (sa, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (d, *J*_{13C-19F} = 248.8 Hz), 158.8, 155.2, 137.7, 135.0 (d, *J*_{13C-19F} = 3.8 Hz), 128.8 (d, *J*_{13C-19F} = 8.5 Hz), 118.8, 115.7 (d, *J*_{13C-19F} = 21.7 Hz), 64.1.

V.III.3.1.3. (6-(4-metoxifenil)piridin-2-il)metanol (19c)²³⁰

A partir de 6-(4-metoxifenil)-2-piridincarboxaldehído (**18c**) (1.09 g, 5.12 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.1. se obtiene **19c** como un sólido blanco (997 mg, 90%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:2).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.13 (sa, 1H), 3.84 (s, 3H).

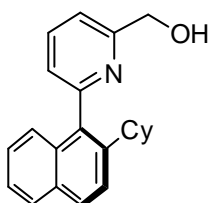
²²⁹ Adachi, M.; Sasatani, T. i.; Chomei, N.; Fukui, Y.; Yasui, M. **1999** WO 9931062 (A1) (PCT Int. Appl.).

²³⁰ Yoshida, M.; Sakairi, M.; Tsubamoto, Y.; Nakamura, T.; Mizuno, Y.; Kakigami, T.; Kinoshita, H. **2009**, WO 2009148004 (A1) (PCT Int. Appl.).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 158.2, 155.6, 137.2, 131.3, 128.0, 118.1, 117.8, 114.0, 63.8, 55.2.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 215.0946, encontrado 215.0946.

V.III.3.1.4. (6-(2-ciclohexilnaftalen)piridin-2-il)metanol (**42**)



A partir de **41** (540 mg, 1.71 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.1. se obtiene **42** como una espuma blanca (520 mg, 96%) tras purificación cromatográfica en $\text{Et}_2\text{O}:\text{Cy}$ (1:2).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (sa, 1H), 2.41 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.63 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 4H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 157.7, 143.0, 136.7, 135.4, 132.4, 131.9, 128.5, 127.8, 126.0, 125.9, 125.0, 124.5, 124.1, 118.6, 64.2, 41.4, 34.0, 33.9, 26.7, 26.7, 26.1.

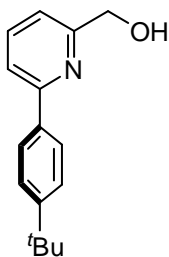
HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ 317.1780, encontrado 317.1772.

V.III.3.2. Por acoplamiento de ácidos fenil-borónicos con (6-bromopiridin-2-il)metanol

A una disolución de $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (3 mol%) en DME (20 ml) se añade (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 eq) y se agita durante 30 minutos. A continuación se añade el ácido borónico correspondiente (1.4 eq) y una disolución de Na_2CO_3 2M (2 eq) y la mezcla se agita a 90 °C durante una noche. Posteriormente, se separan las fases acuosa

y orgánica y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas AcOEt:Hexano, AcOEt:Cy o Et_2O :Cy.

V.III.3.2.1. (6-(4-(*tert*-butil)fenil)piridin-2-il)metanol (**19d**)²³¹



A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.1 mmol) y ácido 4-*tert*-butilfenil borónico (1.27 g, 7.14 mmol) (**22d**) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **19d** como un sólido blanco (1.19 g, 97%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:4).

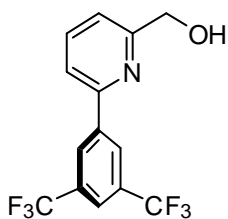
¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 156.0, 152.3, 137.3, 135.9, 126.5, 125.6, 118.6, 118.3, 63.8, 34.6, 31.2.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{H}$) 242.1545, encontrado 242.1539.

P.F.: 54-56 °C.

²³¹ Luengo, J. I.; Duffy, K. J.; Price, A. T.; Zhang, L. **2001** WO 2001039773 (A1) (PCT Int. Appl.).

V.III.3.2.2. (6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)metanol (19e)

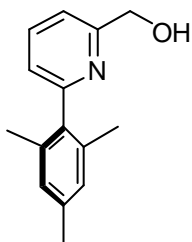
A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (895 mg, 4.57 mmol) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenil borónico (**22e**) (1.65 g, 6.4 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **19e** como un sólido blanco (1.37 g, 93%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:5).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.67 (s, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 152.9, 140.7, 137.8, 132.0 (q, *J*_{C-F} = 33.1 Hz), 126.8, 123.2 (q, *J*_{C-F} = 271.0 Hz), 122.5, 120.3, 119.2, 64.1.

HRMS *m/z* calcd. para (C₁₄H₉NOF₆ + H) 322.0667, encontrado 322.0675.

P.F.: 93-95 °C.

V.III.3.2.3. (6-mesitilpiridin-2-il)metanol (19f)²³²

A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.1 mmol) y ácido 2,4,6-trimetilfenil borónico (**22f**) (1.17 g, 7.14 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **19f** como un sólido blanco (1.15 g, 99%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Cy (1:3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

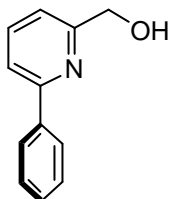
²³² Gyorkos, A. C.; Corrette, C. P.; Cho, S. Y.; Turner, T. M.; Aso, K.; Kori, M.; Gyoten, M.; Condroski, K. R.; Siedem, C. S.; Boyd, S. A. **2005**, WO 2005099688 (A2) (PCT Int. Appl.).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 158.6, 137.6, 137.3, 136.8, 135.7, 128.3, 123.2, 118.1, 63.9, 20.9, 20.1.

HRMS *m/z* calcd. para C₁₅H₁₇NO 227.1310, encontrado 227.1302.

P.F.: 126-128 °C.

V.III.3.2.4. (6-fenilpiridin-2-il)metanol (**19g**)²³³

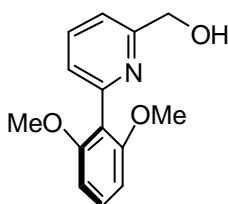


A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.1 mmol) y ácido fenil borónico (**22g**) (870 mg, 7.14 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **19g** como un sólido blanco (772 mg, 82%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.14 (sa, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 155.9, 138.7, 137.3, 129.1, 128.6, 126.8, 118.9, 118.6, 63.8.

V.III.3.2.5. (6-(2,6-dimetoxi)fenilpiridin-2-il)metanol (**19h**)



A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (2 g, 10.64 mmol) y ácido 2,6-dimetoxifenil borónico (**22h**) (2.70 g, 14.89 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **19h** como un sólido blanco (2.30 g,

²³³ Chuang, C.-I.; Lim, K.; Chen, Q.; Zubieta, J.; Canary, J. W. *Inorganic Chemistry* **1995**, 34(10), 2562.

88%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (3:1).

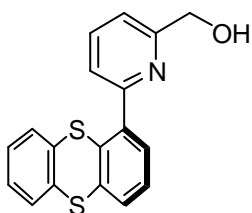
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 10.9, 7.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.69 (s, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 157.9, 153.2, 136.3, 131.9, 129.7, 128.5, 124.7, 118.7, 118.4, 104.2, 64.2, 55.9.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{H}$) 246.1130, encontrado 246.1122.

P.F.: 121-123 °C.

V.III.3.2.6. (6-(tiantrenil)piridin-2-il)metanol (**36a**)



A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (723 mg, 3.84 mmol, 1eq) y ácido 1-tiantrenil borónico (**35a**) (1 g, 3.84 mmol, 1eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **36a** como una sólido amarillo (1.23 g, 99%) tras purificación cromatográfica en Et_2O :Cy (2:1).

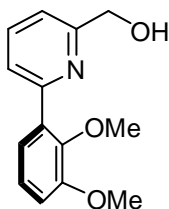
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.06 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 156.5, 140.4, 137.1, 136.5, 136.1, 135.9, 135.5, 129.4, 128.7, 128.7, 128.4, 127.7, 127.4, 126.9, 122.1, 119.0, 64.1.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ 323.0439, encontrado 323.0436.

P.F.: 112-114 °C.

V.III.3.2.7. (6-(2,3-dimetoxi)fenilpiridin-2-il)metanol (**36b**)



A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.32 mmol) y ácido 2,3-dimetoxifenil borónico (**35b**) (1.26 g, 6.91 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **36b** como un sólido amarillo claro (1.22 g, 93%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Cy (2:1).

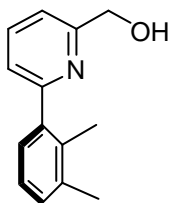
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 154.5, 152.8, 146.9, 136.6, 133.9, 124.0, 122.9, 122.4, 118.5, 112.5, 64.3, 60.7, 55.7.

HRMS *m/z* calcd. para (C₁₄H₁₅NO₃ + H) 246.1130, encontrado 246.1133.

P.F.: 115-117 °C.

V.III.3.2.8. (6-(2,3-dimetil)fenilpiridin-2-il)metanol (**36c**)



A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.32 mmol) y ácido 2,3-dimetilfenil borónico (**35c**) (1.04 g, 6.91 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **36c** como un sólido amarillo claro (1.07 g, 94%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Cy (2:1).

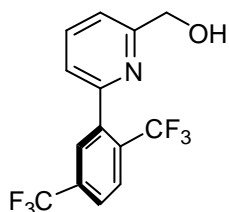
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.05 (sa, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 157.9, 140.4, 137.5, 136.7, 134.3, 129.9, 127.4, 125.3, 122.8, 118.1.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO} - \text{H}$) 212.1075, encontrado 212.1071.

P.F.: 162-164 °C.

V.III.3.2.9. (6-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)metanol (**36d**)



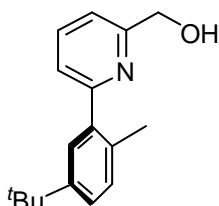
A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (911 mg, 4.85 mmol) y ácido 2,5-bis(trifluorometil)fenil borónico (**35d**) (1.5 g, 5.82 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **36d** como un sólido blanco (1.04 g, 67%) tras purificación cromatográfica en $\text{Et}_2\text{O}:\text{Cy}$ (1:1).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.66 (sa, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 155.3, 140.7, 137.3, 133.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz), 131.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.3$ Hz), 128.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 127.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.0$ Hz), 125.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz), 123.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.3$ Hz), 122.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 120.0, 64.2.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NOF}_6$ 321.0588, encontrado 321.0583.

P.F.: 80-84 °C.

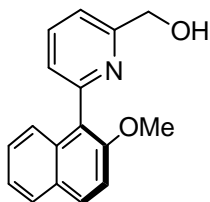
V.III.3.2.10. (6-(2-metil-5-*tert*-butil)fenil)piridin-2-il)metanol (36e)

A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.32 mmol) y ácido (2-metil-5-*tert*-butil)fenil borónico (**35e**) (1.33 g, 6.92 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **36e** como un sirupo amarillo (1.32 g, 97%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Cy (1:2).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.41 (sa, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 158.5, 148.7, 139.5, 136.9, 132.8, 130.6, 126.5, 125.5, 122.6, 118.2, 64.1, 34.4, 31.4, 19.8.

HRMS *m/z* calcd. para C₁₇H₂₁NO 255.1623, encontrado 255.1617.

V.III.3.2.11. (6-(2-metoxinaftalen)piridin-2-il)metanol (47)

A partir de (6-bromopiridin-2-il)metanol (**21**) (1 g, 5.32 mmol) y ácido 2-metoxi-1-naftil borónico (**46**) (1.40 g, 6.91 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.3.2. se obtiene **47** como un sólido blanco (1.40 g, 99%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:1).

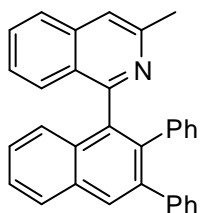
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 4H), 7.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 154.9, 154.2, 136.6, 133.2, 130.2, 129.0, 127.9, 126.7, 125.1, 124.6, 123.8, 123.6, 118.6, 113.7, 64.3, 56.7.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 265.1103, encontrado 265.1099.

P.F.: 110-112 °C.

V.III.4. Síntesis de 1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)-3-metilisoquinolina (57)



A una disolución de $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (10 mol%) en dioxano seco (10 ml) se añade 3-cloro-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina¹³² (1.10 g, 2.49 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (1.38g, 9.96 mmol, 4 eq) y trimetilboroxina (0.38 ml, 2.74 mmol, 1.1 eq) y la mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 8 horas. Posteriormente, se añade agua y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 :Hexano 1:1) obteniéndose **57** como una espuma blanca (980 mg, 93%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 8H), 6.93 – 6.84 (m, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 2.73 (s, 3H).

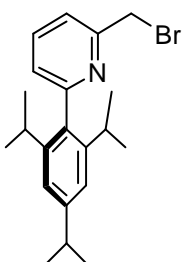
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 150.4, 141.7, 139.8, 139.4, 138.9, 136.6, 136.1, 133.0, 132.1, 131.6, 130.3, 130.1, 129.8, 128.0, 127.6, 127.4, 126.7, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 125.8, 117.7, 24.4.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}$ 421.1830, encontrado 421.1819.

V.III.5. Procedimiento general para la síntesis de 2-bromometilpiridinas por bromación de Appel de 2-hidroximetilpiridinas correspondientes

A una disolución de 2-hidroximetilpirina (1 eq) en CH_2Cl_2 (50 ml) seco a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añade CBr_4 (1.2 eq) y PPh_3 (1.2 eq) y se agita durante 3 horas. Posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas AcOEt:Hexano, AcOEt:Cy o Et₂O:Cy.

V.III.5.1. 2-(bromometil)-6-(2,4,6-triisopropilfenil)piridina (**6a**)



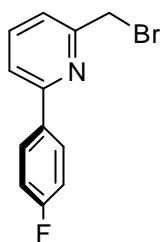
A partir de **19a** (1.15 g, 3.69 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6a** como un sólido blanco (1.06 g, 77%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:30).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.85 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.12 – 0.94 (m, 12H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 156.8, 149.4, 146.6, 137.2, 124.7, 121.5, 121.3, 120.8, 34.9, 34.6, 30.8, 24.6, 24.5, 24.4.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NBr} + \text{H}$) 374.1883, encontrado 374.1458.

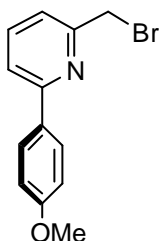
P.F.: 179-181 $^\circ\text{C}$.

V.III.5.2. 2-(bromometil)-6-(4-fluorofenil)piridina (6b)

A partir de **19b** (1 g, 4.92 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6b** como un sólido amarillo claro (1.20 g, 91%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:30).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 4.61 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 163.72 (d, , *J*_{13C-19F} = 248.9 Hz), 156.8, 156.2, 137.9, 135.1 (d, *J*_{13C-19F} = 3.3 Hz), 128.9 (d, *J*_{13C-19F} = 8.4 Hz), 121.8, 119.4, 115.7 (d, *J*_{13C-19F} = 21.5 Hz), 34.2.

V.III.5.3. 2-(bromometil)-6-(4-metoxifenil)piridina (6c)

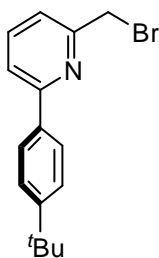
A partir de **19c** (1.15 g, 5.32 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6c** como un sólido marrón claro (1.28 g, 87%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:20).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 156.7, 156.4, 137.6, 131.4, 128.2, 120.9, 118.8, 114.0, 55.2, 34.2.

HRMS *m/z* calcd. para C₁₃H₁₂NOBr 279.0082, encontrado 279.0074.

P.F.: 87-90 °C.

V.III.5.4. 2-(bromometil)-6-(4-(*tert*-butil)fenil)piridina (6d)

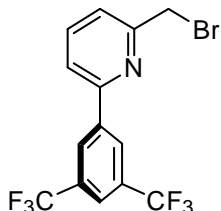
A partir de **19d** (1.23 g, 5.10 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6d** como un sólido blanco (1.49 g, 96%) tras purificación cromatográfica en AcOEt: Cy (1:10).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 156.8, 152.7, 138.1, 136.3, 127.1, 126.1, 121.8, 119.9, 35.0, 34.5, 31.6.

HRMS *m/z* calcd. para (C₁₆H₁₈NBr + H) 304.0701, encontrado 304.0687.

P.F.: 78-83 °C.

V.III.5.5. 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-6-(bromometil)piridina (6e)²³⁴

A partir de **19e** (1.37 g, 4.27 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6e** como un sólido blanco (1.55 g, 95%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:5).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H).

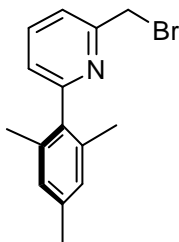
²³⁴ Mori, M.; Tanaka, H.; Takeuchi, H.; Tokito, S. **2001**, JP 2001131150 (A) (Jpn. Kokai Tokkyo Koho).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 153.6, 140.5, 138.3, 131.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.3$ Hz), 126.9, 123.3, 123.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 270.7$ Hz), 122.5, 119.6, 33.4.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NBrF}_6$ 382.9744, encontrado 382.9737.

P.F.: 87-90 °C.

V.III.5.6. 2-(bromometil)-6-mesitilpiridina (**6f**)



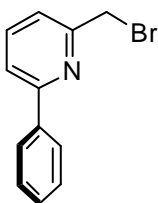
A partir de **19f** (1.16 g, 5.10 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6f** como un sólido blanco (1.20 g, 81%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:4).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 157.1, 138.1, 137.8, 137.5, 136.1, 128.9, 124.4, 121.6, 34.5, 21.5, 20.6.

HRMS m/z calcd. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NBr} + \text{H})$ 290.0544, encontrado 290.0529.

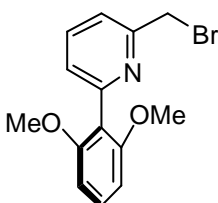
P.F.: 56-59 °C.

V.III.5.7. 2-(bromometil)-6-fenilpiridina (6g)²³⁵

A partir de **19g** (772 mg, 4.17 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6g** como un sólido blanco (941 mg, 91%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:5).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 4.64 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 156.6, 138.8, 137.6, 129.1, 128.7, 126.9, 121.6, 119.6.

