



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**Diseño de nuevos sistemas catalíticos: Aplicaciones en alquilación
alílica asimétrica y formilación/cianación nucleofílica enantioselectiva**

Memoria presentada por el Licenciado David
Monge Fernández para optar al grado de
Doctor en Química

Sevilla, 2007



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

VºBº La Directora de la Tesis

VºBº La Directora de la Tesis

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

Fdo. Dra. M. Eloísa Martín Zamora,
Profesora Titular del Departamento de
Química Orgánica de la Universidad de
Sevilla.

VºBº El Director de la Tesis

Fdo. Dr. José Mª Lassaletta Simon,
Investigador Científico del C.S.I.C. Instituto de
Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja.

Índice general.	i
Índice de figuras.	ix
Abreviaturas.	xiii
Introducción.	1
I. Ligandos mixtos quirales CNH/tioéter.	3
I.1. Introducción y objetivos.	3
I.2. Carbenos <i>N</i>-heterocíclicos. Generalidades.	7
I.2.1. Naturaleza, estructura y estabilidad de carbenos <i>N</i>-heterocíclicos.	7
I.2.2. Reactividad de los carbenos <i>N</i>-heterocíclicos.	10
I.2.2.1. Dimerización.	10
I.2.2.2. Adiciones a enlaces C=O.	14
I.2.2.3. Adiciones a enlaces polarizados X-H.	14
I.2.2.4. Formación de complejos metálicos.	15
I.2.3. Carbenos <i>N</i>-heterocíclicos en catálisis homogénea.	19
I.2.3.1. Carbenos <i>N</i>-heterocíclicos quirales.	20
I.2.3.2. Aplicaciones de los carbenos <i>N</i>-heterocíclicos en catálisis enantioselectiva.	25
I.2.3.2.1. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos en organocatálisis.	25
I.2.3.2.2. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos como ligandos de metales de transición.	30
I.2.3.2.2.1. Ligandos mixtos CNH/X.	32
I.3. Resultados y Discusión.	38
I.3.1. Nuevos ligandos mixtos CNH(Impy)/tioéter.	38
I.3.1.1 Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) que contienen ligandos CNH(Impy)/tioéter.	40
I.3.1.2. Estudio de la actividad catalítica del complejo CNH(Impy)/S-Pd(II) 7.	43
I.3.1.2.1. Ligandos mixtos en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).	43
I.3.1.2.2. Actividad catalítica del complejo CNH(Impy)/S-Pd(II) 7 en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).	47
I.3.2. Influencia de las modificaciones estructurales en ligandos mixtos CNH(Impy)/S.	49
I.3.2.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) y Rh(I) con	

ligandos CNH(ImQui)/tioéter.	50
I.3.2.2. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) con ligandos CNH(ImPy)/tioéter con un centro estereogénico adicional en el puente.	53
I.3.2.3. Actividad catalítica de los complejos de Pd(II) 12, 22 y 23 en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).	57
I.3.3. Nuevos ligandos CNH(Im)/tioéter derivados de <i>N</i> -alquil(aril)imidazoles.	58
I.3.3.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) con ligandos CNH(Imidazol)/tioéter.	59
I.3.3.2. Actividad catalítica de los complejos de Pd(II) 33-35 en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).	62
I.3.4. Análisis de los resultados estereoquímicos obtenidos en la reacción modelo en función de la estructura de los catalizadores 12, <i>anti-anti</i> 22 y 35.	64
I.3.5. Nuevos ligandos CNH(Im)/tioéter derivados de imidazoles <i>N</i> -sustituidos con grupos <i>N</i> -dialquilamino de simetría C_2	65
I.3.5.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) con ligandos CNH/S basados en <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]- <i>N'</i> -alquilimidazol-2-ilidenos.	65
I.3.5.2. Actividad catalítica de los complejos de Pd(II) 45-46 en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).	70
I.3.5.3. En busca del catalizador “matched” CNH/tioéter: Combinación del fragmento <i>N</i> -dialquilamino quiral remoto y un centro estereogénico en el puente etilénico del ligando.	72
I.3.6. Estudio de la influencia del efecto haluro.	74
I.3.6.1. Estudio del efecto haluro en la reacción de sustitución alílica catalizada por los complejos de Pd(II) 7, 22, 33 y 49.	76
I.4. Conclusiones.	78
I.5. Parte experimental.	79
I.5.1. Sustancias de partida.	79
I.5.2. Síntesis del bromuro de imidazolio 4.	79
I.5.3. Síntesis del carbeno de plata 5.	80
I.5.4. Síntesis del complejo de Pd(II) 6.	81
I.5.5. Síntesis del complejo de Pd(II) 7.	81
I.5.6. (<i>R</i>)- <i>N</i> -[2-(Ciclohexiltio)-3-metilbutil]formamida (8).	82
I.5.7. (<i>R</i>)- <i>N</i> -[2-(Ciclohexiltio)-3-metilbutil]- <i>N</i> -(quinolin-2-ilmetil)formamida (9).	83
I.5.8. Síntesis del cloruro de imidazolio 10.	84
I.5.9. Síntesis del carbeno de plata 11.	85
I.5.10. Síntesis del complejo de Pd(II) 12.	85

I.5.11. Síntesis del complejo de Rh(I) 13	86
I.5.12. <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-il]formamida (16).	87
I.5.13. <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-il]formamida (17).	88
I.5.14. Síntesis del cloruro de imidazolio 18	88
I.5.15. Síntesis del cloruro de imidazolio 19	89
I.5.16. Síntesis del complejo de Pd(II) <i>anti-anti</i> 22	90
I.5.17. Síntesis del complejo de Pd(II) <i>sin-anti</i> 23	91
I.5.18. Síntesis del bromuro de imidazolio 27	92
I.5.19. Síntesis del bromuro de imidazolio 28	93
I.5.20. Síntesis de bromuro de imidazolio 29	93
I.5.21. Síntesis del carbeno de plata 30	94
I.5.22. Síntesis del carbeno de plata 31	95
I.5.23. Síntesis del carbeno de plata 32	95
I.5.24. Síntesis del complejo de Pd(II) 33	96
I.5.25. Síntesis del complejo de Pd(II) 34	97
I.5.26. Síntesis del complejo de Pd(II) 35	98
I.5.27. (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina (36).	98
I.5.28. Síntesis del cloruro de imidazolio 41	99
I.5.29. Síntesis del bromuro de imidazolio 42	100
I.5.30. Síntesis del carbeno de plata 43	100
I.5.31. Síntesis del carbeno de plata 44	101
I.5.32. Síntesis del complejo de Pd(II) 45	102
I.5.33. Síntesis del complejo de Pd(II) 46	103
I.5.34. Síntesis del bromuro de imidazolio 47	103
I.5.35. Síntesis del carbeno de plata 48	104
I.5.36. Síntesis del complejo de Pd(II) 49	105
I.5.37. Procedimiento general para la reacción de sustitución alílica catalizada por los nuevos complejos CNH/S-Pd(II).	106

II. Formilación/cianación catalítica enantioselectiva de equivalentes de enoato.

II.1. Introducción y Objetivos.	107
II.2. Estudio de la adición de <i>N,N</i>-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs) quirales a ésteres α,β-insaturados o equivalentes de enoato empleando activación mediante complejos metálicos quirales	115
II.2.1. Antecedentes de adiciones conjugadas enantioselectivas de nucleófilos neutros	

a enoatos y equivalentes catalizadas por ácidos de Lewis quirales.	116
II.2.1.1. Enoatos y equivalentes como sustratos electrofílicos.	117
II.2.1.2. Ácidos de Lewis quirales como catalizadores.	124
II.2.2. Adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a enoatos.	130
II.2.3. Adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a la α -hidroxienona 55a.	
Optimización de las condiciones de reacción.	132
II.2.3.1. Estudio de la reacción catalítica en ausencia de ligando.	133
II.2.3.2. Elección del ligando quiral.	133
II.2.3.3. Influencia del disolvente.	135
II.2.3.4. Elección del precursor ZnX_2	136
II.2.3.5. Optimización de la estructura de la hidrazona.	137
II.2.3.6. Influencia de la temperatura.	139
II.2.4. Adición catalítica enantioselectiva de 52A a α -hidroxienonas diferentemente sustituídas.	140
II.2.5. Transformación de las funcionalidades presentes en los aductos 58.	143
II.2.5.1. Desprotección de la función hidrazona a carbonilo.	143
II.2.5.1.1. Ensayos de desprotección oxidante.	144
II.2.5.1.2. Ensayos de desprotección reductora.	146
II.2.5.2. Síntesis de los ditiolanos 66.	146
II.2.5.3. Transformación del grupo hidrazona en nitrilo: Síntesis de los 4-oxonitrilos 68 y los cianoácidos 69.	147
II.2.6. Determinación de la configuración absoluta de los aductos 58Aa-Ag. Transcurso estereoquímico de la adición de 52A a α -hidroxienonas.	149
II.3. Estudio de la adición de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas del formaldehído aquirales a ésteres α,β -insaturados o equivalentes de enoato empleando activación organocatalítica.	152
II.3.1. Introducción.	152
II.3.2. Antecedentes de adición nucleofílica organocatalítica de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas.	174
II.3.3. Adición organocatalítica de DAHFs a enoatos. Elección del sustrato y el organocatalizador.	177
II.3.4. Adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs al alquilidén glioxilato 54a. Optimización de las condiciones de reacción.	180
II.3.4.1. Estudio de (tio)ureas quirales.	180
II.3.4.2. Efecto de la temperatura y la concentración del catalizador.	182

II.3.5. Adición organocatalítica enantioselectiva de 52A a alquilidén glioxilatos diferentemente sustituidos 54aj.	184
II.3.6. Transformaciones de interés. Síntesis de los nitrilos 75a y 75c y del diéster 76a.	186
II.3.7. Determinación de la configuración absoluta de los aductos 57Aa-Aj.	
Transcurso estereoquímico de la adición de 52A a alquilidén glioxilatos.	189
II.4. Conclusiones.	195
II.5 Parte experimental.	197
II.5.1. Síntesis de las bishidrazonas 50 y 51	197
II.5.2. Síntesis de las <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas del formaldehído 52	197
II.5.3. Procedimiento general para la síntesis de las hidrazonas 52E y 52F	198
II.5.3.1. 1-Metilenaminopiperidina (52E).	198
II.5.3.2. (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-Dimetil- <i>N</i> -metilpiperidin-1-amina (52F).	198
II.5.4. Síntesis de las α -hidroxienonas 55a-i	199
II.5.4.1. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-2-metildec-4-en-3-ona (55d).	199
II.5.4.2. (<i>E</i>)-4-Hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona (55i).	200
II.5.5. Síntesis de los α -cetoésteres β,γ -insaturados 54a-j	200
II.5.5.1. (<i>E</i>)-6-Metil-2-oxohept-3-enoato de etilo (54d).	201
II.5.5.2. (<i>E</i>)-5,5-Dimetil-2-oxohex-3-enoato de etilo (54e).	201
II.5.5.3. (<i>E</i>)-2-Oxonon-3-enoato de etilo (54f).	202
II.5.5.4. (<i>E</i>)-6,6-Dimetil-2-oxohept-3-enoato de etilo (54g).	202
II.5.5.5. (<i>E</i>)-4-Ciclopropil-2-oxobut-3-enoato de etilo (54i).	203
II.5.6. Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a equivalentes de enoato: Estudio de catalizadores metálicos.	203
II.5.6.1. (<i>E</i>)-2-[4-Fenil-(1-pirrolidin-1-ilimino)butan-2-il]malonato de dimetilo (56Aa). ..	204
II.5.7. Procedimiento general para la adición catalítica racémica de DAHFs a α -hidroxienonas.	205
II.5.8. Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a α -hidroxienonas.	205
II.5.8.1. (<i>S</i>)-7-Fenil-2-hidroxi-2-metil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Aa).	206
II.5.8.2. 5-[(2,2-Dimetilhidrazono)metil]-7-fenil-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ona (58Ba).	206
II.5.8.3. 5-[(2- <i>terc</i> -Butil-2-metilhidrazono)metil]-7-fenil-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ona (58Ca).	207
II.5.8.4. 5-[(2,2-Diisopropilhidrazono)metil]-7-fenil-2-hidroxi-2-metil-heptan-3-ona (58Da).	208
II.5.8.5. 7-Fenil-2-hidroxi-2-metil-5-[(piperidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Ea).	208
II.5.8.6. (<i>R</i>)-2-Hidroxi-2,6-dimetil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Ab). ..	209

II.5.8.7. (<i>R</i>)-5-Ciclohexil-2-hidroxi-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilimino)hexan-3-ona (58Ac). ..	210
II.5.8.8. (<i>S</i>)-2-Hidroxi-2-metil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]decan-3-ona (58Ad).	211
II.5.8.9. (<i>S</i>)-2-Hidroxi-2,7-dimetil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]octan-3-ona (58Ae).	212
II.5.8.10. (<i>S</i>)-2-Hidroxi-2-metil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]hexan-3-ona (58Af).	212
II.5.8.11. (<i>R</i>)-2-Hidroxi-2,6,6-trimetil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Ag). ..	213
II.5.8.12. 2-Hidroxi-2-metil-5-(4-nitrofenil)-6-(pirrolidin-1-ilimino)hexan-3-ona (58Ai). ..	213
II.5.9. Procedimiento general para la síntesis de los 3-formilésteres metílicos 63	214
II.5.9.1. Síntesis del ácido (<i>S</i>)-2-metilsuccínico (62).	214
II.5.9.2. (<i>S</i>)-5-Fenil-3-formilpentanoato de metilo (63a).	215
II.5.9.3. (<i>S</i>)-3-Formiloctanoato de metilo (63d).	215
II.5.9.4. (<i>S</i>)-3-Formil-5-metilhexanoato de metilo (63e).	216
II.5.10. Procedimiento general para la síntesis de los ditiolanos 66	216
II.5.10.1. (<i>S</i>)-5-(1,3-Ditiolan-2-il)-7-fenil-2-hidroxi-2-metil-heptan-3-ona (66a).	217
II.5.10.2. (<i>R</i>)-1-Ciclohexil-1-(1,3-ditiolan-2-il)-4-hidroxi-4-metilpentan-3-ona (66c).	218
II.5.11. Procedimiento general para la síntesis de los nitrilos 68	218
II.5.11.1. (<i>S</i>)-2-Fenil-5-hidroxi-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68a).	219
II.5.11.2. (<i>R</i>)-5-Hidroxi-2-isopropil-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68b).	219
II.5.11.3. (<i>R</i>)-2-Ciclohexil-5-hidroxi-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68c).	219
II.5.11.4. (<i>S</i>)-2-(3-Hidroxi-3-metil-2-oxobutil)heptanonitrilo (68d).	220
II.5.11.5. (<i>S</i>)-5-Hidroxi-2-isobutil-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68e).	220
II.5.12. Procedimiento general para la síntesis de los 3-cianoácidos 69	221
II.5.12.1. Ácido (<i>S</i>)-3-ciano-5-fenilpentanoico (69a).	221
II.5.12.2. Ácido (<i>R</i>)-3-ciano-4-metilpentanoico (69b).	222
II.5.12.3. Ácido (<i>R</i>)-3-ciano-3-ciclohexilpropanoico (69c).	222
II.5.12.4. Ácido (<i>S</i>)-3-cianooctanoico (69d).	223
II.5.12.5. Ácido (<i>S</i>)-3-ciano-5-metilhexanoico (69e).	223
II.5.13. Complejo $[Zn(t-BuBox)(H_2O)_2TfO]^+TfO^-$ (71).	224
II.5.14. Síntesis de organocatalizadores quirales.	225
II.5.14.1. Procedimiento general para la síntesis de las (tio)ureas quirales 74b , 74e-h .	
II.5.14.1.1. Tiourea 74b	226
II.5.14.1.2. Urea 74e	226
II.5.14.1.3. Tiourea 74f	227
II.5.14.1.4. Tiourea 74g	227
II.5.14.1.5. Tiourea 74h	228
II.5.15. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs	

a equivalentes de enoato: Estudio de catalizadores.	228
II.5.16. Procedimiento general para la adición organocatalítica racémica de DAHFs a α -cetoésteres β,γ -insaturados.	229
II.5.17. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres β,γ -insaturados.	229
II.5.17.1. (<i>R</i>)-4-Metil-2-oxo-5-[(<i>E</i>)-pirrolidin-1-ilimino]pentanoato de etilo (57Aa).	230
II.5.17.2. (<i>S</i>)-4-Fenil-2-oxo-5-[(<i>E</i>)-pirrolidin-1-ilimino]pentanoato de etilo (57Ab).	230
II.5.17.3. (<i>S</i>)-5-Metil-2-oxo-4-[(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]hexanoato de etilo (57Ac).	231
II.5.17.4. (<i>R</i>)-6-Metil-2-oxo-4-[(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptanoato de etilo (57Ad).	232
II.5.17.5. (<i>S</i>)-5,5-Dimetil-2-oxo-4-[(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]hexanoato de etilo (57Ae).	232
II.5.17.6. (<i>R</i>)-2-Oxo-4-[(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]nonanoato de etilo (57Af).	233
II.5.17.7. (<i>R</i>)-6,6-Dimetil-2-oxo-4-[(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptanoato de etilo (57Ag).	234
II.5.17.8. (<i>S</i>)-4-Ciclohexil-2-oxo-5-(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)pentanoato de etilo (57Ah).	234
II.5.17.9. (<i>S</i>)-4-Ciclopropil-2-oxo-5-(<i>E</i>)-(pirrolidin-1-ilimino)pentanoato de etilo (57Ai).	235
II.5.17.10. (<i>R</i>)-2-Oxo-5-[(<i>E</i>)-pirrolidin-1-ilimino]-4-(tiofen-2-il)pentanoato de etilo (57Aj).	236
II.5.18. Procedimiento general para la síntesis de los nitrilos 75a y 75c	236
II.5.18.1. (<i>R</i>)-4-Ciano-2-oxopentanoato de etilo (75a).	236
II.5.18.2. (<i>S</i>)-4-Ciano-5-metil-2-oxohexanoato de etilo (75c).	237
II.5.19. (<i>R</i>)-2-Metilsuccinato de dimetilo (76a).	237
Apéndice I. Métodos generales y materias primas.	239

Introducción

La catálisis homogénea enantioselectiva¹ constituye un campo de enorme importancia por su potencial en procesos encaminados a la preparación de compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos con aplicaciones comerciales (productos farmacéuticos, agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas). En los últimos años, se han desarrollado de una manera exponencial los métodos para llevar a cabo síntesis enantioselectiva y de alto rendimiento de compuestos orgánicos mediante procedimientos de naturaleza catalítica. Claramente, las transformaciones catalíticas proporcionan la mejor “economía atómica”, ya que en ellas es posible evitar, o al menos minimizar, la introducción estequiométrica de un auxiliar quiral que después hay que eliminar. Por otra parte, la catálisis enantioselectiva resulta de vital importancia para el desarrollo sostenible de una sociedad moderna, en la que la protección del medio ambiente es crucial.