V.III.5.8. 2-(bromometil)-6-(2,6-dimetoxifenil)piridina (6h)

A partir de **19h** (2.6 g, 10.64 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **6h** como un sólido blanco (1.66 g, 51%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (s, 6H).

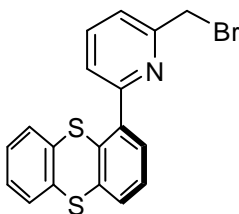
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 156.2, 154.5, 136.7, 129.9, 125.5, 121.6, 118.8, 104.5, 56.1, 34.5.

²³⁵ Ackerman, L. J.; Diamond, G. M.; Hall, K. A.; Longmire, J. M.; Murphy, V. J.; Nava-Salgado, V. O. **2008** WO 2008085653 (A1) (PCT Int. Appl.).

HRMS m/z calcd. para $(C_{14}H_{14}NO_2Br + H)$ 308.0286, encontrado 308.0276.

P.F.: 108-111 °C.

V.III.5.9. 2-(bromometil)-6-(tiantrenil)piridina (**32a**)



A partir de **36a** (1.23 g, 3.80 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **32a** como un sólido marrón claro (1.37 g, 93%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:5).

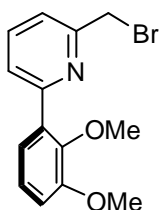
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.4, 155.9, 140.4, 137.4, 136.5, 136.2, 136.1, 135.6, 129.4, 128.7, 128.6, 128.4, 127.6, 127.4, 126.7, 122.9, 122.0, 33.8.

HRMS m/z calcd. para $C_{18}H_{12}BrNS_2$ 386.9574, encontrado 386.9586.

P.F.: 128-130 °C.

V.III.5.10. 2-(bromometil)-6-(2,3-dimetoxifenil)piridina (**32b**)



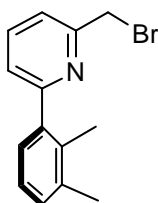
A partir de **36b** (1.22 g, 4.97 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **32b** como un sirupo marrón claro (1.26 g, 82%) tras purificación cromatográfica en Et_2O :Cy (1:3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 155.6, 152.9, 147.1, 136.9, 133.9, 124.2, 123.9, 122.6, 121.5, 112.9, 60.9, 55.9, 34.2.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2 + \text{H}$) 308.0286, encontrado 308.0274.

V.III.5.11. 2-(bromometil)-6-(2,3-dimetilfenil)piridina (32c)



A partir de **36c** (1.02 g, 4.78 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **32c** como un sólido marrón claro (1.06 g, 81%) tras purificación cromatográfica en $\text{Et}_2\text{O}:\text{Cy}$ (1:5).

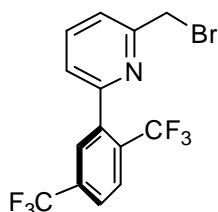
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 156.2, 140.4, 137.7, 137.3, 134.5, 130.1, 127.5, 125.5, 123.6, 121.3, 34.2, 20.6, 16.7.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}$ 275.0310, encontrado 275.0308.

P.F.: 42-45 °C.

V.III.5.12. 2-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-6-(bromometil)piridina (32d)



A partir de **36d** (963 mg, 2.99 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene

32d como un sólido marrón claro (1.07 g, 93%) tras purificación cromatográfica en Et₂O: Cy (1:9).

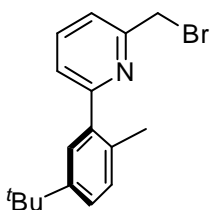
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 155.8, 150.3, 137.3, 133.5 (q, *J*_{C-F} = 33.0 Hz), 131.4, 128.5 (q, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 127.2 (q, *J*_{C-F} = 4.5 Hz), 124.5 (q, *J*_{C-F} = 280.8 Hz), 125.3 (q, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 123.0, 122.9, 122.8, 33.2.

HRMS *m/z* calcd. para C₁₄H₈BrNF₆ 382.9744, encontrado 382.9753.

P.F.: 52-55 °C.

V.III.5.13. 2-(2-metil-5-*tert*-butil)fenil)-6-(bromometil)piridina (**32e**)

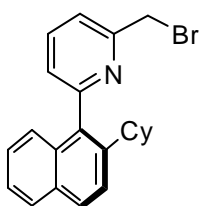


A partir de **36e** (1.32 g, 5.17 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **32e** como un sirupo morado (1.42 g, 86%) tras purificación cromatográfica en Et₂O: Cy (1:2).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 156.2, 148.8, 139.5, 137.3, 133.1, 130.7, 126.5, 125.6, 123.3, 121.2, 34.2, 31.5, 29.8, 19.8.

HRMS *m/z* calcd. para C₁₇H₂₀BrN 317.0779, encontrado 317.0779.

V.III.5.14. 2-(bromometil)-6-(2-ciclohexilnaftalen)piridina (43)

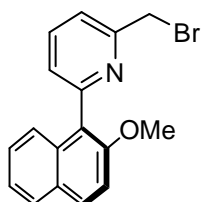
A partir de **42** (750 mg, 2.36 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **43** como un sólido rosado (645 mg, 72%) tras purificación cromatográfica en Et₂O: Cy (1:4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.80 (m, 3H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.42 (m, 6H), 1.25 – 1.16 (m, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 156.8, 143.1, 137.1, 135.2, 132.2, 132.0, 128.6, 127.8, 126.0, 125.7, 125.0, 124.8, 124.5, 121.5, 41.3, 34.1, 33.9, 33.8, 26.7, 26.7, 26.1.

HRMS *m/z* calcd. para (C₂₂H₂₂BrN + H) 380.1014, encontrado 380.0984.

P.F.: 94-96 °C.

V.III.5.15. 2-(bromometil)-6-(2-metoxinaftalen)piridina (48)

A partir de **47** (1.40 g, 5.28 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.5. se obtiene **48** como un sólido anaranjado (1.59 g, 92%) tras purificación cromatográfica en Et₂O: Cy (1:4).

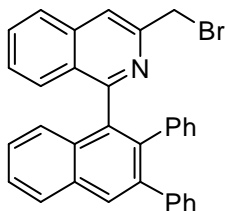
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 155.9, 154.2, 137.1, 133.1, 130.3, 129.1, 127.9, 126.8, 125.9, 124.6, 123.7, 123.4, 121.6, 113.6, 56.7, 34.2.

HRMS m/z calcd. para $C_{17}H_{14}NOBr$ 329.0238, encontrado 329.0241.

P.F.: 87-89 °C.

V.III.6. Síntesis de 3-(bromometil)-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**58**)



A una disolución de **57** (920 mg, 2.18 mmol, 1 eq) en CCl_4 (10 ml) se añade *N*-bromosuccinimida (476 mg, 2.62 mmol, 1.2 eq) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo. La mezcla de reacción resultante se agita a 90 °C durante 5 horas.

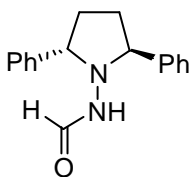
Transcurrido este tiempo la disolución se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt:Hexano 1:10) obteniéndose **58** como un sólido blanco cristalino (540 mg, 50%).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 8H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 2H), 4.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.8, 148.9, 141.5, 139.8, 139.0, 139.0, 136.4, 135.5, 132.9, 132.0, 131.9, 130.4, 130.1, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.8, 126.7, 126.4, 126.3, 126.2, 125.9, 119.1, 35.1.

HRMS m/z calcd. para $C_{32}H_{22}NBr$ 499.0936, encontrado 499.0919.

P.F.: 152-154 °C.

V.III.7. Síntesis de 1-Formilamino-(2*S*, 5*S*-difenilpirrolidina) (15)

A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina^{9m} (**13**) (2.12 g, 8.9 mmol) en THF (30 ml) se añade anhídrido mixto fórmico acético⁶⁴ (**14**) (1.18 g, 13.36 mmol) gota a gota durante diez minutos y se agita durante una hora a temperatura ambiente.

Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano 1:2) obteniéndose **15** como un sólido blanco (2.11 g, 89%, ee>99%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, $t_{r(\text{minoritario})}$ = 12.5 min, $t_{r(\text{mayoritario})}$ = 19.4 min, $t_{r(\text{meso})}$ = 22.9 min).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 10H), 5.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 139.3, 128.7, 128.3, 128.0, 68.1, 30.1.

HRMS m/z calcd. para (C₁₇H₁₉N₂O + H) 267.1497, encontrado 267.1499.

[α]_D²⁰ -242.3 ° (c 0.8, CHCl₃).

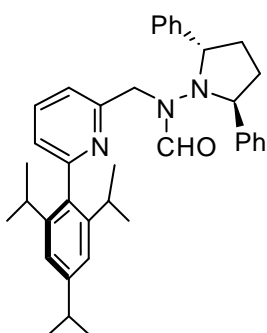
P.F.: 126-129 °C.

V.III.8. Síntesis de *N*-alquil-*N*-(piridinas-2-metil)formamidas

V.III.8.1. Procedimiento general para la síntesis de [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-(piridinas-2-metil)formamidas

Sobre una suspensión de NaH (2.2 eq) en THF seco (50 mL) se añade **15** (1 eq) en varias porciones durante 5 minutos. Acabada la adición, se añade de la misma forma la 2-bromometilpiridina correspondiente (1 eq) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de hidruro con unas gotas de agua, se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de AcOEt:Hexano, AcOEt:Cy, Et₂O:Hexano o Et₂O:Cy.

V.III.8.1.1. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(2,4,6-triisopropil)fenil)piridin-2-metil)formamida (16a**)**



A partir de **6a** (655 mg, 1.75 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16a** como una espuma amarilla (819 mg, 84%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:10).

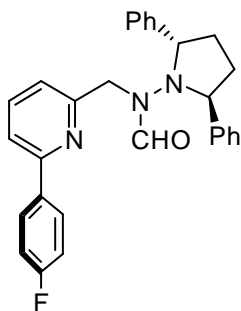
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 11H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 3H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 158.9, 156.5, 149.1, 146.6, 146.5, 136.7, 135.9, 129.2, 128.6, 128.3, 123.3, 121.3, 121.2, 120.1, 66.8, 51.7, 31.6, 34.9, 30.8, 30.5, 24.8, 24.7, 24.5, 24.4, 24.2.

HRMS m/z calcd. para (C₃₈H₄₅N₃O + H) 560.3641, encontrado 560.3621.

$[\alpha]_D^{20}$ -97.2 ° (*c* 0.9, CHCl₃).

V.III.8.1.2. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-(6-(4-fluorofenil)piridin-2-metil)formamida (16b)



A partir de **6b** (1.10 g, 4.13 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16b** como una espuma blanca (1.68 g, 90%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

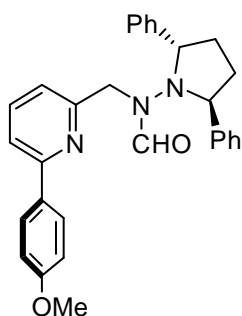
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.08 (m, 13H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 163.4 (d, *J*_{13C-19F} = 246.7 Hz), 162.2, 156.4, 154.5, 140.5, 136.8, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 120.8, 118.1, 115.4 (d, *J*_{13C-19F} = 21.5 Hz), 65.8, 50.5, 30.7.

HRMS m/z calcd. para (C₂₉H₂₆N₃OF + H) 452.2138, encontrado 452.2139.

$[\alpha]_D^{20}$ -145.2 ° (*c* 0.5, CHCl₃).

V.III.8.1.3. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-(6-(4-metoxifenil)piridin-2-metil)formamida (16c)



A partir de **6c** (1 g, 3.60 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16c** como una espuma blanca (1.28 g, 76%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

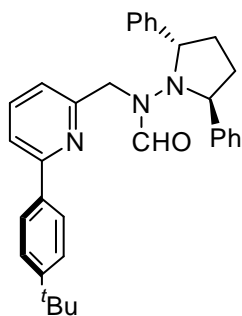
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 – 7.09 (m, 11H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.62 – 4.58 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 162.4, 160.4, 156.5, 155.5, 140.8, 136.8, 128.6, 128.1, 127.9, 125.1, 120.5, 117.7, 114.1, 65.6, 55.4, 51.1, 31.1.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) 464.2338, encontrado 464.2330.

$[\alpha]_D^{20}$ -146.8 ° (c 1.0, CHCl_3).

V.III.8.1.4. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-(6-(4-(*tert*-butil)fenil)piridin-2-metil)formamida (16d)



A partir de **6d** (762 mg, 2.50 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16d** como una espuma amarilla (957 mg, 78%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:4).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz,

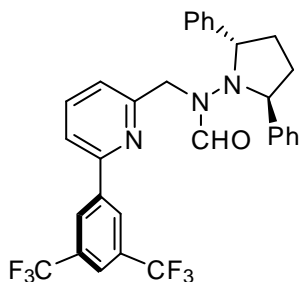
2H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 11H), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 2.23 – 2.01 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 156.3, 155.6, 140.5, 136.6, 128.4, 127.9, 127.7, 126.4, 125.5, 120.8, 120.1, 118.1, 66.1, 50.8, 34.5, 31.2, 30.9.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$) 490.2858, encontrado 490.2852.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -126.7 ° (c 0.3, CHCl_3).

V.III.8.1.5. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(3,5-bis-trifluorometil)fenil)piridin-2-metil)formamida (16e)



A partir de **6e** (888 mg, 2.31 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16e** como una espuma amarilla (775 mg, 59%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:4).

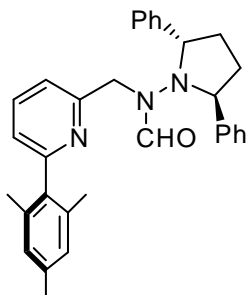
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.08 (m, 11H), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 157.2, 151.9, 140.8, 140.5, 137.2, 131.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.2$ Hz), 128.5, 127.8, 126.7, 123.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.1$ Hz), 122.5, 122.2, 118.3, 66.1, 49.9, 30.8.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OF}_6 + \text{H}$) 570.1980, encontrado 570.1969.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -126.4 ° (c 1.0, CHCl₃).

V.III.8.1.6. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-mesitil)piridin-2-metil)formamida (16f)



A partir de **6f** (1.70 g, 5.86 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16f** como una espuma amarilla (1.79 g, 64%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:4).

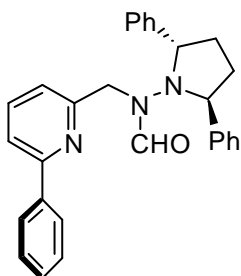
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.32 – 7.11 (m, 11H), 6.95 – 6.90 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 158.3, 156.2, 137.5, 137.2, 136.0, 135.5, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 122.4, 119.6, 65.4, 51.3, 30.9, 20.8, 20.1.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₂H₃₃N₃O + H) 476.2702, encontrado 476.2709.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -103.3 ° (c 1.0, CHCl₃).

V.III.8.1.7. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-fenil)piridin-2-metil)formamida (16g)



A partir de **6g** (941 mg, 3.80 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16g** como una espuma amarilla (967 mg, 59%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:5).

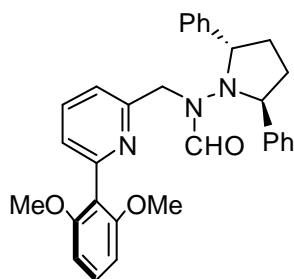
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 7.31 – 7.08 (m, 10H), 6.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 3H), 3.68 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.61 – 2.42 (m, 2H), 2.12 – 2.08 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 162.1, 156.3, 155.5, 140.5, 136.8, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.6, 126.7, 121.0, 118.4, 66.3, 50.7, 30.9.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$) 434.2232, encontrado 434.2243.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -102.2 ° (c 0.5, CHCl_3).

V.III.8.1.8. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(2,6-dimetoxi)fenil)piridin-2-metil)formamida (16h)



A partir de **6h** (1.49 g, 4.83 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **16h** como una espuma amarilla (2.05 g, 77%) tras purificación cromatográfica en AcOEt: Cy (1:2).

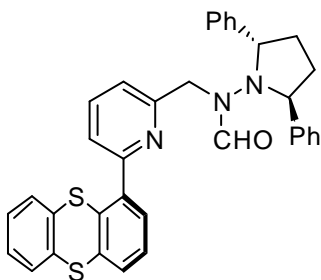
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 10H), 7.05 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.73 – 6.59 (m, 3H), 4.68 – 4.60 (m, 3H), 3.89 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.55 – 2.35 (m, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 158.1, 156.7, 153.1, 135.9, 129.6, 128.9, 128.5, 128.2, 127.8, 127.6, 124.4, 121.3, 119.3, 104.3, 68.2, 55.8, 52.3, 31.1.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$) 494.2444, encontrado 494.2432.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -136.6 ° (c 0.5, CHCl_3).

V.III.8.1.9. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-tiantrenil)piridin-2-metil)formamida (33a)



A partir de **32a** (726 mg, 1.88 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **33a** como una espuma blanca (541 mg, 56%) tras purificación cromatográfica en Et₂O: Cy (1:3).

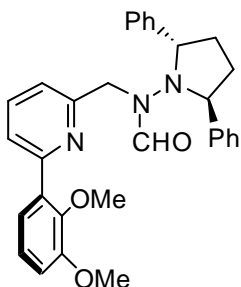
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.04 (m, 17H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.47 (m, 2H), 2.28 – 1.98 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 156.3, 156.2, 141.2, 137.2, 136.8, 136.6, 136.4, 135.7, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 126.9, 121.6, 63.1, 50.5, 31.8.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₅H₂₉N₃OS₂ + Na) 594.1650, encontrado 594.1653.

[α]_D²⁰ -6.6 ° (*c* 0.4, CHCl₃).

V.III.8.1.10. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(2,3-dimetoxi)fenil)piridin-2-metil)formamida (33b)



A partir de **32b** (200 mg, 0.65 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **33b** como una espuma blanca (181 mg, 57%) tras purificación cromatográfica en Et₂O: Cy (1:2).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 12H), 7.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.69 – 4.59

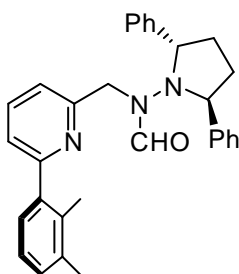
(m, 2H), 4.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 159.1, 156.0, 141.2, 137.0, 135.8, 134.1, 129.9, 128.7, 128.3, 128.0, 127.4, 125.0, 122.6, 120.3, 65.8, 56.3, 55.7, 51.3, 31.2.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ 494.2444, encontrado 494.2439.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -153.8° (c 0.1, CHCl_3).

V.III.8.1.11. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(2,3-dimetil)fenil)piridin-2-metil)formamida (33c)



A partir de **32c** (520 mg, 1.88 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **33c** como una espuma amarilla (437 mg, 50%) tras purificación cromatográfica en $\text{Et}_2\text{O}:\text{Cy}$ (1:3).

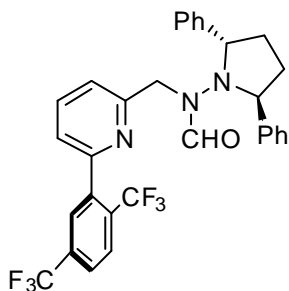
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.30 – 7.08 (m, 14H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 159.1, 155.9, 140.8, 137.4, 135.9, 134.2, 129.7, 128.5, 128.0, 127.8, 127.4, 125.3, 122.2, 120.1, 65.8, 51.3, 31.2, 20.5, 16.6.

HRMS m/z calcd. para $(\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} + \text{Na})$ 484.2365, encontrado 484.2353.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -163.4° (c 0.1, CHCl_3).

V.III.8.1.12. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(2,5-bis-trifluorometil)fenil)piridin-2-metil)formamida (**33d**)



A partir de **32d** (595 mg, 1.55 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **33d** como una espuma amarilla (602 mg, 61%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Cy (1:4).

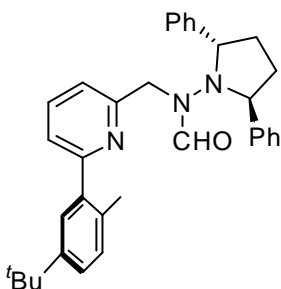
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 12H), 6.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.12 – 2.09 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 156.7, 154.7, 141.2, 140.6, 136.4, 133.7 (q, *J*_{C-F} = 33.9 Hz), 131.5 (q, *J*_{C-F} = 31.3 Hz), 129.0 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 128.8, 128.1, 127.5 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 125.2, 123.5 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 123.3 (q, *J*_{C-F} = 271.2 Hz), 121.8, 121.8, 65.9, 50.8, 31.0.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₁H₂₅F₆N₃O + H) 570.1980, encontrado 570.1986.

[α]_D²⁰ -117.9 ° (*c* 0.2, CHCl₃).

V.III.8.1.13. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-((6-(2-metil-5-*tert*-butil)fenil)piridin-2-metil)formamida (**33e**)



A partir de **32e** (238 mg, 0.75 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **33e** como una espuma naranja (223 mg, 60%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Cy (1:4).

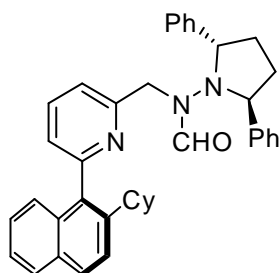
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 12H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.64 – 4.59 (m, 2H), 4.49 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 – 2.09 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 159.0, 156.1, 148.8, 140.7, 139.9, 136.3, 133.0, 130.7, 129.1, 128.7, 128.0, 126.8, 125.4, 122.2, 120.4, 66.5, 51.3, 34.7, 32.2, 31.5, 20.2.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$) 504.3015, encontrado 504.2995.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -147.2 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.III.8.1.14. [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin)]-*N*-(6-(2-ciclohexilnaftalen)piridin-2-metil)formamida (**44**)



A partir de **43** (560 mg, 1.47 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene la mezcla de atropisómeros **44** en una proporción 1:0.8 como una espuma blanca (722 mg, 87%) tras purificación cromatográfica en Et_2O :Hexano (1:2).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 0.8H), 7.90 – 7.73 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 – 7.13 (m, 26H), 7.11 – 7.02 (m, 4H), 6.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 16.6$ Hz, 3H), 4.44 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 17.3$ Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 5H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 4H), 1.98 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.41 (m, 12H), 1.38 – 1.03 (m, 6H).

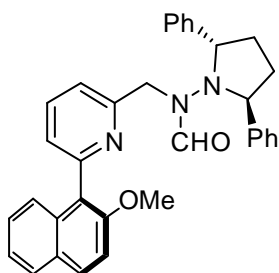
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 165.9, 157.6, 157.3, 156.6, 156.6, 143.3, 142.7, 140.5, 136.1, 136.0, 135.8, 135.8, 132.5, 132.4, 132.1, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2,

128.1, 127.9, 127.8, 126.1, 126.0, 125.9, 125.0, 125.0, 124.8, 124.6, 123.8, 123.6, 120.5, 120.1, 66.4, 51.7, 51.4, 41.4, 41.2, 34.2, 34.0, 34.0, 33.9, 31.2, 26.9, 26.8, 26.7, 26.2.

HRMS m/z calcd. para (C₃₉H₃₉N₃O + H) 566.3171, encontrado 566.3167.

$[\alpha]_D^{20}$ -178.2 ° (c 0.5, CH₂Cl₂).

V.III.8.1.15. [(2S, 5S)-N-(2,5-difenilpirrolidin)]-N-(6-(2-metoxinaftalen)piridin-2-metil)formamida (49)



A partir de **48** (493 mg, 1.5 mmol, 1 eq) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.8.1. se obtiene **49** como una espuma blanca (281 mg, 36%) tras purificación cromatográfica en Et₂O:Hexano (2:1).

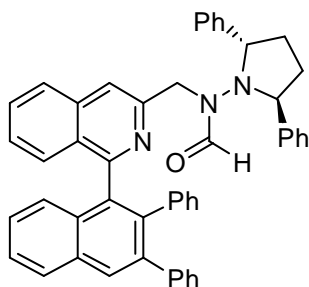
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 8H), 7.28 – 7.25 (m, 7H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.53 – 2.49 (m, 2H), 2.15 – 2.12 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 165.7, 156.7, 154.8, 154.3, 136.2, 133.4, 130.1, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 126.6, 124.9, 124.8, 123.7, 120.8, 113.8, 68.3, 56.7, 51.9, 31.2.

HRMS m/z calcd. para C₃₄H₃₂N₃O₂ 514.2495, encontrado 514.2502.

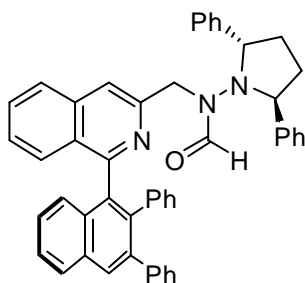
$[\alpha]_D^{20}$ -133.9 ° (c 1.0, CHCl₃).

V.III.8.2. Síntesis de *N*-{[1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolin-3-il]metil}-(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-difenilpirrolidin-1-il)formamida (**59**)



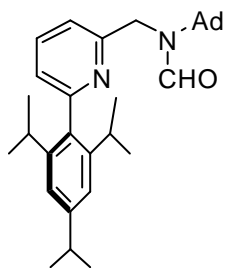
Sobre una suspensión de NaH (2.2 eq) en THF seco (50 mL) se añade **15** (296 mg, 1.11 mmol, 1 eq) en varias porciones durante 5 minutos. Acabada la adición, se añade de la misma forma la 3-(bromometil)-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**58**) (554 mg, 1.11 mmol, 1 eq) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de hidruro con unas gotas de agua, se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt:Cy 1:9) obteniéndose **59** como una espuma blanca (681 mg, 90%). Condiciones de separación de diastereoisómeros: Columna HPLC IC CH₂Cl₂ (100%), 8 minutos volumen muerto, 30s/tubo, $t_R = 4.7$ min y $t_R = 5.6$ min.

Caracterización de (*R_a*,*R*)-**59** ($t_R = 4.7$ min)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 19H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 162.3, 158.8, 148.4, 141.7, 140.0, 139.4, 139.1, 136.2, 136.0, 132.9, 132.0, 131.6, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7,

V.III.8.3.1. *N*-(adamantil)-*N*-((6-(2,4,6-triisopropil)fenil)piridin-2-metil)formamida (8)

Sobre una suspensión de NaH (2.2 eq) en THF (10 mL) se añade *N*-(adamantil)-formamida (7) (1 eq) en varias porciones durante 5 minutos. Acabada la adición, se añade de la misma forma **6a** (1 eq) y se agita a 50 °C durante 48 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de hidruro con unas gotas de agua, se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt:Hexano 1:4) obteniéndose **8** como un sólido blanco cristalino (265 mg, 70%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.94 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.13 – 2.09 (m, 3H), 1.94 – 1.90 (m, 6H), 1.72 – 1.58 (m, 6H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.15 – 1.07 (m, 12H).

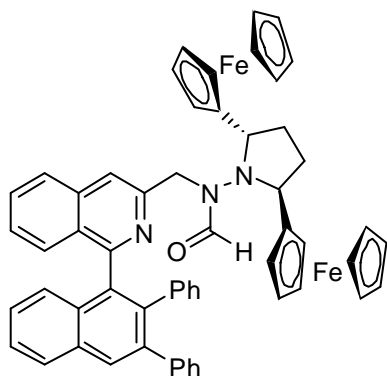
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 159.0, 159.0, 148.8, 146.1, 136.4, 136.2, 123.1, 120.8, 119.4, 57.1, 45.5, 42.4, 35.9, 34.5, 30.3, 29.5, 24.2, 24.1, 23.8.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₂H₄₄N₂O 472.3454, encontrado 472.3446.

P.F.: 137-140 °C.

V.III.8.4. Procedimiento general para la síntesis de [(2*S*, 5*S*)-*N*-(2,5-diferrocenilpirrolidina)]-*N*-(isoquinolin-2-metil)formamidas

V.III.8.4.1. Compuesto 79



Sobre una suspensión de NaH (2.2 eq) en THF (10 mL) se añade 1-formilamino-(2*S*, 5*S*-diferrocenilpirrolidina)²²² (**76**) (230 mg, 0.48 mmol, 1 eq) en varias porciones durante 5 minutos. Acabada la adición, se añade de la misma forma 3-(bromometil)-1-(2,3-difenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**58**) (375 mg, 0.75 mmol, 1.1 eq) y se agita a 50 °C durante 48 horas. Transcurrido este

tiempo se elimina el exceso de hidruro con unas gotas de agua, se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt:Cy 1:5) obteniéndose **79** como una espuma amarilla (318 mg, 73%). Condiciones de separación de diastereoisómeros: Columna HPLC IB Acetonitrilo (100%), 10 minutos volumen muerto, 30s/tubo, $t_R = 7.3$ min y $t_R = 9.5$ min.

Caracterización de 79-1d ($t_R = 7.3$ min)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.08 (m, 9H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 10H), 4.00 – 3.87 (m, 8H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 158.8, 148.9, 141.7, 139.9, 139.5, 139.0, 136.3, 136.1, 132.9, 132.1, 131.5, 130.1, 129.9, 129.5, 128.0, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.5, 126.4, 126.3, 125.8, 118.3, 87.6, 85.4, 71.0, 70.8, 68.7, 68.7, 68.5, 68.4, 68.3, 68.3, 68.2, 66.7, 65.8, 61.3, 60.3, 53.9, 29.9, 28.7.

HRMS *m/z* calcd. para (C₅₇H₄₇N₃OFe₂ + Na) 924.2316, encontrado 924.2309.

[α]_D²⁰ 18.6 ° (*c* 0.2, CH₂Cl₂).

Caracterización de 79-2d (t_R = 9.5 min)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 7H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 3H), 4.17 – 3.97 (m, 16H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 158.7, 148.6, 141.7, 139.9, 139.4, 139.1, 136.2, 136.0, 135.2, 132.9, 132.0, 131.7, 130.2, 130.1, 129.8, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 127.0, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 126.3, 126.2, 125.7, 125.0, 117.9, 87.8, 85.5, 71.3, 70.9, 68.8, 68.7, 68.5, 68.4, 68.4, 68.1, 66.3, 66.0, 61.6, 59.8, 52.4, 29.6, 29.5.

HRMS *m/z* calcd. para (C₅₇H₄₇N₃OFe₂ + Na) 924.2316, encontrado 924.2309.

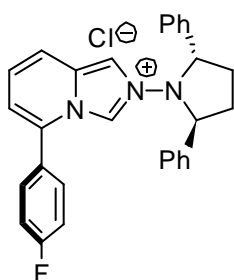
[α]_D²⁰ -24.3 ° (*c* 0.07, CH₂Cl₂).

V.III.9. Procedimiento general para la síntesis directa de sales de imidazo[1,5-*a*]piridinio

V.III.9.1. Por reacción con POCl₃ de las formamidas correspondientes

A una disolución de las formamidas correspondientes (1 eq) en tolueno (35 mL) se añade POCl₃ (1.1 eq) y la mezcla se agita a 80 °C durante una noche. Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de POCl₃ con unas gotas de NaHCO₃ saturado llevando la disolución hasta pH neutro, se filtran las sales y se extrae el filtrado con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en metanol y se somete a tratamiento de intercambio aniónico en resina Dowex 22-Cl durante 3 horas. De nuevo, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas CH₂Cl₂:MeOH obteniéndose las sales deseadas como cloruros.

V.III.9.1.1. Cloruro de 3-(4-fluorofenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (17b)



A partir de **16b** (1.68 g, 3.72 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17b** como una espuma marrón (1.45 g, 83%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (15:1). Cristales útiles para difracción de Rayos X se pueden obtener por evaporación lenta de una disolución del complejo en THF.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.18 (m, 8H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.44 – 5.38 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 2H).

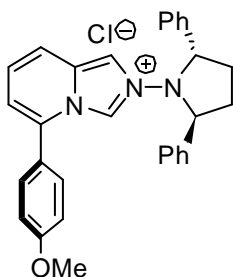
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163.8 (d, $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 251.4$ Hz), 137.7, 134.0, 130.6 (d, $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 8.5$ Hz), 129.0, 128.8, 128.5, 128.1, 127.6, 126.3, 124.8, 122.9, 118.0, 117.6, 117.1 (d, $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 21.9$ Hz), 114.5, 68.2, 31.2.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{F}$ 434.2033, encontrado 434.2025.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -94.5 ° (c 0.1, CHCl_3).

P.F.: 184-186 °C.

V.III.9.1.2. Cloruro de 3-(4-metoxifenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (17c)



A partir de **16c** (1.18 g, 2.54 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17c** como una espuma marrón (1.05 g, 86%) tras purificación cromatográfica en CH_2Cl_2 :MeOH (15:1).

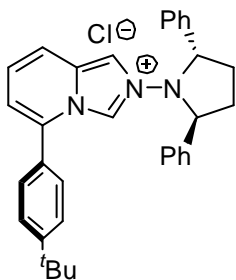
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 8H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 – 4.30 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.42 – 2.25 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 137.6, 134.7, 129.6, 129.2, 128.8, 128.6, 128.1, 124.8, 122.3, 122.0, 117.4, 117.2, 115.2, 114.9, 68.3, 55.5, 31.2.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$ 446.2232, encontrado 446.2239.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -61.4 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.III.9.1.3. Cloruro de 3-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (17d)



A partir de **16d** (957 mg, 1.96 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17d** como una espuma marrón (802 mg, 81%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

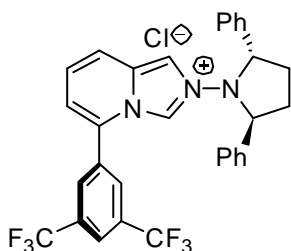
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.33 – 7.15 (m, 8H), 7.07 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.38 – 5.32 (m, 2H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 2.49 – 2.28 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154.7, 137.6, 134.6, 129.3, 128.8, 128.6, 128.1, 127.7, 127.4, 126.7, 124.7, 121.5, 117.8, 117.7, 115.6, 68.6, 35.0, 31.3, 31.0.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₃H₃₄N₃ 472.2753, encontrado 472.2774.

[α]_D²⁰ -63.7 ° (*c* 0.1, CHCl₃).

V.III.9.1.4. Cloruro de 3-((3,5-bis-trifluorometil)fenil)-2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (17e)



A partir de **16e** (777 mg, 1.37 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17e** como una espuma marrón (589 mg, 73%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

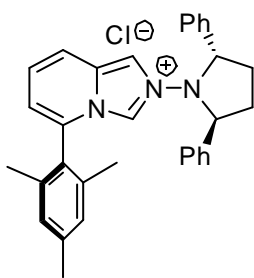
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.32 – 7.18 (m, 6H), 7.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 2H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 137.5, 133.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 34.2$ Hz), 132.5, 131.5, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.1, 124.9, 124.5, 123.3, 122.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.5$ Hz), 119.7, 119.2, 115.3, 68.5, 31.8.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{F}_6$ 552.1874, encontrado 552.1887.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -57.1 ° (c 0.2, CHCl_3).

V.III.9.1.5. Cloruro de 3-(mesitol)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin] imidazo[1,5-a]piridinio (17f)



A partir de **16f** (715 mg, 1.50 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17f** como una espuma marrón (595 mg, 80%) tras purificación cromatográfica en CH_2Cl_2 :MeOH (9:1).

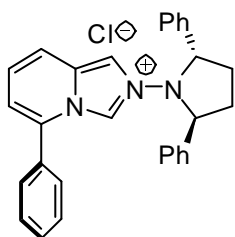
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.23 – 7.13 (m, 6H), 7.10 (dd, $J = 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 137.1, 136.72, 136.69, 132.8, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 125.9, 124.8, 120.2, 118.7, 118.2, 116.5, 68.1, 31.1, 21.2, 18.9, 18.5.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3$ 458.2596, encontrado 458.2593.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -86.9 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.III.9.1.6. Cloruro de 3-(fenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin] imidazo[1,5-a]piridinio (17g)



A partir de **16g** (2.48 g, 5.72 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17g** como una espuma marrón (1.92 g, 74%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

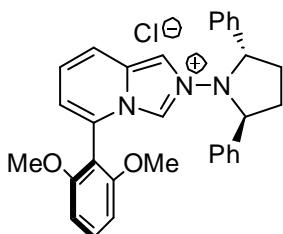
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.30 – 7.16 (m, 8H), 7.07 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.38 – 5.34 (m, 2H), 2.83 – 2.57 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 134.7, 131.2, 130.3, 129.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 124.7, 121.8, 117.9, 117.8, 115.5, 68.5, 31.4.