El avance de la investigación en catálisis enantioselectiva se está desarrollando en varios frentes. El primero y más evidente consiste en el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas de reacciones de interés empleando complejos metálicos que contienen ligandos quirales que han demostrado su eficiencia en procesos bien establecidos. Por otra parte, el diseño y síntesis de nuevos catalizadores quirales es quizás la clave de muchas de las investigaciones que han contribuido al crecimiento espectacular de la catálisis asimétrica durante los últimos 30 años. Las enormes repercusiones económicas de los procesos catalíticos han estimulado una investigación creciente dirigida a la preparación de nuevas familias de ligandos que contribuyeran a mejorar algunas de las propiedades de los ya existentes, permitiendo procesos efectivos y rentables a gran escala.

Por último, es de destacar la contribución creciente de la organocatálisis enantioselectiva, que se ha erigido recientemente como alternativa complementaria a los procedimientos más clásicos de catálisis mediada por especies metálicas.² Esta técnica, que se basa en el empleo de sustancias orgánicas sencillas quirales para la activación de diferentes sustratos, presenta ventajas con respecto a la catálisis mediada por metales derivadas del bajo coste del catalizador (la simple prolina es usada frecuentemente en este campo), su facilidad de reciclado, y el bajo impacto medioambiental que deriva de la ausencia de metales pesados en el proceso.

¹ Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) “Comprehensive Asymmetric Catalysis“ 2^a ed. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **2004**.

² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985; Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, 1^a ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

En la presente Tesis Doctoral, y con base a experiencias previas de nuestro grupo de investigación, se han abordado los distintos aspectos de la catálisis anteriormente reseñados.

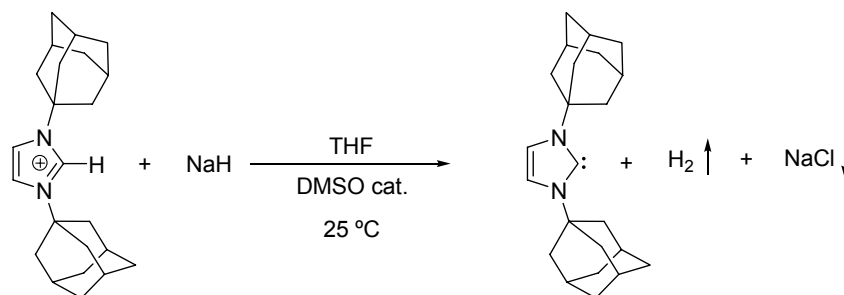
En el Capítulo **I** se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de nuevos complejos metálicos que contienen como ligandos mixtos nuevas estructuras carbénicas quirales carbeno *N*-heterocíclico/tioéter.

En el Capítulo **II** se resumen los resultados obtenidos en el desarrollo de nuevas versiones catalíticas enantioselectivas de las reacciones de formilación y cianación nucleofílica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados mediante adición de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído, previamente desarrolladas en el grupo en su versión diastereoselectiva empleando hidrazonas derivadas de hidracinas quirales. Entre los catalizadores ensayados se incluyen complejos metálicos que contienen nuevos ligandos basados en bishidrazonas quirales derivadas de hidracinas enantiopuras.

I. Ligandos mixtos quirales CNH/tioéter.

I.1. Introducción y objetivos.

Desde la síntesis y aislamiento del primer carbeno *N*-heterocíclico (CNH) por Arduengo y col.³ (*Esquema 1*) el interés despertado por los carbenos estables ha motivado un esfuerzo creciente de diversos grupos de investigación encaminado a la síntesis de distintos aminocarbenos con la mayor variedad estructural posible.



Esquema 1

A principios de los 90, la estabilidad de los carbenos se consideró limitada a los diaminocarbenos (el nitrógeno proporciona un adecuado carácter π donador/ σ aceptor) con sustituyentes voluminosos (para dificultar la dimerización) y con carácter aromático. Entre ellos se encuentran los imidazol-2-ilidenos de Arduengo y los 1,2,4-triazol-5-ilidenos aislados seguidamente (**I**, *Figura 1*). Sin embargo, no mucho más tarde pudieron prepararse imidazolidin-2-ilidenos (**IV**, *Figura 1*), que constituyen ejemplos de especies saturadas, más ricas en electrones y no aromáticas. Una extensión lógica de estos trabajos lo constituyó el aislamiento de tetrahidropirimidin-2-ilidenos (**VI**, *Figura 1*), con anillos de seis miembros, y de estructuras acíclicas (**XIII**, *Figura 2*), especies que también poseen dos nitrógenos vecinos al carbono carbénico, aunque carecen de la conjugación asociada a los seis electrones π . Todos los casos mencionados constituyen ejemplos de diaminocarbenos, en los que el carbono carbénico presenta dos sustituyentes nitrogenados con un fuerte carácter donador π , requerimiento que en una etapa inicial se consideró esencial para la estabilidad. Sin embargo, con posterioridad se han descrito aminocarbenos estables con un sustituyente donador π más débil, como un alcóxido

³ Arduengo A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

(XIV, Figura 2), o un sulfinilo (XV, Figura 2), e incluso monoaminocarbenos (XVI y XVII, Figura 2).

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

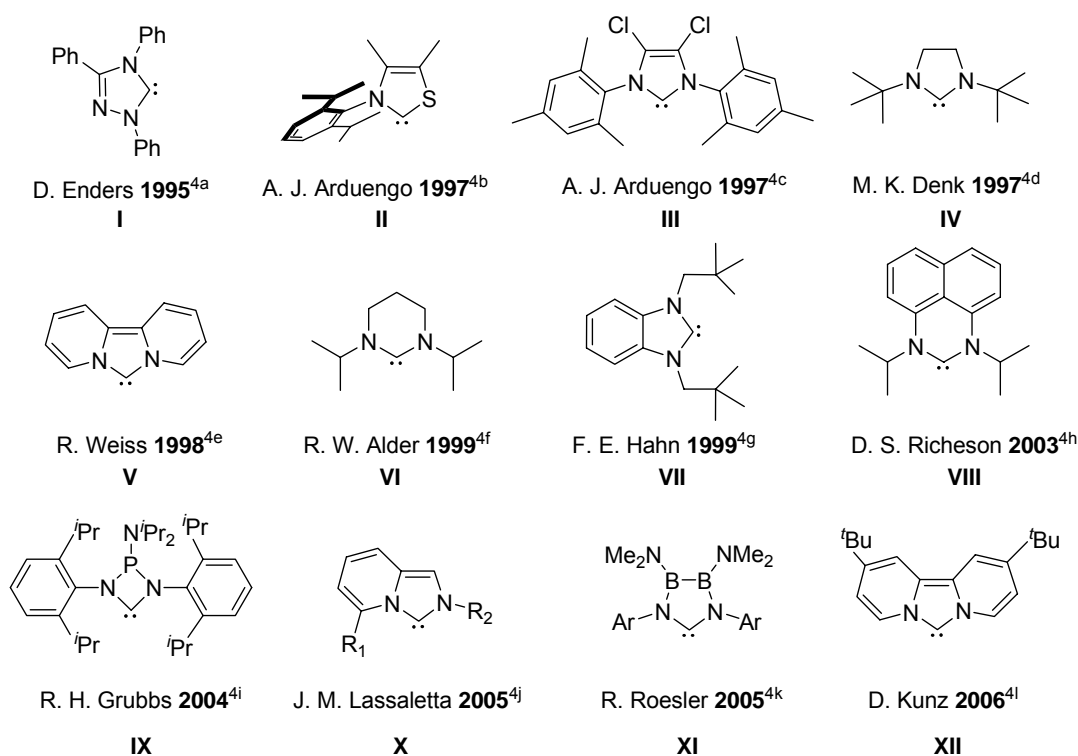


Figura 1. Diversidad estructural de aminocarbenos cíclicos estables.⁴

⁴ a) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021. b) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *Liebigs Ann.* **1997**, 365. c) Arduengo, A. J.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.; Khasnis, D.; Marshall, W. J.; Prakasha, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742. d) Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607. e) Weiss, R.; Reichel, S.; Handke, M.; Hampel, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 344. f) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortalotti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem. Commun.* **1999**, 241. g) Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Bläser, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931. h) Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314. i) Despagnet-Ayoub, E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198. j) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290; Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F.

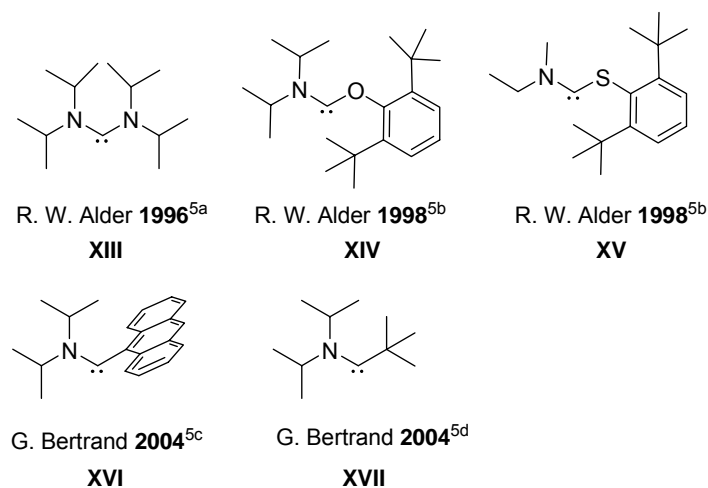


Figura 2. Diversidad estructural de aminocarbenos acíclicos estables.⁵

La mayor parte de las investigaciones realizadas en la última década en el campo de los CNHs han estado motivadas por las excepcionales características de estabilidad y actividad catalítica que este tipo de compuestos confieren como ligandos a los complejos de metales de transición en los que se encuentran, erigiéndose como una alternativa convincente al uso de los ligandos tradicionales de tipo fosfina.⁶ Adicionalmente, la idoneidad de este tipo de compuestos como organocatalizadores nucleofílicos también ha sido demostrada.⁷

Dentro de este interés general, en nuestro grupo de investigación, hemos iniciado recientemente un nuevo proyecto encaminado a la síntesis de nuevos tipos de CNHs. Dentro de

Tetrahedron **2005**, *61*, 6207. k) Krahulic, K. E.; Enright, G. D.; Parvez, M.; Roesler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4142. l) Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Commun.* **2006**, 1378.

⁵ a) Alder, R. W.; Allen, P. R.; Murray, M.; Orpen, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1121. b) Alder, R. W.; Butts, C. P.; Orpen, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526. c) Lavallo, V.; Mafhouz, J.; Canac, Y.; Donnadiou, B.; Schoeller, W.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670. d) Cattoen, X.; Gornitzka, H.; Bourisson, D.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1342.

⁶ Revisiones del tema se encuentran en: a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290. b) Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, *48*, 1. c) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. d) Crudden, A. M.; Allen, D. P. *Coor. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. e) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal (Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg)* **2007**, 21.

⁷ a) Nair, V.; Bindu, S.; Sreekumar, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2. b) Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506. c) Marion, N.; Diez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988.

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

- En primer lugar, síntesis, estudio estructural y de la actividad catalítica de complejos con ligandos mixtos C/S basados en imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos como estructura básica.
- Con fines comparativos, síntesis, estudio estructural y de la actividad catalítica de complejos con ligandos mixtos C/S basados en *N*-alquil(aril)-*N'*-alquilimidazol-2-ilidenos.
- Finalmente, síntesis, estudio estructural y de la actividad catalítica de complejos con ligandos mixtos C/S basados en *N*-dialquilamino-*N'*-alquilimidazol-2-ilidenos como elemento quiral clave.

I.2. Carbenos *N*-heterocíclicos. Generalidades.

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

I.2.1. Naturaleza, estructura y estabilidad de carbenos *N*-heterocíclicos.⁸

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) sin cambio, mientras que el orbital que comienza siendo puro p_x se estabiliza ya que adquiere un cierto carácter s (orbital σ). Los diaminocarbenos, y en general, los carbenos con dos sustituyentes donadores de electrones por efecto mesómero, presentan una distribución angular cuyos ángulos experimentales oscilan entre los 100 y 120° dependiendo de las restricciones estéricas o estructurales de las moléculas que los contienen.

Una vez establecida la geometría angular (C_{2v}), son posibles cuatro configuraciones electrónicas distintas para estos carbenos (*Figura 3*). Los dos electrones de no enlace pueden colocarse en dos orbitales diferentes con spines paralelos (estado triplete), con lo que la molécula queda descrita por una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$ (estado 3B_1). Por el contrario, para los carbenos singletes los dos electrones de no enlace pueden estar apareados en el mismo orbital σ o p_π . Por tanto, existen dos estados diferentes 1A_1 , siendo normalmente más estable el σ^2 que el p_π^2 . Por último, también puede existir un estado excitado singlete con una configuración $\sigma^1 p_\pi^1$ (estado 1B_1).

⁸ Una excelente revisión sobre el tema se encuentra en: Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabai, P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

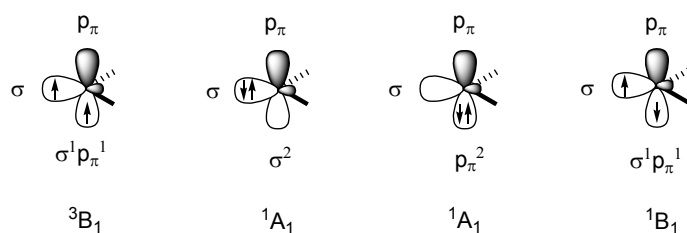


Figura 3. Configuraciones electrónicas en los carbenos angulares (C_{2v}).

La multiplicidad de spin del estado fundamental es crucial, ya que dicta la reactividad del carbeno. Los carbenos de tipo singlete (1A_1) 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 diradicales. Obviamente, la multiplicidad de spin del estado fundamental vendrá dada por la energía relativa de los orbitales σ y p_π . Una gran diferencia energética σ - p_π favorecerá el estado singlete, mientras que el estado triplete adquirirá mayor importancia a medida que esta diferencia energética disminuya. Los diaminocarbenos se estabilizan por la acción sinérgica de efectos pull,pull-inductivos y push,push-mesómeros (Figura 4), ya que el par de electrones libres se estabiliza por el efecto inductivo de los dos átomos de nitrógeno electronegativos, mientras que la deficiencia electrónica del carbono carbénico queda reducida por la donación de los dos pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno.

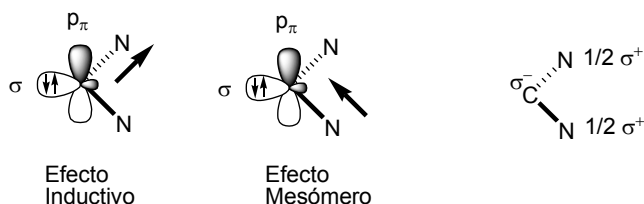
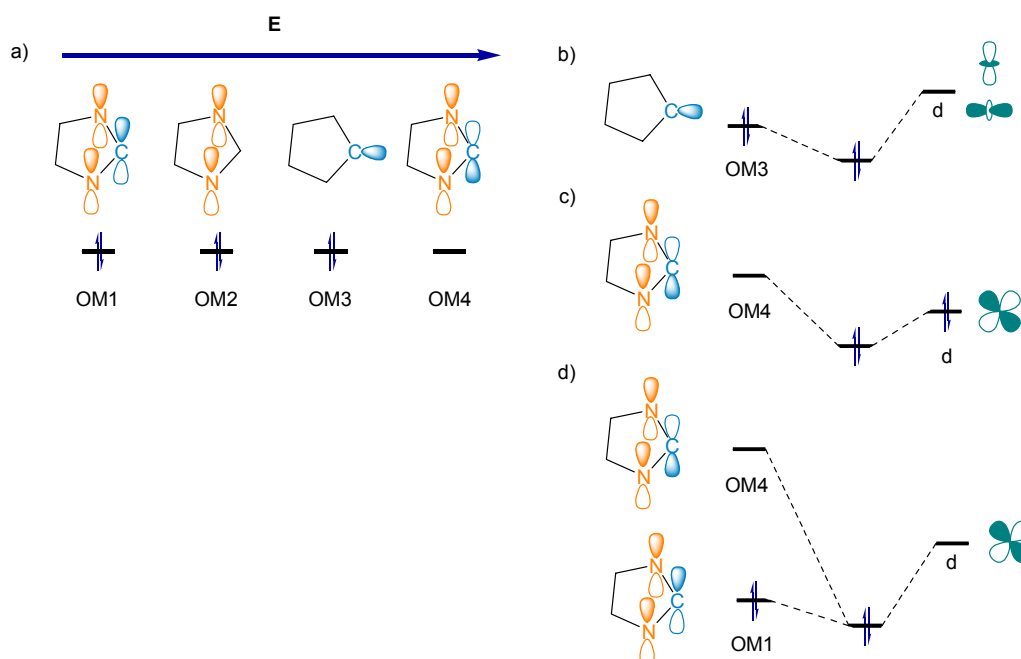


Figura 4. Efectos inductivo y mesómero en los diaminocarbenos.

La donación de los pares de electrones de los sustituyentes termina constituyendo un sistema π de cuatro electrones y tres centros. Los enlaces C-N adquieren cierto carácter de enlace múltiple, lo que implica que estos carbenos se encuentran descritos de una manera adecuada por la superposición de dos estructuras zwitteriónicas con una carga negativa en el centro carbénico (Figura 4). 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 5*), 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 5*). Sin embargo, cálculos teóricos recientes y algunas evidencias experimentales sugieren que los CNHs son mucho más flexibles desde el punto de vista electrónico,⁹ pudiendo estabilizar metales ricos en electrones mediante retrodonación $d \rightarrow \pi^*$ (*Figura 5*, c) e incluso metales deficientes en electrones mediante donación $\pi \rightarrow d$ (*Figura 5*, d).