HRMS *m/z* calcd. para C₂₉H₂₆N₃ 416.2127, encontrado 416.2112.

[α]_D²⁰ -130.0 ° (*c* 0.1, CHCl₃).

V.III.9.1.7. Cloruro de 3-((2,6-dimetoxi)fenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin] imidazo[1,5-a]piridinio (17h)



A partir de **16h** (1.91 g, 3.87 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene **17h** como una espuma marrón (1.76 g, 89%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.30 – 7.11 (m, 6H), 7.05 (dd, *J* = 9.3, 7.2

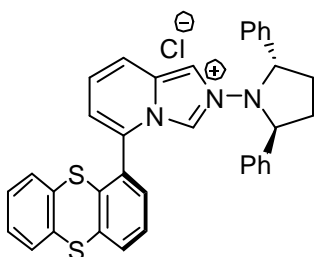
Hz, 1H), 6.78-6.63 (m, 3H), 5.34 – 5.27 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.82 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.25 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.7, 137.4, 133.2, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 124.5, 122.5, 120.2, 117.3, 113.9, 106.8, 104.4, 104.2, 68.5, 56.3, 56.1, 31.3.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 476.2338, encontrado 476.2331.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -75.9 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.III.9.1.8. Cloruro de 3-(triantrenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (34a)



A partir de **33a** (540 mg, 0.94 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene la mezcla de atropisómeros **34a** en una proporción 1:0.8 como una espuma amarilla (418 mg, 75%) tras purificación cromatográfica en CH_2Cl_2 :MeOH (15:1).

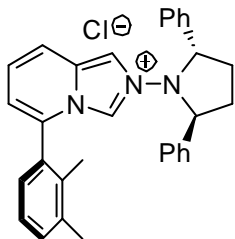
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 0.8H), 9.24 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.8H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 0.8H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1.6H), 7.46 – 7.34 (m, 9H), 7.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.23 – 7.08 (m, 18H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.8H), 6.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 5.6$ Hz, 1.6H), 5.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 1.6H), 2.72 – 2.58 (m, 3.6H), 2.44 – 2.25 (m, 3.6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 137.2, 137.0, 136.9, 136.8, 135.0, 135.0, 134.8, 134.5, 132.8, 132.5, 131.5, 131.3, 131.2, 131.1, 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.7, 125.8, 124.4, 124.3, 124.1, 121.8, 120.8, 119.6, 119.5, 118.7, 118.3, 116.3, 115.0, 68.2, 31.0, 30.9.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{S}_2$ 554.1725, encontrado 554.1735.

$[\alpha]_D^{20}$ -90.1 ° (c 0.3, CH₂Cl₂).

V.III.9.1.9. Cloruro de 3-(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (34c)



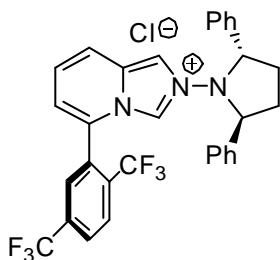
A partir de **33c** (427 mg, 0.93 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene la mezcla de atropoisómeros **34c** en una proporción 1:0.8 como una espuma verdosa (354 mg, 79%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 9.14 (s, 0.8H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 0.7H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.8H), 7.68 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 6H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 14H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 1.6H), 6.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.6H), 5.33 – 5.23 (m, 3.6H), 2.74 – 2.61 (m, 3.6H), 2.40 – 2.26 (m, 9H), 1.59 (s, 2.4H), 1.52 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 138.6, 137.4, 137.3, 135.0, 134.9, 134.5, 134.3, 132.7, 132.7, 129.6, 129.6, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.3, 127.0, 126.9, 126.8, 124.8, 124.7, 121.7, 120.8, 118.4, 118.3, 118.0, 117.9, 115.9, 115.6, 68.5, 68.4, 31.5, 31.2, 30.2, 29.5, 20.3, 20.3, 15.8, 15.7.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₁H₃₀N₃ 444.2440, encontrado 444.2448.

$[\alpha]_D^{20}$ -67.7 ° (c 0.1, CH₂Cl₂).

V.III.9.1.10. Cloruro de 3-((2,5-bis-trifluorometil)fenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (34d)

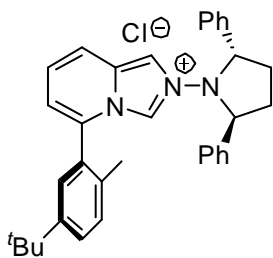
A partir de **33d** (152 mg, 0.27 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene la mezcla de atropoisómeros **34d** en una proporción 1:1 como una espuma amarilla (72 mg, 49%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 4H), 7.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 9H), 7.33 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 12H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 4H), 2.34 – 2.26 (m, 4H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 137.2, 129.7, 129.5, 129.1, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 125.2, 124.4, 124.0, 124.0, 123.4, 119.7, 119.4, 119.0, 118.7, 115.2, 114.2, 68.2, 68.1, 31.8, 31.5, 31.3, 30.3.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₁H₂₄N₃F₆ 552.1874, encontrado 552.1871.

[α]_D²⁰ -45.0 ° (*c* 0.1, CHCl₃).

V.III.9.1.11. Cloruro de 3-((2-metil-5-*tert*-butil)fenil)-2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (34e)

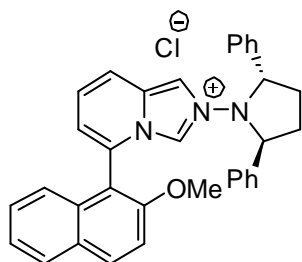
A partir de **33e** (160 mg, 0.32 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene la mezcla de atropoisómeros **34e** en una proporción 1:0.8 como una espuma verdosa (107 mg, 69%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 0.8H), 7.87 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 5H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 0.8H), 7.21 – 7.06 (m, 15H), 7.01 (sa, 1H), 6.96 (sa, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1.8H), 5.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 1.6H), 2.73 – 2.59 (m, 3.6H), 2.40 – 2.32 (m, 3.6H), 1.60 (s, 2.4H), 1.58 (s, 3H), 1.28 (s, 7.2H), 1.27 (s, 9H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 150.6, 150.5, 137.4, 137.3, 134.5, 134.2, 133.5, 133.4, 131.2, 131.1, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.1, 126.5, 126.0, 124.8, 124.7, 120.8, 120.4, 118.6, 118.6, 118.5, 118.5, 116.7, 68.9, 68.5, 34.6, 31.8, 31.3, 31.2, 30.3, 29.6, 18.2, 18.1.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₄H₃₆N₃ 486.2909, encontrado 486.2899.

[α]_D²⁰ -57.9 ° (*c* 0.1, CHCl₃).

V.III.9.1.12. Cloruro de 3-(2-metoxinaftalen)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (50)

A partir de **49** (188 mg, 0.37 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.1. se obtiene la mezcla de diastereoisómeros **50** en una proporción 0.7:1. como una espuma marrón (154 mg, 79%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (20:1). Condiciones de separación de diastereoisómeros:

Columna HPLC IA CH₂Cl₂:Hex:TEA:TFA (75:25:0.3:0.1), 10 minutos volumen muerto, 30s/tubo, t_R = 18.3 min y t_R = 22.5 min.

Caracterización de 50-1d (t_R = 18.3 min)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.25 – 7.09 (m, 7H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 3.76 (m, 3H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 133.7, 132.0, 129.8, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 124.6, 124.4, 122.9, 122.3, 120.7, 118.7, 115.8, 112.8, 111.4, 69.0, 56.4, 31.7.

HRMS *m/z* calcd. C₃₄H₃₀N₃O 496.2389, encontrado 496.2409.

[α]_D²⁰ -30.4 ° (*c* 0.3, CHCl₃).

Caracterización de 50-2d (t_R = 22.5 min)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m,

2H), 7.16 – 7.08 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.25 – 5.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 137.5, 135.2, 133.7, 132.2, 130.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 125.0, 124.4, 123.3, 122.6, 120.4, 118.0, 115.2, 112.9, 111.1, 68.4, 56.4, 31.1.

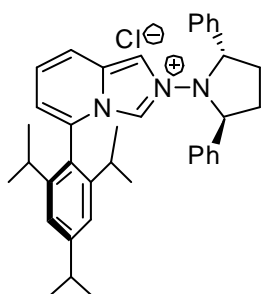
HRMS m/z calcd. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$ 496.2389, encontrado 496.2409.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -122.4 ° (c 0.4, CHCl_3).

V.III.9.2. Por reacción con Et_3N y Tf_2O de las formamidas correspondientes.

A una disolución de las formamidas correspondientes (1 eq) en CH_2Cl_2 seco a -40 °C (8 mL) se añade Et_3N seca (1.1 eq) y se agita a esa temperatura durante 5 minutos. A continuación se añade de la misma forma Tf_2O y la mezcla de reacción se pone a temperatura ambiente durante 4 horas. Trascurrido este tiempo se eliminan los volátiles a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ obteniéndose las sales deseadas como triflatos. Estas sales se disuelven en metanol y se somete a tratamiento de intercambio aniónico en resina Dowex 22-Cl durante 3 horas. De nuevo, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ obteniéndose las sales deseadas como cloruros.

V.III.9.2.1. Cloruro de 3-((2,4,6-triisopropil)fenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-a]piridinio (17a)



A partir de **16a** (763 mg, 1.36 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se

obtiene **17a** como una espuma marrón (675 mg, 86%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (30:1).

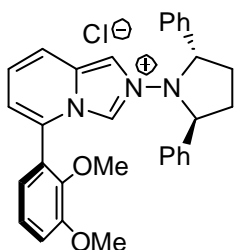
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.24 – 7.09 (m, 9H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.36 – 5.30 (m, 2H), 3.02 – 2.94 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 152.8, 147.9, 147.7, 137.3, 132.4, 129.4, 128.9, 128.7, 128.1, 124.4, 124.1, 122.4, 122.3, 120.6, 119.6, 118.7, 117.6, 69.1, 34.5, 32.1, 31.0, 30.9, 24.9, 24.8, 24.0, 23.9, 23.8, 23.8.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₈H₄₄N₃ 542.3535, encontrado 542.3541.

[α]_D²⁰ -106.0 ° (*c* 0.1, CHCl₃).

V.III.9.2.2. Cloruro de 3-(2,3-dimetoxifenil)-2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (**34b**)



A partir de **33b** (181 mg, 0.37 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene **34b** como una espuma marrón (157 mg, 83%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

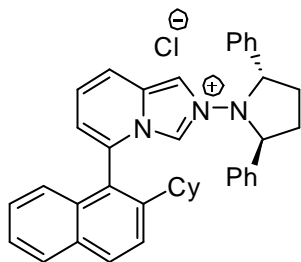
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.38 – 7.15 (m, 10H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.33 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 146.7, 137.3, 132.3, 128.8, 128.6, 128.3, 125.5, 124.2, 122.4, 118.9, 115.5, 68.8, 61.4, 56.1, 31.5.

HRMS m/z calcd. para $C_{31}H_{30}N_3O_2$ 476.2338, encontrado 476.2347.

$[\alpha]_D^{20}$ -73.8 (c , 0.06, CH_2Cl_2).

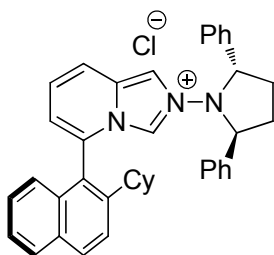
V.III.9.2.3. Cloruro de 3-(2-ciclohexilnaftalen)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-difenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (45)



A partir de **44** (722 mg, 1.28 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene la mezcla de diastereoisómeros **45** en una proporción 0.7:1 como una espuma marrón (730 mg, 98%) tras purificación cromatográfica en CH_2Cl_2 :MeOH (20:1).

Condiciones de separación de diastereoisómeros: Columna HPLC IA CH_2Cl_2 :Hex:TEA:TFA (80:20:0.3:0.1), 10 minutos volumen muerto, 30s/tubo, $t_R = 12.1$ min y $t_R = 13.9$ min.

Caracterización de (*S_a*,*R*)-45 ($t_R = 12.1$ min)



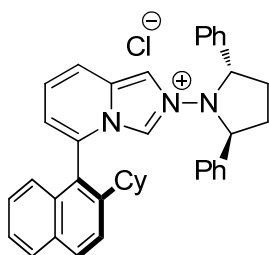
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 6H), 6.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 3H), 1.19 – 1.03 (m, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 137.0, 132.3, 131.9, 131.3, 130.6, 129.4, 128.8, 128.6, 128.1, 127.9, 126.5, 124.9, 124.5, 123.7, 122.9, 120.7, 120.0, 119.2, 117.5, 68.7, 42.1, 34.4, 33.8, 31.7, 26.3, 26.2, 25.5.

HRMS m/z calcd. $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_3$ 548.3066, encontrado 548.3055.

$[\alpha]_D^{20}$ -22.6 ° (c 0.1, CH_2Cl_2).

Caracterización de (R_a,R)-45 ($t_R = 13.9$ min)



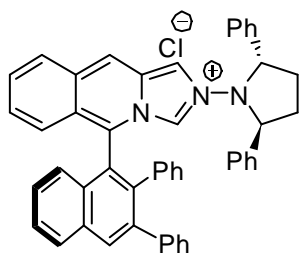
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 6H), 6.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.09 – 5.06 (m, 2H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 4H), 1.50 – 1.38 (m, 3H), 1.21 – 1.06 (m, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 137.0, 132.2, 131.9, 131.4, 130.6, 129.3, 128.9, 128.7, 128.1, 127.5, 126.3, 124.7, 124.6, 123.6, 123.2, 120.2, 119.6, 119.5, 117.6, 68.1, 42.1, 34.5, 33.5, 31.3, 26.4, 26.2, 25.5.

HRMS m/z calcd. $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_3$ 548.3066, encontrado 548.3055.

$[\alpha]_D^{20}$ -130.2 ° (c 0.3, CH_2Cl_2).

V.III.9.2.4. Cloruro de 2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]-5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*b*]isoquinolinio ((*R_a*,*R*)-60)



A partir de (*R_a*,*R*)-59 (217 mg, 0.32 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene (*R_a*,*R*)-60 como una espuma amarilla (195 mg, 88%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (9:1).

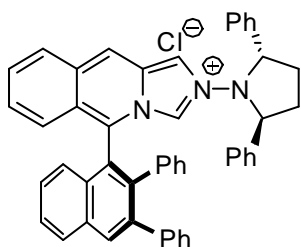
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 11H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 – 6.55 (m, 3H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.40 – 5.32 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 141.7, 140.5, 139.8, 137.3, 136.9, 133.4, 132.9, 129.8, 129.4, 129.2, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.3, 127.2, 126.7, 125.4, 125.1, 123.6, 123.4, 116.9, 116.9, 115.1, 69.1, 32.2.

HRMS *m/z* calcd. C₄₉H₃₈N₃ 668.3066, encontrado 668.3082.

[α]_D²⁰ -403.6 ° (*c* 0.06, CH₂Cl₂).

V.III.9.2.5. Cloruro de 2-[(2'*S*,5'*S*)-2',5'-difenilpirrolidin]-5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*b*]isoquinolinio ((*S_a*,*R*)-60)



A partir de (*S_a*,*R*)-59 (272 mg, 0.39 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado

V.III.9.2. se obtiene (*S_a*,*R*)-**60** como una espuma amarilla (213 mg, 76%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (9:1).

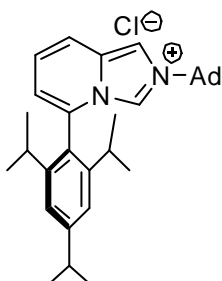
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 7.19 – 7.08 (m, 9H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.64 – 6.54 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.30 – 5.25 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 141.7, 140.5, 139.9, 137.4, 136.9, 133.3, 132.7, 129.8, 129.7, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3, 127.3, 127.1, 126.4, 125.3, 124.9, 123.6, 117.2, 115.3, 114.9, 68.0, 31.5.

HRMS *m/z* calcd. C₄₉H₃₈N₃ 668.3066, encontrado 668.3082.

[α]_D²⁰ 52.4 ° (*c* 0.08, CH₂Cl₂).

V.III.9.2.6. Cloruro de 3-((2,4,6-triisopropil)fenil)-2-(adamantil) imidazo[1,5-*a*]piridinio (**9**)



A partir de **8** (260 mg, 0.55 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene **9** como un sólido marrón claro (244 mg, 90%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.96 (hept, *J* = 6.8 Hz,

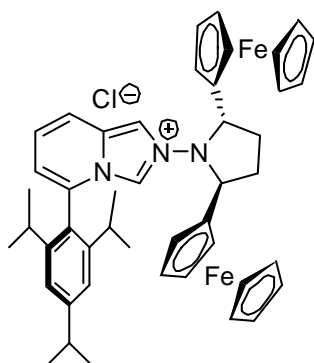
^1H), 2.28 – 2.18 (m, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 8H), 1.75 – 1.72 (m, 6H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 147.9, 133.0, 131.6, 124.5, 124.2, 122.6, 119.9, 119.9, 117.4, 116.0, 62.3, 43.1, 35.1, 34.4, 31.1, 29.4, 24.8, 24.3, 23.8.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_2$ 455.3426, encontrado 455.3416.

P.F.: 148-150 °C.

V.III.9.2.7. Cloruro de 3-((2,4,6-triisopropil)fenil)-2-[(2'S,5'S)-2',5'-diferrocenilpirrolidin]imidazo[1,5-*a*]piridinio (78)²³⁶



A partir de **77**²²² (280 mg, 0.36 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene **78** como una espuma amarilla (220 mg, 77%) tras purificación cromatográfica en CH_2Cl_2 :MeOH (20:1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.78 – 4.74 (m, 2H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 4.18 – 4.15 (m, 12H), 3.94 – 3.90 (m, 2H), 3.55 – 3.51 (m, 2H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.95 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.07 – 1.03 (m, 6H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

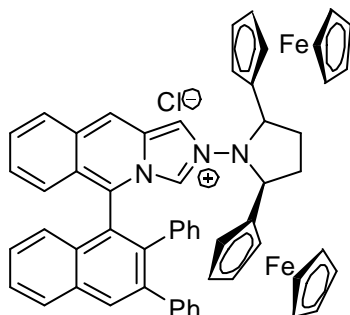
^{13}C RMN (100 MHz, MeOD) δ 152.5, 147.8, 147.7, 133.0, 128.7, 125.5, 124.8, 124.5, 121.9, 121.8, 119.8, 116.6, 114.4, 83.8, 68.9, 68.7, 68.3, 68.0, 66.1, 64.4, 34.3, 31.0, 30.8, 28.9, 23.8, 23.7, 23.1, 22.8, 22.8.