*Figura 5.*¹⁰ 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).

⁹ 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-Rodríguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 755. c) Nemsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 3640. d) Jacobsen, H.; Correa, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4350.

¹⁰ Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407.

En lo que se refiere a los efectos estéricos, está admitido que pueden llegar incluso a determinar la multiplicidad de spin del estado fundamental si los efectos electrónicos son despreciables. En cualquier caso, los sustituyentes voluminosos claramente estabilizan cinéticamente todo tipo de carbenos.¹¹

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

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

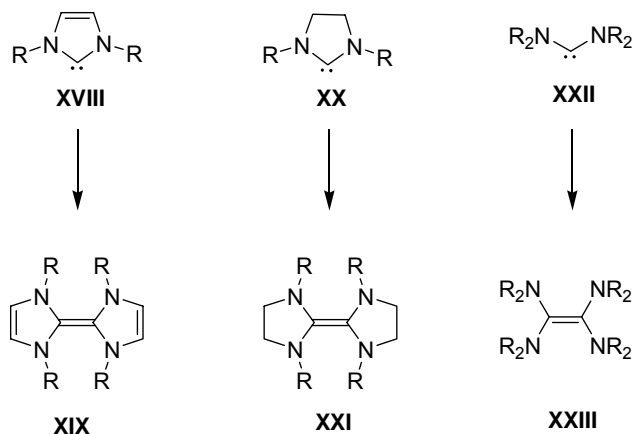
I.2.2.1. Dimerización.¹²

Los imidazol-2-ilidenos sencillos **XVIII** son termodinámicamente estables en lo que se refiere a la dimerización a tetraazafulvalenos **XIX** (*Esquema 2*). Esto es indicativo de que la sustitución de los cuatro hidrógenos del etileno por dos unidades -RN-CH=CH-NR- conlleva la desaparición de los más de 700 kJmol⁻¹ de energía de estabilización por la formación del enlace doble C=C. Este resultado puede considerarse una consecuencia de la enorme estabilización del estado singlete en el caso de los imidazol-2-ilidenos, en parte debido a la aromaticidad de estos compuestos, que se pierde al pasar al correspondiente dímero. En los anillos no aromáticos de cinco miembros se requiere un importante impedimento estérico para que el carbeno no tenga tendencia a la dimerización. Así, para R = *t*-Bu el carbeno **XX** es un sólido cristalino estable, mientras que los dihidroimidazolin-2-ilidenos **XX** con R = Me, Et o *i*-Pr dimerizan. En el caso de los carbenos acíclicos, la línea que separa los carbenos estables de los que dimerizan no es

¹¹ 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.

¹² a) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896. b) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

muy clara. El diaminocarbeno **XXII** con R = *i*-Pr no dimeriza, mientras que el carbeno **XXII** en el que R = Me es claramente inestable y se transforma totalmente en el correspondiente dímero **XXIII**.



Esquema 2

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

En una aproximación cualitativa podría considerarse, en principio, que la energía de formación de un enlace doble C=C resultante de la dimerización de dos carbenos con estado fundamental singlete debe ser igual a la de un doble enlace típico (considerada como la proveniente de la dimerización de dos carbenos triplete que origina, por ejemplo, el etileno) menos dos veces la energía necesaria para excitar el carbeno singlete a triplete (*Figura 6*).¹³

¹³ En el metileno el estado fundamental es triplete: Carter, E. A.; Goddard, W. A. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 998.

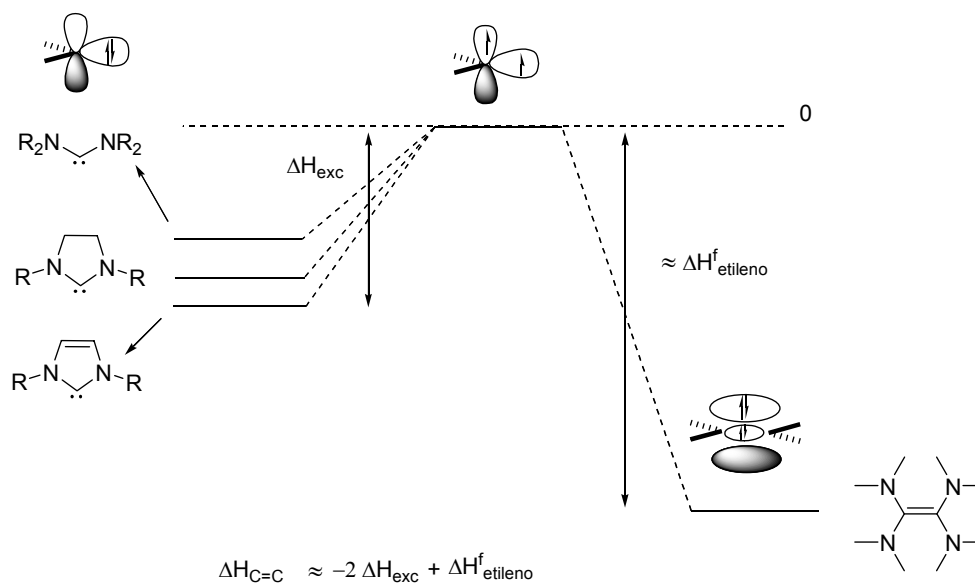


Figura 6. Energía de enlace C=C.

Las energías de excitación singlete \rightarrow triplete calculadas para carbenos de distinto tipo son 354 kJmol^{-1} para el imidazol-2-ilideno (**XVIII**, R = H), 290 kJmol^{-1} para el imidazolin-2-ilideno (**XX**, R = H) y 245 kJmol^{-1} para el diaminocarbeno (**XXII**, R = H) (Tabla 1).¹⁴

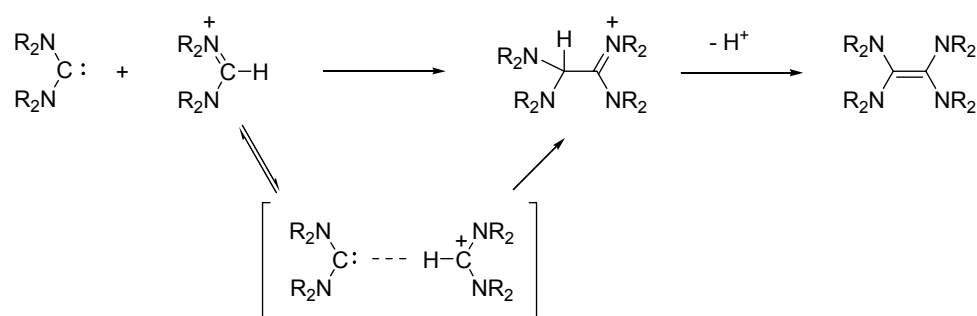
Tabla 1

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

¹⁴ Heinemann, C.; Thiel, W. *Chem. Phys. Letters* **1994**, 217, 11.

De estos datos podemos estimar que las energías de formación del enlace C=C en los correspondientes dímeros son -4, -130 y -222 kJmol⁻¹ respectivamente. Un valor de energía de enlace de sólo 4 kJmol⁻¹ indica claramente que el imidazol-2-ilideno no dimerizará con facilidad, mientras que los otros diaminocarbenos si lo harán, excepto si existen factores estéricos que lo impidan. En cualquier caso, el enlace C=C en estos dímeros estará muy debilitado.

Finalmente, es necesario mencionar que, recientemente, se ha propuesto como probable un mecanismo alternativo de dimerización de carbenos mediante catálisis ácida (*Esquema 3*).¹⁵ En el primer paso, el carbeno, que es un nucleófilo potente, ataca al ión amidinio del cual procede, para dar lugar a la forma protonada del dímero. Se sugiere que esta reacción debe tener una barrera de energía más baja que la que corresponde a la dimerización directa del carbeno, ya que existe una atracción electrostática, incluso a larga distancia, entre el extremo negativo del dipolo del carbeno que se enfrenta a la carga positiva del ión formamidinio. Por otra parte, el carbeno puede aproximarse al ion formamidinio más o menos perpendicularmente, situación que es más favorable estéricamente que la geometría de la aproximación requerida para la dimerización directa. El segundo paso es simplemente una transferencia protónica a otra molécula de carbeno, justificada por la basicidad del mismo.