²³⁶ En colaboración con Rocío Martín Parra, Universidad de Sevilla.

HRMS m/z calcd. para $C_{46}H_{52}N_3Fe_2$ 758.2860, encontrado 758.2870.

$[\alpha]_D^{20}$ -30.8 (c , 0.02, CH_2Cl_2).

V.III.9.2.8. Cloruro de 2-[(2'S,5'S)-2',5'-diferrocenilpirrolidin]-5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-*b*]isoquinolinio (80-1d)



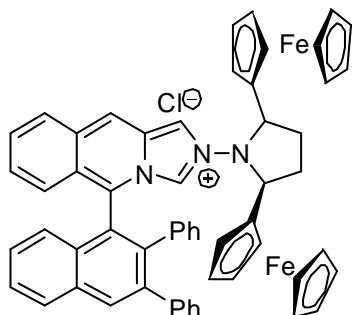
A partir de **79-1d** (116 mg, 0.13 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene **80-1d** como una espuma amarilla (101 mg, 84%) tras purificación cromatográfica en CH_2Cl_2 :MeOH (15:1).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 7H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 6.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 2H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 10H), 4.12 – 4.07 (m, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.6, 140.5, 139.8, 137.0, 135.2, 133.4, 132.8, 129.9, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 127.6, 127.4, 127.1, 127.1, 125.4, 125.4, 125.0, 123.9, 123.6, 118.4, 117.6, 116.1, 83.3, 69.0, 68.9, 68.4, 66.8, 66.6, 30.2.

HRMS m/z calcd. $C_{57}H_{46}N_3Fe_2$ 884.2391, encontrado 884.2372.

$[\alpha]_D^{20}$ 33.2 ° (c 0.4, CH_2Cl_2).

V.III.9.2.9. Cloruro de 2-[(2'S,5'S)-2',5'-diferrocenilpirrolidin]-5-(2,3-difenilnaftalen-1-il)imidazo[1,5-b]isoquinolinio (80-2d)

A partir de **79-2d** (113 mg, 0.12 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.III.9.2. se obtiene **80-2d** como una espuma amarilla (57 mg, 52%) tras purificación cromatográfica en CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 6H), 4.15 – 4.08 (m, 6H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.97 (m, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 141.8, 140.3, 139.8, 137.2, 135.2, 133.2, 132.7, 129.8, 129.7, 129.5, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.1, 126.6, 125.2, 125.0, 123.7, 123.5, 119.4, 117.8, 112.7, 83.9, 83.4, 68.8, 69.3, 69.0, 68.9, 68.8, 68.6, 68.4, 68.3, 68.1, 67.0, 65.4, 65.0, 32.2, 31.9, 27.9, 27.6.

HRMS *m/z* calcd. C₅₇H₄₆N₃Fe₂ 884.2391, encontrado 884.2372.

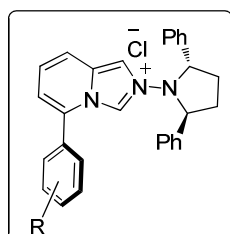
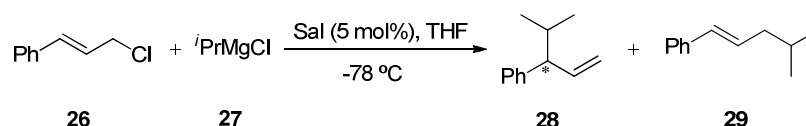
[α]_D²⁰ -54.9 ° (*c* 0.1, CH₂Cl₂).

V.IV. Reacciones de adición alílica asimétrica libre de cobre entre derivados de cinamilo y reactivos de Grignard catalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos

V.IV.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 la temperatura deseada 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 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(sat)}$ (2 mL) y se extrae con Et_2O (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca con NaSO_4 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.

V.IV.1.1. Adición de cloruro de *iso*-propilmagnesio a cloruro de cinamilo



- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| 17a R = 2,4,6- <i>i</i> -Pr | 17e R = 3,5- CF_3 |
| 17b R = 4-F | 17f R = 2,4,6-Me |
| 17c R = 4-OMe | 17g R = H |
| 17d R = 4- <i>t</i> -Bu | 17h R = 2,6-OMe |

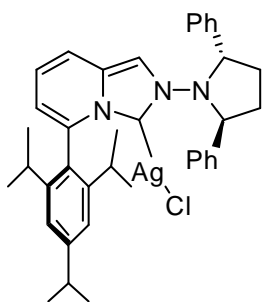
Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el apartado V.IV.1. y siendo la carga de la sal precursora del catalizador un 5 mol%, se obtienen los productos **28** y **29**, cuyos datos espectroscópicos son coincidentes con los de la bibliografía.¹¹⁹ Los diferentes resultados obtenidos se resumen 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.²³⁷

V.V. Procedimiento general para la preparación de los complejos carbeno-haluro de plata(I)

A una disolución del haluro de imidazo[1,5-*a*]piridinio (1 eq) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se añade Ag₂O (1.2 eq) y se agita en ausencia de luz a temperatura ambiente durante tres horas. Transcurrido el tiempo de reacción la disolución se filtra a través de celita y se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida para obtener los correspondientes complejos de plata (I).

V.V.1. Complejo 23a



A partir de **17a** (100 mg, 0.17 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23a** como un sólido blanco (95 mg, 80%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.

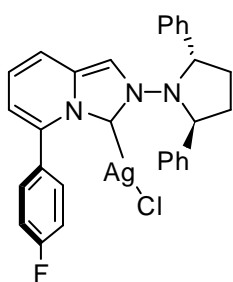
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 10H), 6.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.64 – 2.78 (m, 2H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

²³⁷ Caló, V.; Nacci, A.; Fiandanese, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10799.

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}} = 273$ Hz), 171.4 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}} = 236$ Hz), 151.9, 146.5, 146.4, 138.7, 137.5, 129.58, 129.52, 128.4, 128.0, 127.4, 127.2, 126.6, 126.2, 122.2, 122.1, 122.0, 116.1, 115.5, 109.1, 109.0, 68.5, 65.8, 34.4, 32.7, 31.1, 30.9, 28.9, 24.9, 24.8, 24.2, 24.1, 24.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -141.6 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.V.2. Complejo 23b



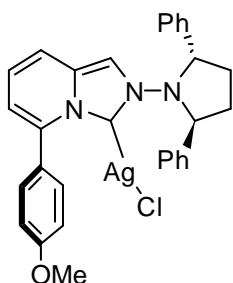
A partir de **17b** (47 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23b** como un sólido amarillo claro (56 mg, 97%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano sobre una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a -28 °C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.14 (m, 14H), 7.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.38 – 4.50 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.3 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}} = 275$ Hz), 170.3 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}} = 237$ Hz), 164.1 (d, $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 212.2$ Hz), 138.8, 138.4, 131.0 (d, $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 6.7$ Hz), 130.1, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 127.6, 125.1, 122.4, 116.9 (d, $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 18.9$ Hz), 115.3, 110.5, 110.6, 67.5, 30.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -115.2 ° (c 0.2, CHCl_3).

V.V.3. Complejo 23c



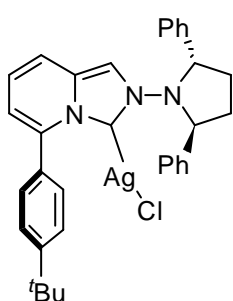
A partir de **17c** (48 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23c** como un sólido amarillo claro (58 mg, 98%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.19 (m, 10H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 5.61 – 4.61 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.83 – 2.53 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}}$ = 276 Hz), 171.4 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}}$ = 239 Hz), 161.4, 139.5, 138.9, 130.2, 128.8, 128.2, 128.1, 127.5, 125.3, 122.5, 116.2, 115.4, 114.7, 110.1, 110.0, 67.5, 56.0, 30.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -98.0 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.V.4. Complejo **23d**



A partir de **17d** (51 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23d** como un sólido blanco (61 mg, 99%).

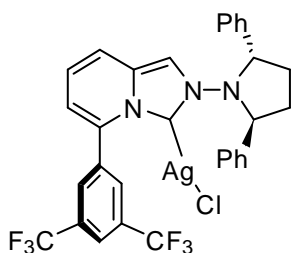
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 12H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 6.37 – 6.32 (m, 1H), 5.72 – 4.18 (m, 2H), 2.74 – 2.61 (m, 2H), 2.32 –

2.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171.6 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}}$ = 275 Hz), 171.6 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}}$ = 238 Hz), 153.8, 139.7, 138.9, 130.2, 130.1, 130.1, 128.8, 128.5, 128.2, 127.5, 126.6, 122.5, 116.3, 114.6, 109.6, 109.6, 67.4, 35.0, 31.5, 31.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -156.3 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.V.5. Complejo **23e**



A partir de **17e** (59 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene

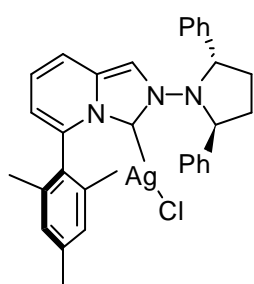
23e como un sólido amarillo claro (54 mg, 78%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano sobre una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a $-28\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.72 (sa, 1H), 7.56 (sa, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 9H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.15 – 4.95 (m, 2H), 2.77 – 2.55 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}} = 274$ Hz), 170.5 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}} = 238$ Hz), 138.6, 136.1, 135.1, 133.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.2$ Hz), 129.5, 128.9, 128.4, 128.2, 124.5, 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.6$ Hz), 122.2, 118.1, 116.5, 111.7, 111.6, 67.7, 30.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -130.1 $^\circ$ (c 0.1, CHCl_3).

V.V.6. Complejo 23



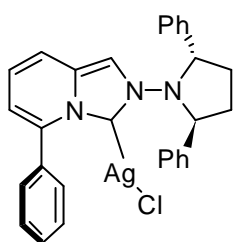
A partir de **17f** (49 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23f** como un sólido amarillo claro (59 mg, 98%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.14 (m, 10H), 7.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}} = 273$ Hz), 170.5 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}} = 239$ Hz), 141.2, 138.8, 138.1, 138.1, 136.2, 136.2, 129.6, 129.6, 129.4, 129.4, 129.3, 128.7, 128.7, 128.1, 127.6, 122.6, 116.2, 114.8, 110.2, 110.2, 67.9, 66.7, 31.4, 29.6, 21.6, 19.47, 19.20.

$[\alpha]_D^{20}$ -150.3 ° (c 0.1, CHCl₃).

V.V.7. Complejo 23g



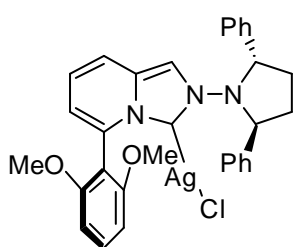
A partir de **17g** (45 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23g** como un sólido amarillo claro (55 mg, 98%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a -28 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.40 (m, 3H), 7.33 – 7.13 (m, 12H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.40 – 4.59 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.35 – 2.17 (m, 2H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (d, *J*_{13C-109Ag} = 275 Hz), 171.4 (d, *J*_{13C-107Ag} = 238 Hz), 139.4, 138.9, 133.2, 130.4, 129.6, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 127.5, 122.5, 116.4, 114.9, 110.3, 110.3, 67.6, 30.7.

$[\alpha]_D^{20}$ -130.9 ° (c 0.1, CHCl₃).

V.V.8. Complejo 23h



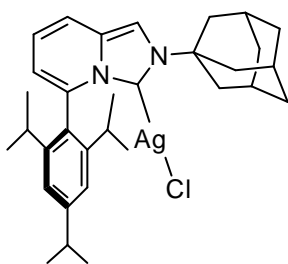
A partir de **17h** (51 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **23h** como un sólido amarillo claro (60 mg, 97%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.12 (m, 10H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.66 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.46 – 4.52 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.30 – 2.27 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8 (d, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}} = 278$ Hz), 170.8 (d, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}} = 241$ Hz), 158.0, 158.0, 138.9, 133.2, 132.5, 130.1, 130.1, 128.6, 128.5, 128.1, 127.5, 126.8, 126.4, 125.1, 122.5, 116.3, 116.2, 110.8, 108.9, 108.8, 105.1, 105.0, 68.5, 65.7, 56.1, 56.1, 31.9, 29.4.

$[\alpha]_D^{20}$ -141.8 ° (c 0.1, CHCl_3).

V.V.9. Complejo **24**

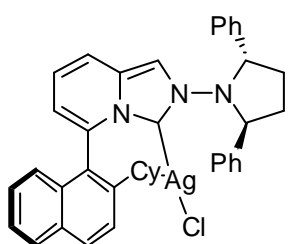


A partir de **9** (152 mg, 0.31 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **24** como un sólido blanco cristalino (167 mg, 78%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.96 (dd, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.04 (hept, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.42 – 2.40 (m, 6H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.28 – 2.25 (m, 3H), 1.84 – 1.68 (m, 6H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 146.7, 138.2, 130.2, 130.1, 127.7, 122.7, 122.0, 116.9, 116.0, 109.0, 108.9, 59.6, 44.7, 35.8, 34.6, 31.3, 29.9, 25.1, 24.4, 24.2. (Carbono carbénico no detectado).

V.V.10. Complejo (S_a, R)-**61**



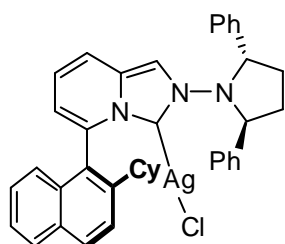
A partir de (S_a, R)-**45** (58 mg, 0.10 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene (S_a, R)-**61** como un sólido amarillo claro (68 mg, 99%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 10H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.21 – 4.64 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.33 – 2.05 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.38 – 1.16 (m, 2H), 1.11 – 1.01 (m, 1H), 0.92 – 0.72 (m, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 138.7, 136.6, 132.5, 131.5, 131.2, 129.8, 129.7, 129.0, 128.5, 128.1, 127.2, 126.8, 125.7, 125.0, 124.0, 122.4, 116.8, 116.1, 109.3, 42.4, 34.6, 34.0, 26.6, 26.5, 25.9. (Carbono carbénico no detectado).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -122.3 ° (c 0.08, CH_2Cl_2).

V.V.11. Complejo (R_a,R)-61



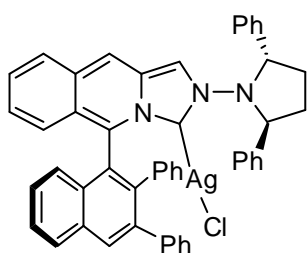
A partir de (R_a,R)-45 (58 mg, 0.10 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene (R_a,R)-61 como un sólido amarillo claro (68 mg, 99%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30 – 7.07 (m, 12H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.60 – 5.33 (m, 1H), 4.99 – 4.66 (m, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.40 – 1.16 (m, 2H), 1.10 – 1.02 (m, 1H), 0.94 – 0.70 (m, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.7, 136.8, 132.4, 131.3, 131.1, 129.5, 129.5, 128.8, 128.7, 128.1, 127.8, 127.1, 126.8, 125.5, 124.8, 124.4, 122.4, 116.8, 116.2, 111.1, 67.0, 42.5, 34.6, 33.8, 30.5, 26.8, 26.7, 25.9. (Carbono carbénico no detectado).

$[\alpha]_D^{20}$ -152.0 ° (c 0.15, CH₂Cl₂).

V.V.13. Complejo (*R_a,R*)-62



ambiente.

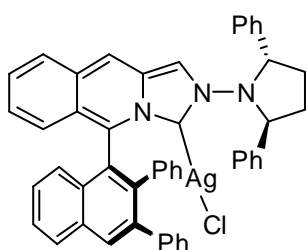
A partir de (*R_a,R*)-60 (93 mg, 0.132 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene (*R_a,R*)-62 como un sólido amarillo (105 mg, 98%). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de ciclohexano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a temperatura

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 13H), 6.95 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.82 – 6.73 (m, 4H), 6.68 – 6.61 (m, 2H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 5.30 – 5.10 (m, 1H), 5.03 – 4.75 (m, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.43 – 2.15 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.0 (dd, *J*_{13C-109Ag} = 277 Hz, *J*_{13C-107Ag} = 243 Hz), 141.0, 140.8, 140.7, 138.7, 138.5, 133.6, 133.3, 132.6, 130.6, 130.5, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.5, 128.1, 127.7, 127.5, 127.3, 127.1, 126.9, 126.8, 126.5, 126.4, 126.3, 125.7, 125.3, 124.2, 122.9, 113.5, 106.5, 69.4, 65.6, 33.1, 28.9.

$[\alpha]_D^{20}$ -191.4 (c, 0.03, CH₂Cl₂).

V.V.14. Complejo (*S_a,R*)-62



A partir de (*S_a,R*)-60 (96 mg, 0.136 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene (*S_a,R*)-62 como un sólido amarillo (106 mg, 96%).

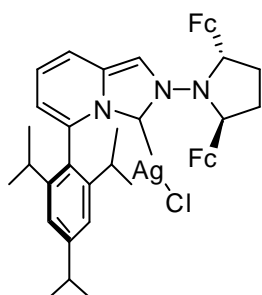
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.07 (m, 15H), 6.98 – 6.88 (m, 4H), 6.86 – 6.80 (m, 3H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.71 – 6.69 (m, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 5.48 – 5.32 (m, 1H), 4.90 – 4.61 (m, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 140.6, 140.5, 138.6, 138.3, 133.5, 133.3, 132.7, 130.5, 130.0, 129.3, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.1, 127.6, 127.4, 127.4, 127.1, 127.0, 127.0, 126.6, 126.4, 126.4, 126.0, 125.5, 124.5, 123.6, 113.6, 68.4, 66.1, 29.4. (Carbono carbénico no detectado).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +271.8 (c , 0.02, CH_2Cl_2).

V.V.12. Complejo 81

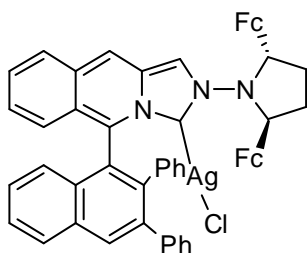


A partir de **78** (49 mg, 0.062 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **81** como un sólido naranja (55 mg, 99%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.26 – 4.23 (m, 4H), 4.13 (s, 5H), 4.07 (s, 5H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 2.52 – 2.48 (m, 1H), 2.36 – 2.34 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6 (dd, $J_{13\text{C}-109\text{Ag}} = 278$ Hz, $J_{13\text{C}-107\text{Ag}} = 238$ Hz), 152.0, 146.6, 146.6, 137.9, 129.5, 129.4, 127.4, 122.3, 122.2, 122.0, 116.3, 115.5, 110.8, 85.8, 85.4, 77.3, 70.4, 68.9, 68.7, 68.6, 68.4, 67.3, 66.9, 66.2, 64.9, 61.5, 34.6, 31.2, 31.2, 30.5, 28.5, 25.3, 25.1, 24.5, 24.4, 24.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ + 9.9 (c , 0.4, CH_2Cl_2).

V.V.12. Complejo 82-1d

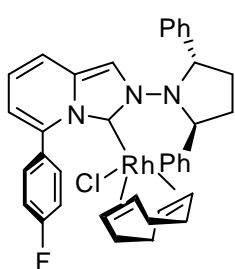
A partir de **80-1d** y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.V. se obtiene **82-1d** como un sólido amarillo claro (90%).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.28 – 7.17 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.79 (m, 6H), 6.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.26 (m, 3H), 4.14 (s, 10H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.08 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 140.6, 140.6, 138.7, 135.1, 133.4, 133.1, 132.23, 130.6, 130.3, 129.5, 128.9, 128.7, 128.4, 127.9, 127.5, 127.3, 127.1, 126.9, 126.8, 126.4, 126.3, 126.1, 125.6, 125.0, 124.5, 122.5, 113.8, 86.1, 85.1, 70.4, 68.9, 68.8, 68.6, 68.5, 68.4, 67.3, 66.6, 66.2, 29.7

V.VI. Procedimiento general para la síntesis de los complejos $\text{RhCl}(\text{ImPy})(\text{COD})$

A una suspensión de $(\text{RhCl}(\text{COD}))_2$ (0.5 eq) en THF seco (1 mL) se añade KO^tBu (1 eq) y la disolución resultante se agita durante diez minutos. A continuación se añade la sal de imidazo[1,5-*a*]piridinio correspondiente (1 eq) y la mezcla de reacción se agita bajo Ar durante una noche. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas AcOEt-Cy.

V.VI.1. Complejo 25b

A partir de **17b** (47 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25b** como un sólido amarillo (44 mg, 65%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:4). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por

evaporación muy lenta de una disolución del compuesto en CHCl_3 a temperatura ambiente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.41 (m, 4H), 7.32 – 7.13 (m, 8H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.61 – 2.32 (m, 5H), 1.81 – 1.63 (m, 3H), 1.51 – 1.34 (m, 3H), 1.36 – 1.27 (m, 1H).

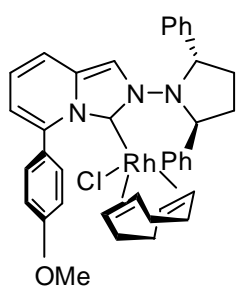
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 59.1$ Hz), 163.3 (d, $J_{13\text{C-}^{19}\text{F}} = 250.2$ Hz), 138.9, 138.3, 137.9, 131.7, 130.4, 129.0, 128.97, 128.94, 128.91, 128.05, 128.02, 127.9, 127.68, 120.6, 116.6, 116.1, 108.8, 95.5 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 8.1$ Hz), 91.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.7$ Hz), 68.6 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.7$ Hz), 67.8, 66.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 14.8$ Hz), 63.4, 32.8, 31.6, 31.2, 29.0, 27.2, 26.1.

HRMS m/z calcd. Para $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{ClRhF}$ 679.1637, encontrado 679.1660.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -277.3 ° (c 0.1, CHCl_3).

P.F.: 215-220 °C (dec.).

V.VI.2. Complejo 25c



A partir de **17c** (50 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25c** como un sólido amarillo (51 mg, 71%) tras purificación cromatográfica en $\text{AcOEt}:\text{Cy}$ (1:2).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.23 – 7.00 (m, 9H), 6.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.57 – 6.48 (m, 2H), 6.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 3.91 (s,

3H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.76 – 2.72 (m, 1H), 2.56 – 2.31 (m, 5H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 3H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 0.89 – 0.81 (m, 1H).

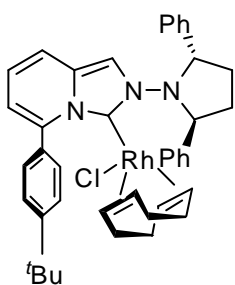
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 173.1 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 51.5$ Hz), , 160.4, 140.1, 138.7, 138.2, 130.7, 129.2, 129.1, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 120.9, 116.2, 115.8, 108.7, 95.2 (d, $J = 8.1$ Hz), 91.4 (d, $J = 7.7$ Hz), 68.5 (d, $J = 15.0$ Hz), 67.9, 67.0 (d, $J = 14.6$ Hz), 63.6, 55.6, 33.1, 31.9, 31.3, 29.3, 27.3, 26.2.

HRMS m/z calcd. Para $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{OCIRh}$ 691.1837, encontrado 691.1866.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -229.1 ° (c 0.1, CHCl_3).

P.F.: 135-140 °C (dec.).

V.VI.3. Complejo 25d



A partir de **17d** (51 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25d** como un sólido amarillo (70 mg, 97%) tras purificación cromatográfica en $\text{AcOEt}:\text{Cy}$ (1:4). Cristales útiles para difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano en una disolución del complejo en CHCl_3 a temperatura ambiente.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (sa, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.23 – 7.13 (m, 7H), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (dd, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.05 – 4.98 (m, 1H), 4.63 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.39 (m, 4H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.58 – 1.53 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 – 1.24 (m, 2H).

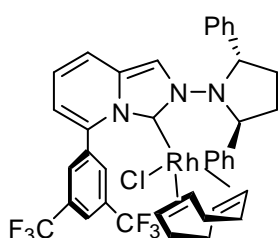
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 173.4 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 51.2$ Hz), 151.9, 140.4, 138.9, 138.4, 133.2, 130.9, 129.2, 129.1, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 126.2, 120.9, 116.3, 116.4, 108.7, 95.8 (d, $J = 8.0$ Hz), 90.9 (d, $J = 8.0$ Hz), 68.1, 67.6 (d, $J = 15.2$ Hz), 67.4 (d, $J = 14.5$ Hz), 63.7, 34.9, 32.3, 32.1, 31.8, 31.5, 30.1, 26.9, 26.3.

HRMS m/z calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{ClRh}$ 717.2357, encontrado 717.2335.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -191.9 ° (c 0.1, CHCl_3).

P.F.: 146 °C.

V.VI.4. Complejo 25e



A partir de **17e** (59 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25e** como un sólido amarillo (79 mg, 99%) tras purificación cromatográfica en AcOEt: Cy (1:3). Cristales útiles para difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en CH_2Cl_2 a -28 °C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 0.81 – 0.89 (m, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 52.0$ Hz), 138.5, 138.2, 137.7, 137.0, 134.5, 130.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 130.3, 129.6, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 125.1,

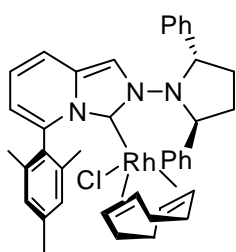
123.0, 121.4 (q, $J_{C-F} = 270.5$ Hz), 120.8, 118.0, 109.7, 96.1 (d, $J = 8.2$ Hz), 92.9 (d, $J = 7.2$ Hz), 70.5 (d, $J = 14.0$ Hz), 68.2, 67.6 (d, $J = 14.6$ Hz), 63.5, 33.5, 31.6, 31.0, 28.8, 27.6, 26.4.

HRMS m/z calcd. para $C_{39}H_{35}N_3F_6ClRh$ 797.1479, encontrado 797.1501.

$[\alpha]_D^{20}$ -200.8 ° (c 0.1 $CHCl_3$).

P.F.: 185-190 °C (dec.).

V.VI.5. Complejo **25f**



A partir de **17f** (49 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25f** como un sólido amarillo (35 mg, 48%) tras purificación cromatográfica en AcOEt: Cy (1:3).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.82 – 4.78 (m, 1H), 4.75 – 4.72 (m, 1H), 4.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.89 – 1.85 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.90 – 0.85 (m, 1H).

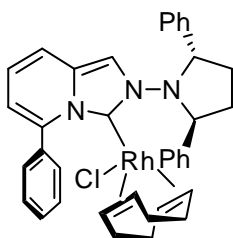
^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4 (d, $J_{C-Rh} = 51$ Hz), 139.1, 138.8, 138.3, 138.2, 138.1, 137.2, 133.3, 130.6, 130.0, 129.4, 128.23, 128.19, 128.18, 127.97, 127.93, 127.8, 121.6, 116.1, 115.8, 109.7, 93.2 (d, $J = 7.9$ Hz), 92.7 (d, $J = 8.6$ Hz), 72.7 (d, $J = 14.5$ Hz), 67.7, 66.2 (d, $J = 14.3$ Hz), 63.6, 35.5, 30.5, 29.9, 29.0, 27.3, 26.8, 22.0, 21.4, 19.2.

HRMS m/z calcd. Para $C_{40}H_{42}N_3ClRh$ 702.2122, encontrado 702.2165.

$[\alpha]_D^{20}$ -220.2 ° (c 0.1, CHCl₃).

P.F.: 160-164 °C (dec.).

V.VI.6. Complejo 25g



A partir de **17g** (45 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25g** como un sólido amarillo (29 mg, 44%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:4). Cristales útiles para difracción de Rayos X se pueden obtener por evaporación muy lenta de una disolución del compuesto en CHCl₃ a temperatura ambiente.

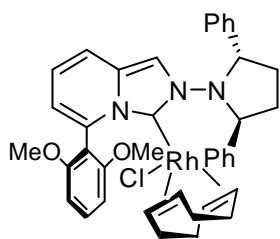
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.48 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 5H), 7.19 – 7.11 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 – 6.51 (m, 2H), 6.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.54 – 2.32 (m, 6H), 1.79 – 1.66 (m, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 2H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (d, *J*_{C-Rh} = 51.6 Hz), 140.3, 138.8, 138.3, 136.0, 135.3, 131.0, 130.7, 129.26, 129.18, 129.07, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 125.1, 120.9, 116.7, 116.4, 108.6, 95.5 (d, *J* = 8.1 Hz), 91.6 (d, *J* = 7.8 Hz), 68.4 (d, *J* = 15.0 Hz), 68.1, 66.8 (d, *J* = 14.7 Hz), 63.7, 33.1, 32.3, 31.3, 29.4, 27.1, 26.3.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₇H₃₇N₃ClRh 661.1731, encontrado 661.1727.

$[\alpha]_D^{20}$ -195.1 ° (c 0.1, CHCl₃).

P.F.: 205-202 °C (dec.).

V.VI.7. Complejo 25h

A partir de **17h** (51 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VI. se obtiene **25h** como un sólido amarillo (76 mg, 98%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Cy (1:4).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.25 – 7.11 (m, 5H), 6.69 – 6.76 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 – 6.54 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.93 – 4.89 (m, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.53 – 2.39 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.68 – 1.50 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 0.80 – 0.71 (m, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (d, *J*_{C-Rh} = 52.3 Hz), 159.8, 158.2, 139.0, 138.1, 133.9, 130.6, 130.5, 129.05, 129.01, 128.19, 128.11, 127.8, 127.5, 121.0, 116.3, 116.2, 113.9, 107.9, 104.7, 103.0, 95.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 94.2 (d, *J* = 7.5 Hz), 71.3 (d, *J* = 14.7 Hz), 68.1, 65.3 (d, *J* = 14.3 Hz), 63.1, 55.85, 55.78, 35.1, 32.3, 31.3, 28.9, 28.2, 25.8.

HRMS *m/z* calcd. para C₃₉H₄₁N₃O₂Rh 686.2254, encontrado 686.2272.

[α]_D²⁰ -202.0 ° (*c* 0.2, CHCl₃).

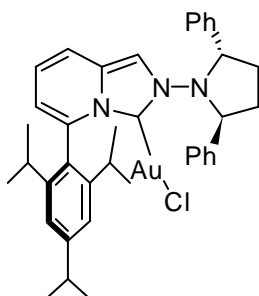
P.F.: 144-146 °C.

V.VII. Procedimiento general para la síntesis de los complejos de Au(I)

A una disolución del carbeno de Ag(I) (1 eq) en CH₂Cl₂ seco (1 mL) se añade AuCl·SMe₂ (1 eq) y se agita en ausencia de luz a temperatura ambiente durante tres horas. . Trascurrido el tiempo de reacción la disolución se filtra a través de celita y se

elimina el disolvente del filtrado a presión reducida para obtener los correspondientes complejos de oro (I) que se purifican mediante cromatografía sobre gel usando mezclas AcOEt-Hexano o AcOEt:Tolueno.

V.VII.1. Complejo 65a



A partir de **23a** (31 mg, 0.05 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65a** como un sólido blanco cristalino (34 mg, 95%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:2). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a -28 °C.

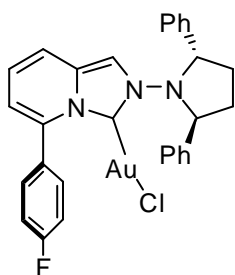
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 10H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 4.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.99 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.22 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.00 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 152.0, 147.0, 146.9, 139.0, 138.9, 137.5, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 122.2, 122.0, 121.9, 116.4, 116.2, 108.1, 68.3, 65.4, 34.8, 33.6, 31.6, 31.4, 28.5, 25.3, 25.1, 24.49, 24.45, 23.92, 23.86.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₈H₄₃N₃ClAu – Cl) 738.3123, encontrado 738.3026.

[α]_D²⁰ -139.9 ° (*c*, 0.1, CHCl₃).

P.F.: 286-288 °C (dec.).

V.VII.2. Complejo 65b

A partir de **23b** (34 mg, 0.06 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65b** como un sólido blanco (38 mg, 97%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3). Cristales útiles para difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en CH₂Cl₂ a -28 °C.

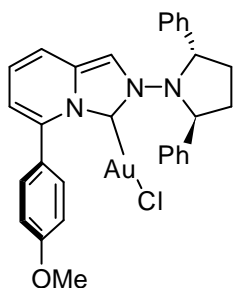
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.11 (m, 10H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.50 – 5.46 (m, 1H), 4.76 – 4.72 (m, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 164.2 (d, *J*_{C-F} = 248.8 Hz), 163.9, 138.8, 138.0, 131.8, 130.0, 129.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 122.3, 116.8, 116.4, 116.2, 108.7, 68.9, 65.5, 32.2, 28.6.

HRMS *m/z* calcd. para (C₂₉H₂₄N₃ClFAu – Cl + tioglicerol) 738.1865, encontrado 738.1860.

[α]_D²⁰ -171.8 ° (*c*, 0.1, CHCl₃).

P.F.: 121-123 °C.

V.VII.3. Complejo 65c

A partir de **23c** (133 mg, 0.22 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65c**

como un sólido amarillo claro (110 mg, 74%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 9H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 1H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H).

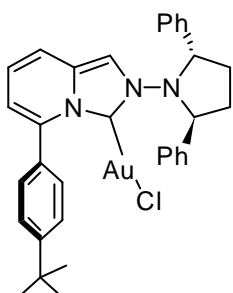
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 161.6, 139.0, 138.9, 131.1, 129.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.6, 126.3, 122.5, 116.3, 115.8, 114.9, 108.3, 69.0, 65.3, 56.1, 33.4, 28.4.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}\text{Au} - \text{Cl}$) 642.1820, encontrado 642.1833.

$[\alpha]_D^{20}$ -73.4 ° ($c, 0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

P.F.: 113-115 °C.

V.VII.4. Complejo 65d



A partir de **23d** (126 mg, 0.2 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65d** como un sólido amarillo claro (103 mg, 74%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:2).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 8H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.55 – 5.49 (m, 1H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

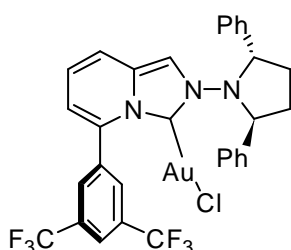
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 153.7, 139.0, 138.7, 130.8, 129.4, 129.2, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.4, 125.9, 122.3, 116.1, 115.5, 107.8, 68.8, 64.9, 34.9, 33.3, 31.4, 28.1.

HRMS m/z calcd. para $(\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{ClAu} - \text{Cl})$ 668.2340, encontrado 668.2346.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -109.0 ° (c , 0.1, CH_2Cl_2).

P.F.: 108-110 °C.

V.VII.5. Complejo 65e



A partir de **23e** (121 mg, 0.17 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65e** como un sólido amarillo claro (120 mg, 90%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 8H), 7.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.62 – 5.57 (m, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 2H).

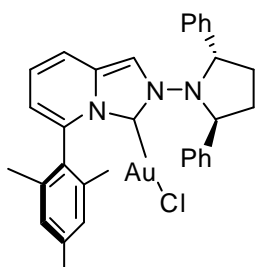
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 138.9, 138.5, 135.8, 135.7, 132.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 34.2$ Hz), 130.2, 130.2, 129.4, 128.7, 128.3, 127.9, 124.1, 123.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.1$ Hz), 123.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.6$ Hz), 122.2, 118.1, 117.1, 109.9, 68.9, 66.3, 33.0, 29.6.

HRMS m/z calcd. para $(\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{F}_6\text{Au} - \text{Cl})$ 748.1462, encontrado 748.1486.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -106.9 ° (c , 0.1, CH_2Cl_2).

P.F.: 104-106 °C.