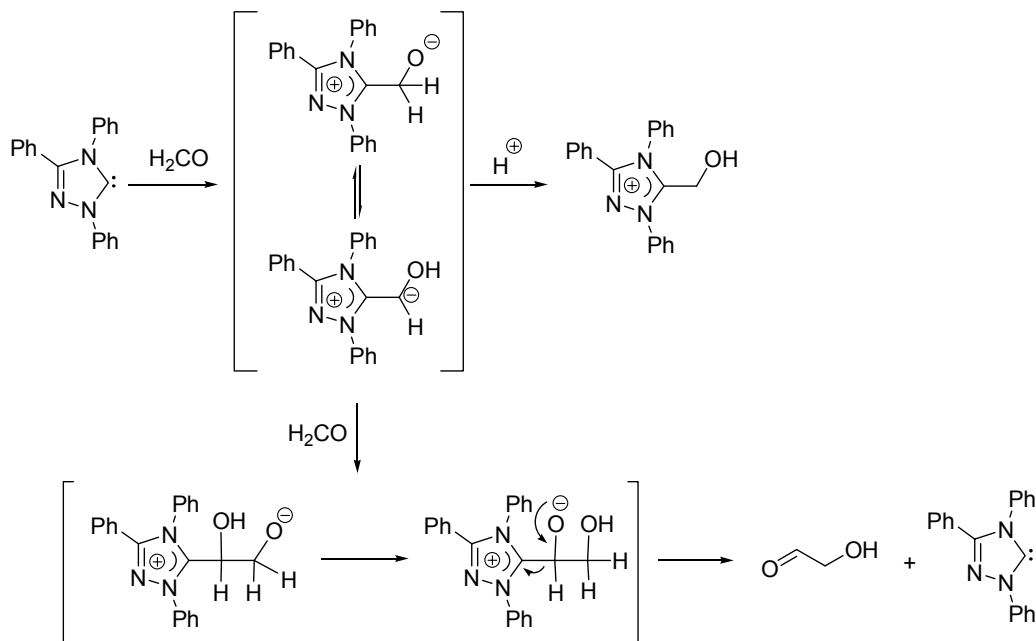


Esquema 3

¹⁵ Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896.

I.2.2.2. Adiciones a enlaces C=O.

Los carbenos *N*-heterocíclicos reaccionan con compuestos carbonílicos originando un intermedio zwitteriónico que puede ser aislado en su forma protonada (*Esquema 4*). No obstante, cuando sólo se usan cantidades catalíticas de carbeno, tiene lugar una reacción de condensación tipo benzoínica obteniéndose hidroxiacetaldehído.¹⁶ En esta reacción el carbeno actúa como un catalizador nucleofílico.



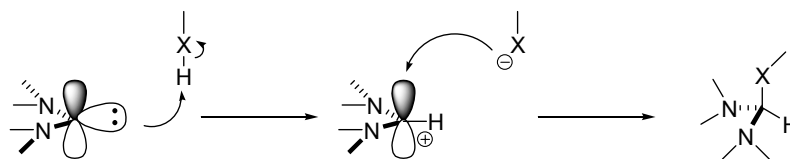
Esquema 4

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

Los carbenos *N*-heterocíclicos reaccionan con alcoholes, aminas y enlaces C-H polarizados originando los productos de inserción en el enlace X-H. Dado el carácter fuertemente nucleofílico de estos carbenos, el mecanismo aceptado para estas reacciones

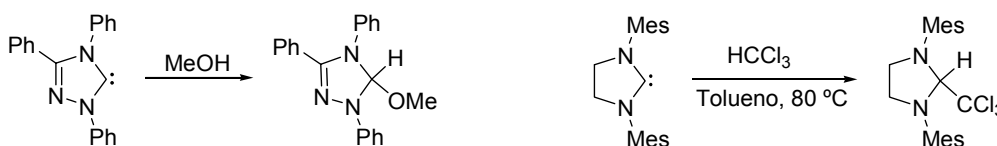
¹⁶ Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrler, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 61.

consiste en una desprotonación inicial y posterior ataque del anión resultante a la sal de azolio formada en el primer paso (*Esquema 5*).



Esquema 5

Esta reacción, empleando metanol o cloroformo, constituye una forma excelente de proteger los carbenos, ya que los aductos suelen ser estables al aire e incluso purificables mediante cromatografía (*Esquema 6*). Además, el tratamiento en alto vacío permite la desprotección de manera sencilla.¹⁷



Esquema 6

1.2.2.4. Formación de complejos metálicos.

Los carbenos *N*-heterocíclicos se comportan como excelentes donadores σ , constituyendo una alternativa a los ligandos más clásicos donadores de dos electrones en química de coordinación: aminas, éteres y fosfinas. De hecho, Herrmann escribió recientemente: “Los carbenos *N*-heterocíclicos no son solo ligandos similares a los fosforados; existe una evidencia experimental cada vez mayor de que los catalizadores basados en carbenos *N*-heterocíclicos sobrepasan a sus análogos basados en fosfinas tanto en actividad como en

¹⁷ Una revisión muy completa de la inserción de carbenos *N*-heterocíclicos en enlaces polarizados C-H se encuentra en: Arduengo, A. J.; Calabrese, J. C.; Davidson, F.; Rasika, H. V.; Goerlich, J. R.; Krafczyk, R.; Marshall, W. J.; Tamm, M.; Schmutzler, R. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2348.

rango de aplicabilidad".¹⁸ El catalizador de Grubbs de segunda generación puede servir como ejemplo destacado.

Para facilitar la discusión de los complejos de carbenos *N*-heterocíclicos, resulta conveniente hacer unas breves consideraciones acerca de los carbenos de Schrock y Fischer en relación con los CNHs. Los diagramas de orbitales de la *Figura 7* describen, simplificada, la naturaleza de los enlaces M=C en cada uno de estos sistemas, que depende de las características del fragmento metálico y de los grupos que se enlazan al átomo de carbono.

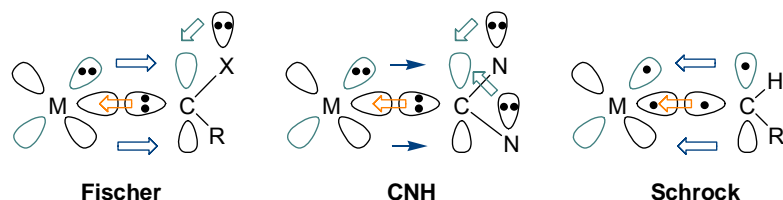


Figura 7. El enlace en los complejos de carbeno.

Los **carbenos de Fischer** generalmente presentan uno o dos heteroátomos enlazados al átomo de carbono ($X = O, N$ o S) y se encuentran en estado singlete. La estabilidad de 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 carboxilo de éster.

Los **carbenos de Schrock** engloban a aquellos complejos de metales en alto estado de oxidación en los que el carbeno no contiene heteroátomos u otros grupos con capacidad para actuar como donadores π y se encuentra en estado triplete. La interacción de estos carbenos con el centro metálico se produce a través de dos enlaces, de simetría σ y π respectivamente, a los que ambos fragmentos contribuyen con un electrón cada uno, con lo que se puede considerar

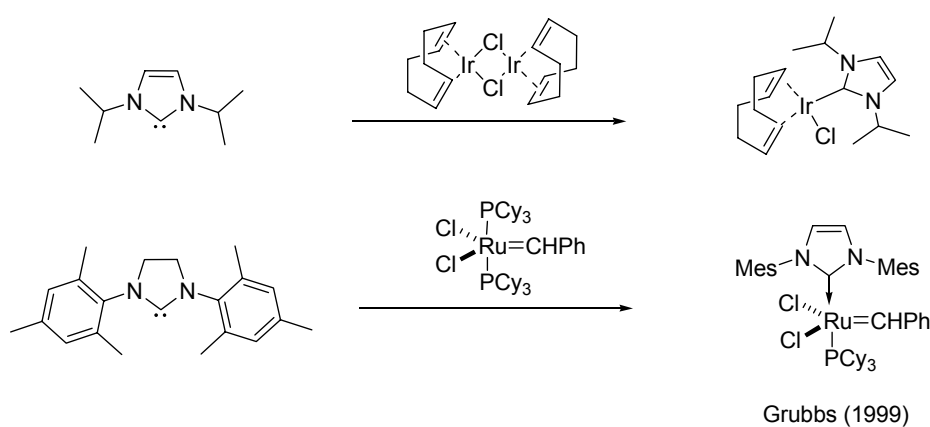
¹⁸ Revisiones recientes: a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290. b) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. c) Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, *48*, 1. d) Crudden, A. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. e) Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12. f) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal (Topics in Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg) **2007**, 21.

que existe un enlace doble $M=C$ polarizado, con la carga negativa centrada en el fragmento carbénico, que presenta carácter nucleófilo.

Dadas sus propiedades donadoras, se conocen complejos de carbenos *N*-heterocíclicos con metales alcalinos,¹⁹ alcalino-térreos,²⁰ la inmensa mayoría de los metales de transición²¹ e incluso lantánidos y actínidos.²² A partir de ellos se han elucidado numerosas estructuras por difracción de rayos X, en las que se observan parámetros geométricos con valores muy similares en todos los casos (distancias C-N y distancias C-Metal). Adicionalmente, las distancias de enlace carbono-metal en estos carbenos suelen ser del orden de 2.1 Å, mientras que en los carbenos de tipo Fischer y de tipo Schrock, donde la retrodonación es un hecho establecido (doble enlace $C=M$), estas distancias son, frecuentemente, inferiores a 2.0 Å.

La síntesis de los complejos metal-CNH se lleva a cabo siguiendo principalmente tres rutas:²³

a) La reacción directa del carbeno con el precursor metálico (*Esquema 7*).



Esquema 7

¹⁹ Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortolitti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem. Commun.* **1999**, 241 y referencias allí citadas.

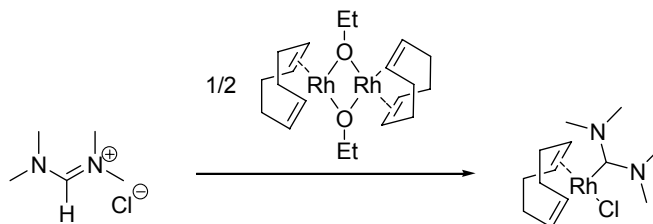
²⁰ a) Herrmann, W. A.; Runte, O.; Artus, G. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 501, C1. b) Fröhlich, N.; Pidun, U.; Stahl, M.; Frenking, G. *Organometallics* **1997**, 16, 442.