V.VII.6. Complejo 65f



A partir de **23f** (134 mg, 0.22 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65f** como un sólido amarillo claro (100 mg, 68%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.13 (m, 8H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

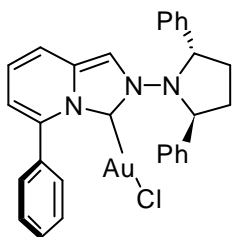
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 140.7, 137.7, 137.0, 136.8, 130.3, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 122.6, 116.2, 115.7, 108.4, 68.5, 65.5, 33.3, 28.7, 21.5, 19.7.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₂H₃₁N₃ClAu – Cl) 654.2184, encontrado 654.2216.

[α]_D²⁰ -211.4 ° (*c*, 0.02, CH₂Cl₂).

P.F.: 134-136 °C.

V.VII.7. Complejo 65g



A partir de **23g** (138 mg, 0.24 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene

65g como un sólido amarillo claro (104 mg, 67%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.36 (m, 5H), 7.33 – 7.19 (m, 9H), 6.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.59 – 5.52 (m, 1H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H).

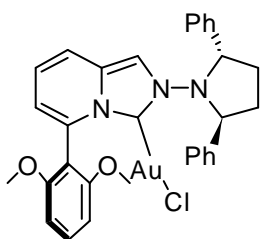
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 139.0, 138.8, 134.0, 130.1, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.6, 122.4, 116.5, 115.8, 108.4, 68.8, 65.3, 33.2, 28.5.

HRMS m/z calcd. para $(\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{ClAu} - \text{Cl})$ 612.1714, encontrado 612.1715.

$[\alpha]_D^{20}$ -135.8 ° (c , 0.05, CH_2Cl_2).

P.F.: 193 °C (dec.).

V.VII.8. Complejo 65h



A partir de **23h** (133 mg, 0.21 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **65h** como un sólido amarillo claro (117 mg, 81%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Hexano (1:3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.30 – 7.11 (m, 8H), 6.85 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.75 – 6.67 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 1H).

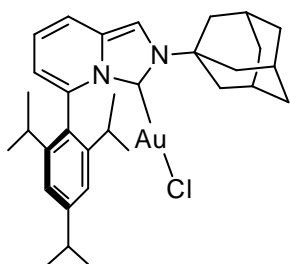
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 158.5, 158.4, 132.6, 132.0, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 122.6, 117.0, 116.2, 112.0, 107.4, 105.0, 104.7, 68.8, 64.8, 56.1, 56.0, 33.4, 27.7.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{ClO}_2\text{Au} - \text{Cl} + \text{tioglicerol}$) 780.2170, encontrado 780.2150.

$[\alpha]_D^{20}$ -126.7 ° (c , 0.03, CH_2Cl_2).

P.F.: 130-132 °C.

V.VII.9. Complejo **66**



A partir de **24** (167 mg, 0.24 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene **66** como un sólido blanco cristalino (180 mg, 97%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Tolueno (1:7). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente.

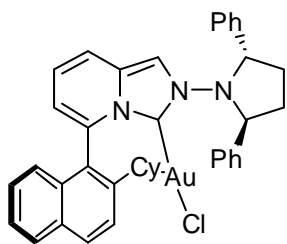
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.02 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 6H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 6H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 151.8, 146.8, 138.0, 129.7, 129.3, 122.1, 121.0, 117.0, 116.9, 108.6, 60.8, 43.9, 35.8, 34.7, 31.6, 30.0, 25.3, 24.4, 23.7.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{ClAu} - \text{Cl}$) 651.3014, encontrado 651.2996.

P.F.: 228-231 °C.

V.VII.10. Complejo (*S_a*,*R*)-63



A partir de (*S_a*,*R*)-61 (68 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene (*S_a*,*R*)-63 como un sólido blanco cristalino (55 mg, 71%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Tolueno (1:9). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por difusión lenta de pentano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.

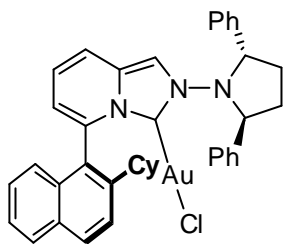
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 8H), 7.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.38 – 5.29 (m, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 3H), 1.81 – 1.57 (m, 5H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 1H), 1.10 – 0.96 (m, 1H), 0.90 – 0.76 (m, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 145.0, 138.8, 138.6, 136.3, 132.6, 132.5, 130.7, 129.1, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 127.3, 126.4, 125.5, 124.8, 124.2, 122.4, 116.9, 116.7, 107.9, 68.3, 64.9, 42.7, 34.6, 33.5, 27.8, 26.6, 26.0.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₉H₃₇N₃ClAu – Cl) 744.2653, encontrado 744.2709.

[α]_D²⁰ -133.7 ° (*c*, 0.1, CH₂Cl₂).

P.F.: 218-221 °C (dec.).

V.VII.11. Complejo (*R_a*,*R*)-63

A partir de (***R_a*,*R***)-61 (68 mg, 0.1 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene (***R_a*,*R***)-63 como un sólido blanco cristalino (57 mg, 73%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Tolueno (1:9). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos

X se pueden obtener por difusión lenta de hexano sobre una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a -28 °C.

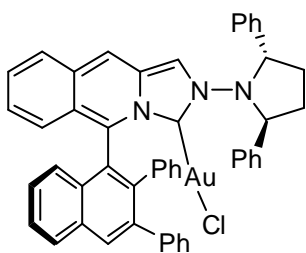
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 9H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.63 – 5.56 (m, 1H), 4.81 – 4.76 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 1.58 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.15 (m, 2H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 144.9, 139.0, 138.4, 136.3, 132.4, 132.3, 130.7, 129.1, 129.1, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2, 127.9, 127.5, 126.5, 125.4, 125.3, 124.6, 124.5, 122.4, 117.1, 116.7, 108.8, 68.1, 65.3, 42.9, 34.7, 33.7, 32.7, 28.4, 26.9, 26.9, 26.1.

HRMS *m/z* calcd. para (C₃₉H₃₇N₃ClAu – Cl) 744.2653, encontrado 744.2709.

[α]_D²⁰ -156.9 ° (*c*, 0.13, CH₂Cl₂).

P.F.: 175-178 °C (dec.).

V.VII.12. Complejo (*R_a*,*R*)-64

A partir de (*R_a*,*R*)-62 (105 mg, 0.129 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene (*R_a*,*R*)-64 como un sólido naranja (106 mg, 89%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Tolueno (1:25). Cristales útiles para su estudio por difracción de Rayos X se pueden obtener por evaporación

lenta de una disolución del compuesto en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.

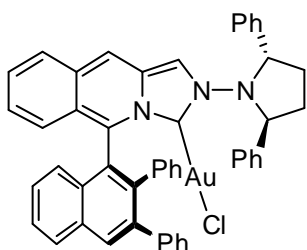
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 10H), 6.98 (s, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.81 – 6.78 (m, 2H), 6.75 – 6.66 (m, 2H), 6.43 – 6.37 (m, 1H), 5.52 – 5.46 (m, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 160.4, 141.5, 141.0, 140.6, 139.1, 133.5, 132.6, 131.9, 131.6, 130.3, 129.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 127.2, 127.0, 126.8, 126.7, 126.7, 126.4, 126.0, 125.2, 124.4, 123.0, 113.5, 106.0, 69.0, 65.0, 33.6, 28.0.

HRMS *m/z* calcd. para (C₄₉H₃₇N₃ClAu – Cl) 864.2653, encontrado 864.2657.

[α]_D²⁰ -278.3 (*c*, 0.05, CH₂Cl₂).

P.F.: 189-192 °C.

V.VII.13. Complejo (*S_a*,*R*)-64

A partir de (*S_a*,*R*)-62 (106 mg, 0.130 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VII. se obtiene (*S_a*,*R*)-64 como un sólido naranja (65 mg, 56%) tras purificación cromatográfica en AcOEt:Tolueno (1:25).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63–8.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51–7.44 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.33–7.22 (m, 7H), 7.21–7.14 (m, 4H), 7.03–6.92 (m, 6H), 6.89–6.81 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.57–5.51 (m, 1H), 4.87–4.79 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.72–2.63 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 160.4, 141.7, 140.8, 140.6, 139.2, 138.8, 138.3, 133.4, 132.5, 132.1, 131.5, 130.4, 129.8, 129.7, 129.0, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 127.7, 127.5, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 126.6, 126.6, 126.4, 126.4, 126.3, 125.4, 125.3, 124.6, 123.8, 113.9, 106.43, 69.1, 64.8, 32.9, 27.7.

HRMS *m/z* calcd. para (C₄₉H₃₇N₃ClAu – Cl) 864.2653, encontrado 864.2657.

[α]_D²⁰ 381.8 (*c*, 0.01, CH₂Cl₂).

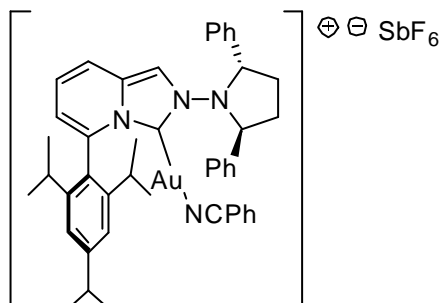
P.F.: 177–180 °C.

V.VIII. Procedimiento general para la síntesis de los complejos catiónicos de Au

A una disolución del carbeno de Au(I) (1 eq) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añade benzonitrilo (1 eq) y se agita durante 5 minutos. A continuación se añade AgSbF₆ (1 eq) y se agita en ausencia de luz a temperatura ambiente durante cuatro horas. Transcurrido el

tiempo de reacción la disolución se filtra a través de celita y se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida para obtener los correspondientes complejos de oro catiónicos.

V.VIII.1. Complejo 67a



A partir de **65a** (67 mg, 0.09 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67a** como un sólido amarillo (91 mg, 97%).

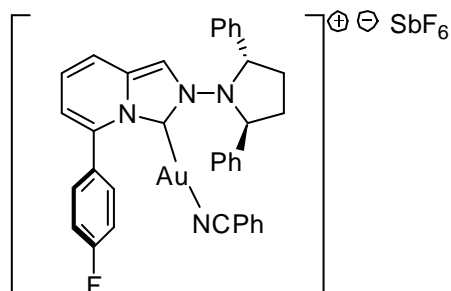
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 10H), 6.83 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 6.43 6.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 2.94 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.73 – 2.68 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.22 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.99 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 151.8, 147.9, 147.8, 138.4, 136.4, 135.2, 133.6, 132.5, 130.2, 129.3, 128.7, 128.4, 127.9, 122.8, 121.9, 121.8, 118.9, 117.8, 117.6, 111.5, 111.2, 107.1, 34.4, 31.5, 31.3, 25.1, 24.9, 24.2, 24.1.

$[\alpha]_D^{20}$ -176.2 ($c, 0.02, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

P.F.: 109-113 °C.

V.VIII.2. Complejo 67b



A partir de **65b** (53 mg, 0.08 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67b** como un

sólido marrón cristalino (73 mg, 94%). Cristales útiles para difracción de Rayos X se pueden obtener por evaporación lenta de una disolución del complejo en CH_2Cl_2 .

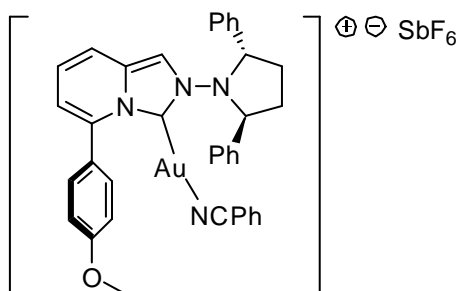
^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.01 – 7.94 (m, 3H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 13H), 7.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.3$, 6.9 Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.14 – 5.05 (m, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 154.0, 138.3, 136.3, 136.2, 133.6, 132.8, 132.3, 132.2, 132.1, 130.5, 130.4, 130.1, 129.2, 128.7, 128.5, 128.0, 123.3, 119.2, 117.6, 117.4, 116.6, 116.4, 110.9, 107.0, 68.0, 30.8.

$[\alpha]_D^{20}$ -116.7 (c , 0.03, CH_2Cl_2).

P.F.: 191-194 °C.

V.VIII.3. Complejo **67c**



A partir de **65c** (102 mg, 0.15 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67c** como un sólido amarillo claro (143 mg, 97%).

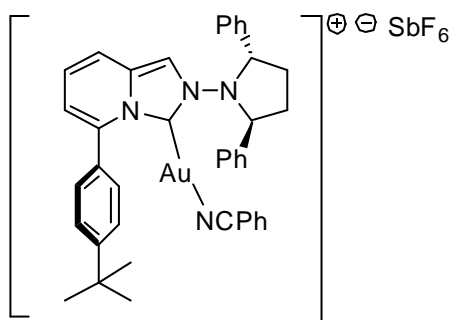
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 3H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.41 – 7.10 (m, 13H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.16 – 5.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.79 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 138.5, 137.0, 136.2, 133.5, 132.4, 131.4, 131.3, 130.5, 130.0, 129.3, 128.7, 128.5, 128.1, 126.4, 123.0, 118.9, 117.4, 117.0, 114.9, 114.8, 68.1, 55.5, 31.1.

$[\alpha]_D^{20}$ -155.0 (*c*, 0.02, CH_2Cl_2).

P.F.: 92-95 °C.

V.VIII.4. Complejo 67d



A partir de **65d** (42 mg, 0.06 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67d** como un sólido marrón (57 mg, 93%).

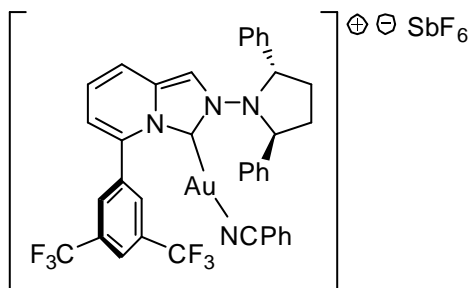
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 5H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 7.33 – 7.20 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 153.6, 138.4, 137.3, 136.3, 133.6, 132.9, 132.2, 131.1, 130.5, 130.1, 129.5, 129.3, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 126.3, 122.9, 119.0, 117.4, 117.0, 112.4, 111.0, 107.2, 67.9, 34.9, 32.3, 31.4.

$[\alpha]_D^{20}$ -123.4 (*c*, 0.03, CH_2Cl_2).

P.F.: 96-100 °C.

V.VIII.5. Complejo 67e



A partir de **65e** (51 mg, 0.07 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito

en el apartado V.VIII. se obtiene **67e** como un sólido marrón (69 mg, 98%).

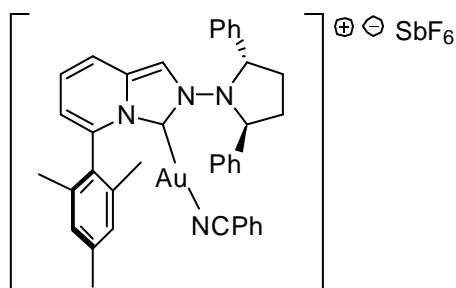
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.18 (m, 8H), 6.88 (dd, $J = 9.3$, 7.1 Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.25 – 5.07 (m, 2H), 2.81 – 2.67 (m, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 138.3, 136.6, 136.2, 133.5, 133.3, 133.2, 132.8, 132.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 130.7, 130.5, 130.2, 129.2, 128.8, 128.5, 128.3, 123.3, 122.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz), 122.7, 119.5, 118.6, 113.1, 106.6, 68.5, 31.4.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58.8 (c , 0.08, CH_2Cl_2).

P.F.: 87-90 °C.

V.VIII.6. Complejo **67f**



A partir de **65f** (60 mg, 0.09 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67f** como un sólido amarillo (84 mg, 98%).

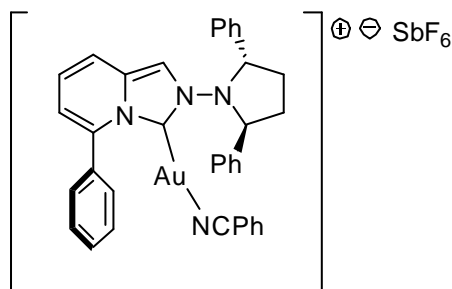
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 5H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.2$, 6.7 Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 139.9, 138.4, 137.7, 137.6, 136.3, 135.7, 133.6, 132.9, 132.1, 130.6, 130.2, 130.1, 129.2, 128.9, 128.9, 128.7, 128.4, 128.1, 123.1, 118.4, 117.4, 117.1, 111.6, 107.0, 68.0, 31.3, 21.3, 19.6, 19.5.

$[\alpha]_D^{20}$ -76.7 (*c*, 0.03, CH_2Cl_2).

P.F.: 135-138 °C.

V.VIII.7. Complejo 67g



A partir de **65g** (96 mg, 0.15 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67g** como un sólido amarillo (134 mg, 94%).

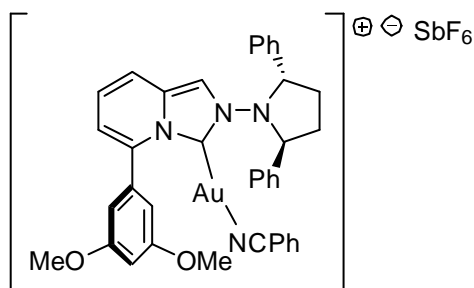
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 7H), 7.44 – 7.39 (m, 4H), 7.31 – 7.19 (m, 7H), 7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 138.5, 137.0, 136.2, 134.3, 133.9, 133.6, 132.6, 130.5, 130.1, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 128.8, 128.5, 128.1, 123.0, 119.0, 117.7, 117.0, 111.5, 107.1, 68.1, 31.1.

$[\alpha]_D^{20}$ -93.3 (*c*, 0.03, CH_2Cl_2).

P.F.: 97-99 °C.

V.VIII.8. Complejo 67h



A partir de **65h** (60 mg, 0.08 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **67h** como un sólido amarillo (80 mg, 94%).