²¹ Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.

²² Arnold, P. L.; Mungur, S. A.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5981 y referencias allí citadas.

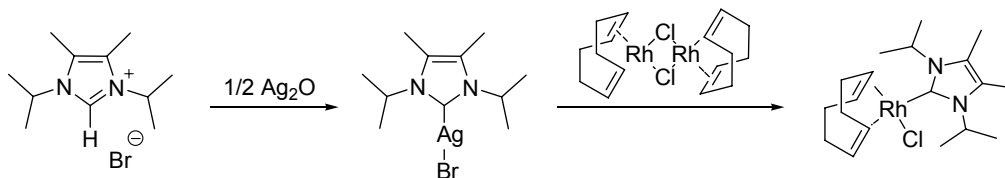
²³ Múltiples ejemplos de las distintas rutas se pueden encontrar en: Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. "Metal complexes of stable carbenes", *Inorganic Synthesis* **2001**, 1.

b) La reacción de la sal de azolio precursora del carbeno con una fuente metálica que contenga como ligando un anión lo suficientemente básico como para desprotonar dicha sal (*Esquema 8*).



Esquema 8

c) Transmetalación (*Esquema 9*). Esta estrategia, que consiste en el tratamiento de la sal de azolio con Ag_2O 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),²⁴ 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).²⁵ 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 9

²⁴ 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.

²⁵ a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972. b) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741.

I.2.3. 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,²⁶ hidrogenación,²⁷ ciclopropanación,²⁸ hidrosililación de olefinas²⁹ o cetonas³⁰ y diversas reacciones de acoplamiento como las de tipo *Heck*,³¹ *Suzuki-Miyaura*³² o *Kumada*, entre otras.

Los CNHs han tomado el relevo de las fosfinas en catálisis orgánica y organometálica debido a diversas razones:

- En primer lugar, la capacidad donadora σ de estos carbenos es comparable o mejor que la de las fosfinas más básicas. Además, los catalizadores basados en 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.³³
- 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.

²⁶ 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.

²⁷ 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) Vázquez-Serrano, L. D.; Owens, B. T.; Buriak, J. M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2786.

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

²⁹ Hill, J. E.; Nile, T. A. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *137*, 297.

³⁰ 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.

³¹ 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.

³² Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

³³ 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.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773. e) Huang, J.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370.

- Finalmente, la versatilidad estructural de los CNHs amplía enormemente el rango de aplicabilidad de estas especies en el panorama actual de la química (*Figura 8*).

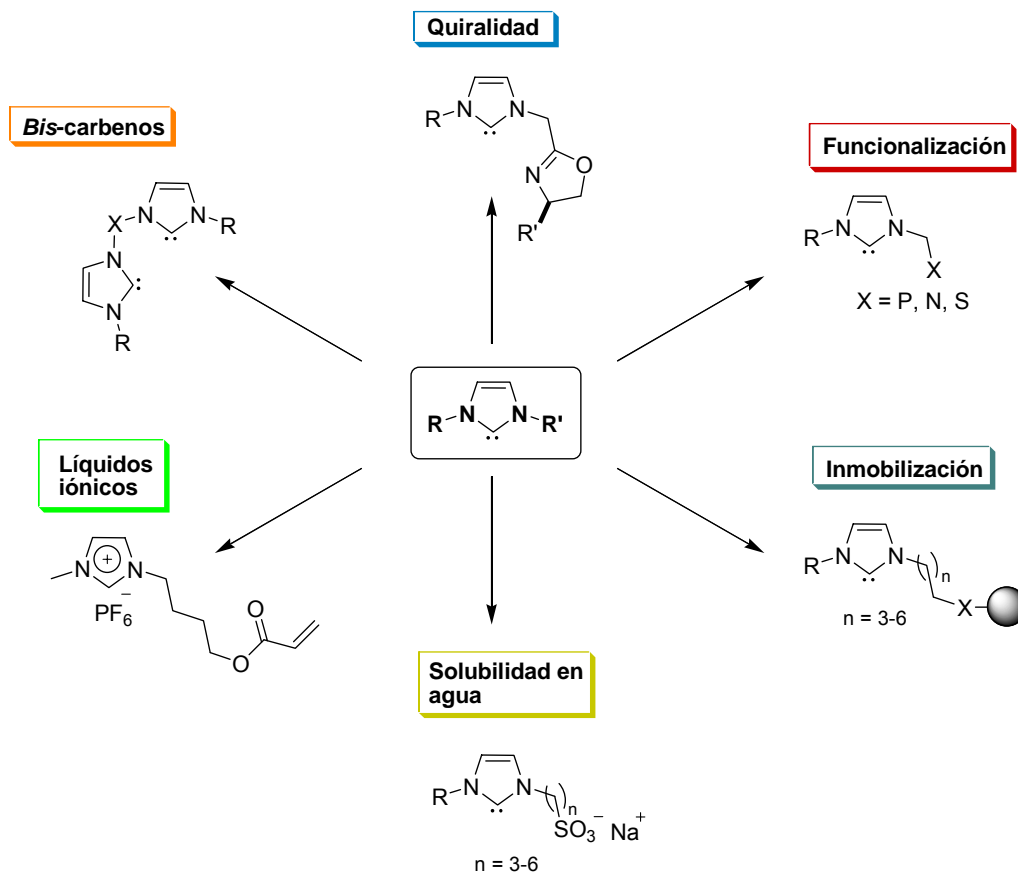


Figura 8. Versatilidad estructural de CNHs.

I.2.3.1. Carbenos N-heterocíclicos 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 9*), ejes quirales contenidos en unidades de biarilo, quiralidad planar de metallocenos (*Figura 10*), etc.

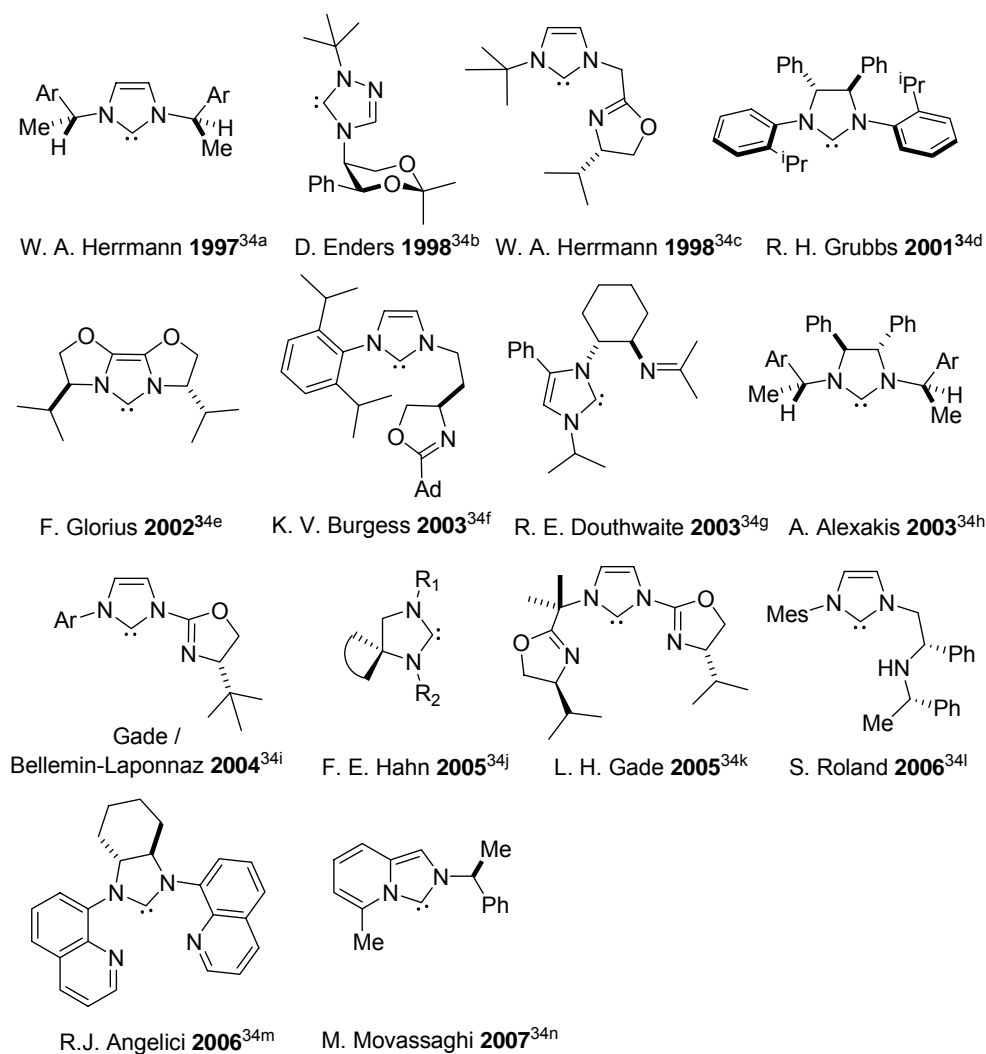


Figura 9. Diversidad quiral de CNHs: centros estereogénicos en las cadenas alquílicas y en los heterociclos.³⁴

³⁴ 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.; Spiegel, 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.; 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-Laponnaz, S.