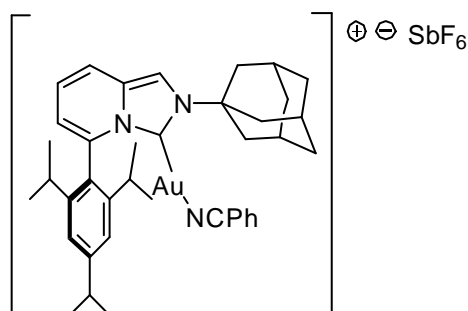
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 158.5, 151.2, 136.1, 134.2, 133.8, 132.7, 132.2, 131.2, 130.9, 130.1, 129.5, 128.8, 128.6, 127.7, 123.5, 118.9, 118.5, 117.1, 111.5, 111.0, 109.6, 107.1, 104.8, 104.6, 67.6, 56.3, 56.2, 31.0.

$[\alpha]_D^{20}$ -110.4 (*c*, 0.03, CH_2Cl_2).

P.F.: 105-108 °C.

V.VIII.9. Complejo **68**



A partir de **66** (150 mg, 0.22 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene **68** como un sólido amarillo (210 mg, 97%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 3H), 7.75 – 7.67 (m,

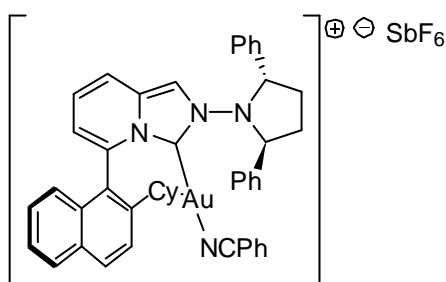
3H), 7.30 (s, 2H), 7.15 (dd, $J = 6.7, 9.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.91 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.66 – 2.64 (m, 6H), 2.43 – 2.35 (m, 5H), 1.89 – 1.80 (m, 6H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 151.8, 150.6, 148.1, 136.4, 136.0, 133.4, 133.0, 132.1, 130.8, 130.1, 129.7, 129.2, 122.9, 122.0, 119.0, 118.6, 117.9, 111.2, 107.1, 61.2, 44.5, 35.7, 34.3, 31.5, 30.2, 24.9, 23.9, 23.8.

HRMS m/z calcd. para ($\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{Au} - \text{C}_7\text{H}_5\text{N} - \text{H} + \text{Na} + \text{tioglicerol}$) 781.3072, encontrado 781.3085.

P.F.: 178-180 °C (dec.).

V.VIII.10. Complejo (S_a,R)-69



A partir de (S_a,R)-63 (29 mg, 0.04 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene (S_a,R)-69 como un sólido amarillo (38 mg, 95%).

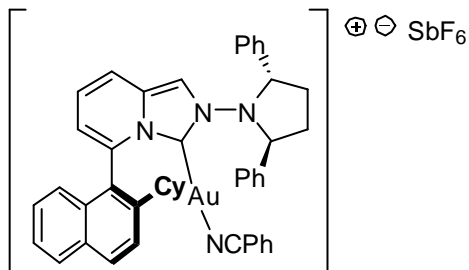
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 3H), 7.81 – 7.87 (m, 2H), 7.71 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 11H), 6.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 5H), 1.53 – 1.48 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 0.93 – 0.85 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 145.8, 138.1, 136.4, 134.2, 133.4, 132.9, 132.3, 132.2, 130.3, 130.2, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.5, 125.2, 124.5, 122.9, 118.4, 118.3, 118.1, 111.4, 107.0, 68.0, 42.5, 34.4, 34.2, 30.5, 26.4, 26.2, 25.7.

$[\alpha]_D^{20}$ -145.8 (*c*, 0.05, CH₂Cl₂).

P.F.: 115-118 °C.

V.VIII.11. Complejo (*R_a*,*R*)-69



A partir de (*R_a*,*R*)-63 (47 mg, 0.06 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene (*R_a*,*R*)-69 como un sólido amarillo (51 mg, 78%).

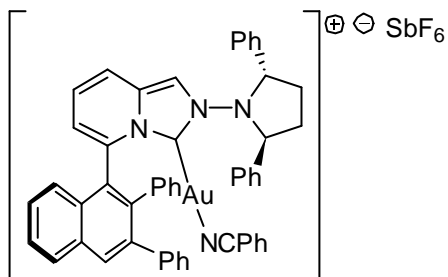
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 4H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 9H), 6.97 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.92 – 1.68 (m, 6H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.21 – 0.83 (m, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 145.7, 138.2, 136.3, 134.4, 133.5, 132.9, 132.2, 132.2, 131.9, 130.3, 130.2, 130.1, 129.2, 128.7, 128.4, 128.4, 127.9, 127.8, 127.4, 126.3, 125.0, 124.7, 123.0, 118.4, 118.2, 118.1, 112.1, 107.0, 67.6, 42.7, 34.4, 34.3, 30.9, 26.8, 26.5, 25.8.

$[\alpha]_D^{20}$ -150.2 (*c*, 0.05, CH₂Cl₂).

P.F.: 105-108 °C.

V.VIII.12. Complejo (*R_a*,*R*)-70



A partir de (*R_a*,*R*)-64 (34 mg, 0.038 mmol) y siguiendo el procedimiento general

descrito en el apartado V.VIII. se obtiene (***R_a,R***)-**70** como un sólido anaranjado (38 mg, 83%).

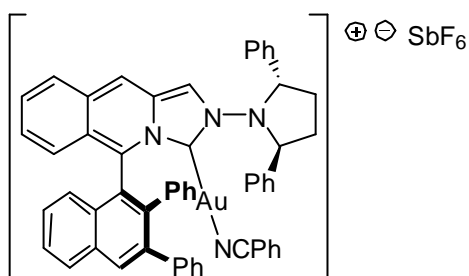
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 7H), 7.47 – 7.27 (m, 15H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz, 1H), 6.88 – 6.71 (m, 6H), 6.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 150.6, 141.2, 140.9, 140.7, 138.3, 138.2, 136.2, 133.6, 133.2, 132.9, 132.2, 131.6, 131.1, 131.0, 130.0, 129.9, 129.6, 129.3, 129.1, 128.6, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 126.9, 126.3, 124.4, 123.4, 118.6, 114.7, 108.7, 106.9, 68.0, 31.7.

[α]_D²⁰ -198.3 (*c*, 0.03, CH₂Cl₂).

P.F.: 128-131 °C.

V.VIII.13. Complejo (***S_a,R***)-**70**



A partir de (***S_a,R***)-**64** (38 mg, 0.042 mmol) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado V.VIII. se obtiene (***S_a,R***)-**70** como un sólido anaranjado (43 mg, 85%).

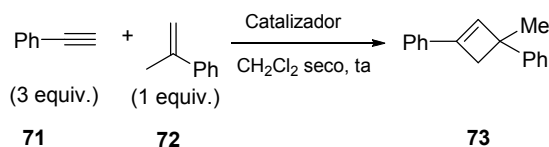
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.53 (m, 9H), 7.41 – 7.23 (m, 16H), 7.07 – 6.92 (m, 3H), 6.91 – 6.76 (m, 3H), 6.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.29 – 5.18 (m, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 149.8, 141.2, 140.9, 140.7, 138.4, 138.2, 136.3, 133.5, 133.3, 132.4, 131.6, 131.2, 130.0, 129.8, 129.3, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 127.2, 127.1, 127.0, 124.5, 124.1, 123.8, 115.0, 109.8, 106.9, 67.8, 30.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 271.5 (*c*, 0.03, CH_2Cl_2).

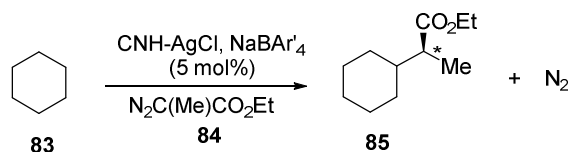
P.F.: 106-109 °C (dec.).

V.IX. Procedimiento general de las reacciones de cicloadición intermolecular [2+2] entre alquinos y alquenos



A una disolución del catalizador correspondiente (3 mol%) en CH_2Cl_2 seco (0.08 M) se le añade una disolución del alquino (**71**) (1 eq) y el alqueno (**72**) (2 eq) en CH_2Cl_2 seco (0.53 M). La reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado y se controla su conversión por ^1H -RMN usando como patrón interno 1,3-dimetoxibenceno. Seguidamente, se añade Et_3N (50 μL) y el disolvente se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **73** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁸¹ La enantioselectividad ha sido determinada mediante HPLC utilizando la columna quiral AD en Hexano-IPA 99.5:0.5 a 1 mL/min ($t_{\text{R}} = 4.9$ min y 5.8 min).

V.X. Procedimiento general de las reacciones de funcionalización de enlaces C-H de alcanos mediante inserción de alquenos



A una disolución del catalizador correspondiente (5 mol%) y la cantidad equimolar de la sal sódica del tetraarilborato (NaBAR'₄) en 4 mL de una disolución de ciclohexano y diclorometano (3:1) se añade, tras agitar la mezcla 15 minutos, 0,15 mmoles de una disolución de diazopropionato de etilo (MEDA) (**84**) en ciclohexano 0.2 M. La reacción se agita a la temperatura indicada durante 20 horas y transcurrido ese tiempo, se comprueba el consumo del diazocompuesto mediante TLC y CG ($t_R = 4.9$ min). Los productos fueron caracterizados mediante las técnicas de CG y CG-MS.

Métodos cromatográficos

Para la separación cromatográfica de los productos se ha seguido en todos los casos el siguiente método cromatográfico:

- Tipo de columna: CP-Sil 8CB (Varian Capillary Column: 30m; 0.25 mm: 0.25 μ m CP8751)
- Tipo de detector: FID
- Temperatura inicial de la columna: 60 °C
- Temperatura final de la columna: 250 °C
- Rampa de temperatura: 12 °C/min
- Temperatura del inyector: 220 °C
- Temperatura del detector: 255 °C

Asimismo, para la obtención de los espectros de masas de los productos se ha seguido el siguiente método cromatográfico en el equipo de CG-MS:

- Tipo de columna: CP-Sil 8CB (Varian Capillary Column: 30m; 0.25 mm: 0.25 μ m CP8751)
- Tipo de detector: MASAS
- Temperatura inicial de la columna: 60 °C
- Temperatura final de la columna: 250 °C
- Rampa de temperatura: 12 °C/min
- Temperatura del inyector: 220 °C

Por otra parte, el exceso enantiomérico ha sido determinado por CG usando una columna quiral:

- Tipo de columna: CP- Chirasil-Dex CB (Varian Capillary Column: 25m; 0.25 mm: 0.25 μ m CP8751)
- Tipo de detector: FID
- Temperatura de la columna: isoterma a 80 °C
- Temperatura del inyector: 225 °C
- Temperatura del detector: 250 °C

APÉNDICE I. Abreviaturas.

Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ad	1-Adamantilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Aromático
BARF	Tetrakis[(3,5-trifluorometil)fenil]borato

Bn	Bencilo
BINAM	1,1'-Binaftil-2,2'-diamina
BINAP	2-(Difenilfosfino)-1-[2-(difenilfosfino)-naftalen-1-il]naftaleno
BINOL	1,1'-Binaftol
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BPin	4,4,5,5-Tetrametil-1,3-dioxaborolano
Cat.	Catalizador
CG	Cromatografía de gases
CNHs	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
COD	1,5-Ciclooctadieno
col.	Colaboradores
Conv.	Conversión
CuTC	Tiofenocarboxilato de cobre
Cuant.	Cuantitativa
Cy	Ciclohexilo
1d	Primer diastereoisómero
2d	Segundo diastereoisómero
d	Distancia
dba	Dibencilidenacetona
DAC	Diaminocarbenos acíclicos
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
Dipp	2,6-Diisopropilfenil
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

DOSP	(Dodecylbencensulfonil)prolinato
Dppm	1,1-Bis(difenilfosfino)metano
DTBM-segphos	5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
Dvte.	Disolvente
ed	Exceso diastereomérico
EDA	Diazoacetato de etilo
ee	Exceso enantiomérico
Ent.	Entrada
eq	Equivalentes.
ER	Eliminación reductora
Et	Etilo
ET	Estado de transición
EWG	Grupo atractor de electrones
Fc	Ferroceno
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HRMS	Espectrometría de masas (alta resolución)
I	Intermedio
ICy	<i>N,N'</i> -(Diciclohexil)imidazol-2-ilideno
ⁱ Pr	Isopropilo
IPr	<i>N,N'</i> -2,6-(Di- <i>iso</i> -propilfenil)-imidazol-2-ilideno
L	Ligando
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
M	Metal
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
Me	Metilo
MEDA	Diazopropionato de etilo
Mes	Mesitilo

MsCl	Cloruro de mesilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
n.d.	No determinado
NOBIN	2-Amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno
Nu	Nucleófilo
ⁿ Pr	<i>n</i> -Propilo
ⁿ Oct	<i>n</i> -Octilo
OM	Orbital molecular
OOCTC	Octanoato
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot. Programa de diagrama de elipsoide de la Oak Ridge
<i>p</i> -ABSA	<i>p</i> -Acetamidobencensulfonil azida
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
PyBOX	2-Amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno
Q	Calor
rac.	Racémico
Rdto.	Rendimiento
Regio.	Regioselectividad
RMN/NMR	Resonancia magnética nuclear
rt	Temperatura ambiente
T	Temperatura
t	Tiempo
ta	Temperatura ambiente
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TASF	Difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
THF	Tetrahidrofurano
TMPI	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina

TMS	Trimetilsililo
Tol	Tolilo (4-metilfenilo)
Tp	Trispirazolilborato
TPN	Tris(2-piridyl)amino
TPPI	Trifenilfosfito
t_R	Tiempo de retención
Ts	Tosilo (<i>p</i> -Toluensulfonilo)
TTP	Timidina 5'-trifosfato
Ttppp	(2,4,6-Trifenil)porfirinato
Segphos	5,5'-Bis(difenilfosfina)-4,4'- <i>bi</i> -1,3-benzodioxol, [(4,4'- <i>bi</i> -1,3-benzodioxol)-5,5'- <i>diil</i>]bis[difenilfosfina]
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
V_{bur}	Volumen ocupado
XMOP:	2-(difenilfosfino)-2'-X-1,1'-binaftaleno
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda

ÍNDICE GENERAL

Introducción

I. Antecedentes y objetivos.

I.I. Desarrollo y estudio de aplicaciones de nuevas estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis homogénea enantioselectiva.

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

I.I.2. Naturaleza, estructura y estabilidad de carbenos *N*-heterocíclicos.

I.I.3. Quiralidad en carbenos *N*-heterocíclicos.

I.II. Carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis homogénea.

I.III. Aplicaciones de CNHs en catálisis enantioselectiva.

I.III.1. CNHs como ligandos de metales de transición en catálisis asimétrica.

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

II. Diseño, síntesis, estructura y coordinación de *N*-dialquilamino/alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos. Alquilación alílica asimétrica.

II.I. Diseño, síntesis y estudio estructural de nuevos ligandos carbenos *N*-dialquilamino/alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.

II.I.1. Diseño, síntesis y propiedades de nuevos carbenos *N*-dialquilamino/alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.

II.I.1.1. Diseño de carbenos *N*-heterocíclicos basados en los ligandos fosfina de Buchwald.

II.I.1.2. Síntesis y propiedades de *N*-alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.

II.I.1.2.1. Síntesis de sales de *N*-alquil-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio.

II.I.1.2.2. Síntesis de sales de *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridinio.

II.I.1.2.3. Síntesis de los nuevos complejos metálicos de Ag(I).

II.I.1.2.4. Síntesis de los nuevos complejos metálicos de Rh(I).

II.I.2. Estudio estructural de los nuevos ligandos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y sus complejos metálicos de Ag(I) y Rh(I).

II.I.3. Síntesis y estudio de la actividad catalítica de los nuevos ligandos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos en la reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard.

II.I.3.1. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando reactivos de Grignard.

II.I.3.1.1. Aspectos generales.

II.I.3.1.2. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando ligandos fosforados y/o nitrogenados.

II.I.3.1.3. Reacción de alquilación alílica asimétrica empleando ligandos carbenos *N*-heterocíclicos.

II.I.3.1.4. Reacciones de alquilación alílica asimétrica libre de cobre entre derivados alílicos y reactivos de Grignard catalizadas por los nuevos ligandos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.

II.I.4. Conclusiones

III. Síntesis de ligandos de segunda generación: introducción de ejes estereogénicos. Cicloadición intermolecular [2+2] entre alquinos y alquenos.

III.I. Diseño, síntesis y estudio estructural de nuevos CNHs quirales con estructura básica derivada de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos.

III.I.1. Diseño y síntesis de nuevos carbenos *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos *meta*-sustituidos. Ejes estereogénicos lábiles.

III.I.2. Síntesis de nuevas estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos con quiralidad axial. Ejes estereogénicos estables.

III.I.2.1. Diseño y síntesis de nuevos carbenos *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos con quiralidad axial.

III.I.2.2. Diseño y síntesis de nuevos carbenos *N*-dialquilamino-5-aryl imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos con quiralidad axial.

III.II. Síntesis y evaluación de la actividad catalítica de complejos CNH-Au (I).

III.II.1. Complejos de oro en catálisis asimétrica.

III.II.1.1. Adición asimétrica a alenos.

III.II.1.2. Activación asimétrica de alquenos.

III.II.1.3. Activación asimétrica de alquinos.

III.II.2. Síntesis de complejos metálicos de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos.

III.II.3. Cicloadición intermolecular [2+2] entre alquinos y alquenos.

III.III. Conclusiones.

IV. Funcionalización enantioselectiva de alcanos: inserción de diazocompuestos mediante activación C-H enantioselectiva.

IV.I. Introducción.

IV.II. Funcionalización de alcanos por inserción de carbenos.

IV.II.1. Aspectos fundamentales.

IV.II.2. Primeros ejemplos de funcionalización de alcanos.

IV.II.3. Desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

IV.II.4. Funcionalización de metano.

IV.II.5. Versión asimétrica.

IV.II.6. Consideraciones mecanísticas.

IV.III. Diseño y síntesis de nuevos carbenos imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos con grupos ferrocenilo.

IV.IV. Síntesis de complejos metálicos de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos y de imidazo[1,5-*b*]isoquinolin-2-ilidenos.

IV.V. Funcionalización de enlaces C-H de alcanos catalizada por complejos CNH-Ag quirales mediante inserción de carbenos.

IV.VI. Conclusiones.

IV. Parte experimental.