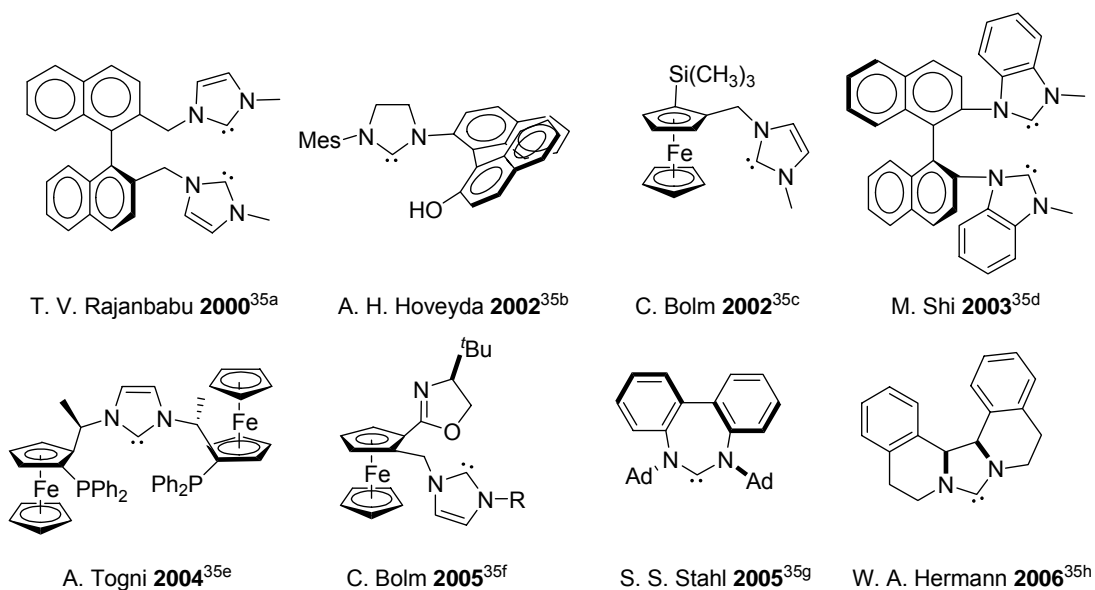


Figura 10. Diversidad quiral de CNHs: quiralidad axial y planar.³⁵

A pesar de las extraordinarias características de los CNHs que hace que sean considerados actualmente como “ligandos ideales” en catálisis asimétrica, el éxito alcanzado por éstos en procesos altamente enantioselectivos (ee > 90%) permanece bastante limitado en términos comparativos.³⁶ Un análisis detallado de los resultados descritos revela varias

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. Inorganica Chimica Acta* **2006**, *359*, 4549. n) Schmidt, M. A.; Movassaghi, M. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 101.

³⁵ 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) Scarborough, C. C.; Grady, M. J. W.; Guzei, I. A.; Gandhi, B. A.; Bunel, E. E.; Stahl, S.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5269. h) Herrmann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F.; Rodefled, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449; Estructuras análogas: Baskakov, D.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D. *Organometallics* **2007**, *26*, 626.

³⁶ Artículos de revisión: a) César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619. b) Perry, M. C.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 951. c) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal (Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg)* **2007**, *21*.

limitaciones que reducen el alcance de la aplicación de estos ligandos. Así, aunque la demanda estérica es convenientemente modificada utilizando distintos tipos de sustituciones, la capacidad donadora de los CNHs sólo puede modificarse ligeramente mediante, principalmente, la elección del heterociclo precursor, mientras que el efecto de los sustituyentes en el nitrógeno heterocíclico parecía ser despreciable. Sorprendentemente, cuando comenzó el interés de nuestro grupo en este tema, no se encontraron precedentes del efecto de sustituyentes de tipo *N*-alcoxi o *N*-amino en sistemas de diaminocarbeno. Por ello, en el grupo 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 11*). La idea de partir de hidracinas enantioméricamente puras como fuente de quiralidad resultó ser adecuada no sólo por la diversidad estructural de estas sustancias de partida sino porque se mantienen las propiedades del fragmento de imidazolin-2-ilideno o imidazolidin-2-ilideno³⁷ e incluso se mejora ligeramente la capacidad donadora σ , lo que sugiere una leve interacción conjugativa $n \rightarrow \pi$ de los grupos dialquilamino exocíclicos.

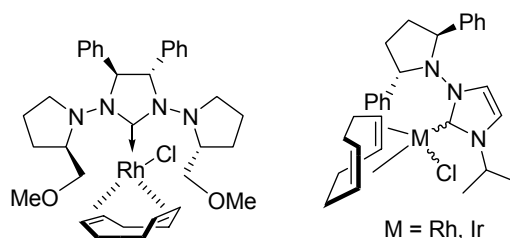


Figura 11. Ejemplos de CNHs con grupos exocíclicos *N*-dialquilamino quirales.

En esta misma línea se han sintetizado *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos³⁸ modelo, así como sus correspondientes complejos de Rh(I) (*Figura 12*), 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 mesómerico e inductivo opuestos, que conducen a una capacidad donadora similar a la observada para derivados *N*-aril sustituidos.

³⁷ 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.

³⁸ Alcarazo, M.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5979.

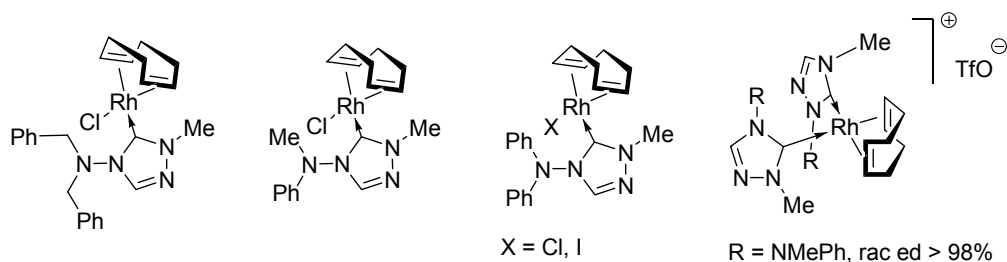


Figura 12. Complejos de Rh(I) de *N*-dialquilamino-1,2,4-triazol-3-ilidenos.

En lo que se refiere al desarrollo de nuevas estructuras carbénicas de interés, caben destacar los nuevos diamino carbenos con estructura de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos³⁹ (Figura 13) 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.

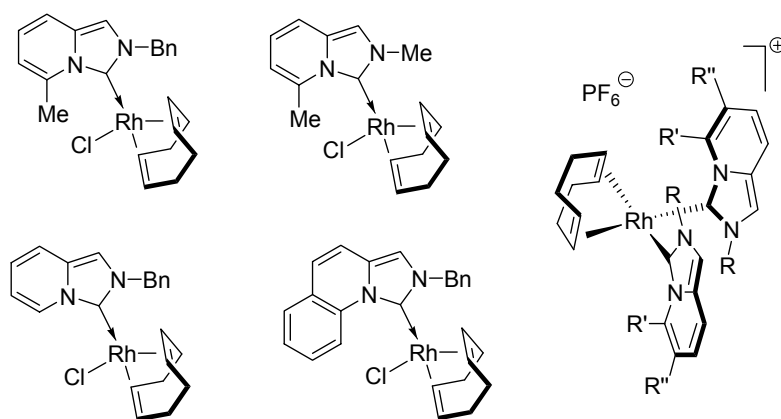


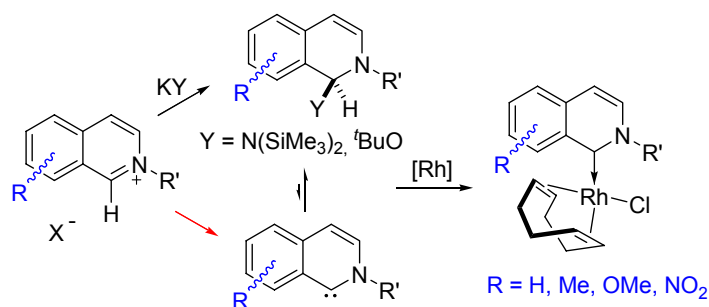
Figura 13. Complejos de Rh(I) de imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilidenos.

Adicionalmente, se abordó la síntesis de isoquinolin-1-ilidenos⁴⁰ (Esquema 10), que constituyen los primeros ejemplos de aminoaril carbenos cíclicos. Estos carbenos presentan excelentes propiedades como ligandos de metales de transición. Adicionalmente, la conjugación

³⁹ Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290.

⁴⁰ Gómez-Bujedo, S.; Alcarazo, M.; Pichon, C.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, 1180.

del anillo bencénico con el carbono carbénico, altamente eficiente como consecuencia de la planaridad forzada del sistema bicíclico, hace posible la modulación de las propiedades electrónicas del ligando mediante la introducción de los sustituyentes adecuados.



Esquema 10

En la actualidad se están desarrollando en nuestro grupo versiones quirales de estas nuevas estructuras carbénicas.

I.2.3.2. Aplicaciones de los carbenos *N*-heterocíclicos en catálisis enantioselectiva.

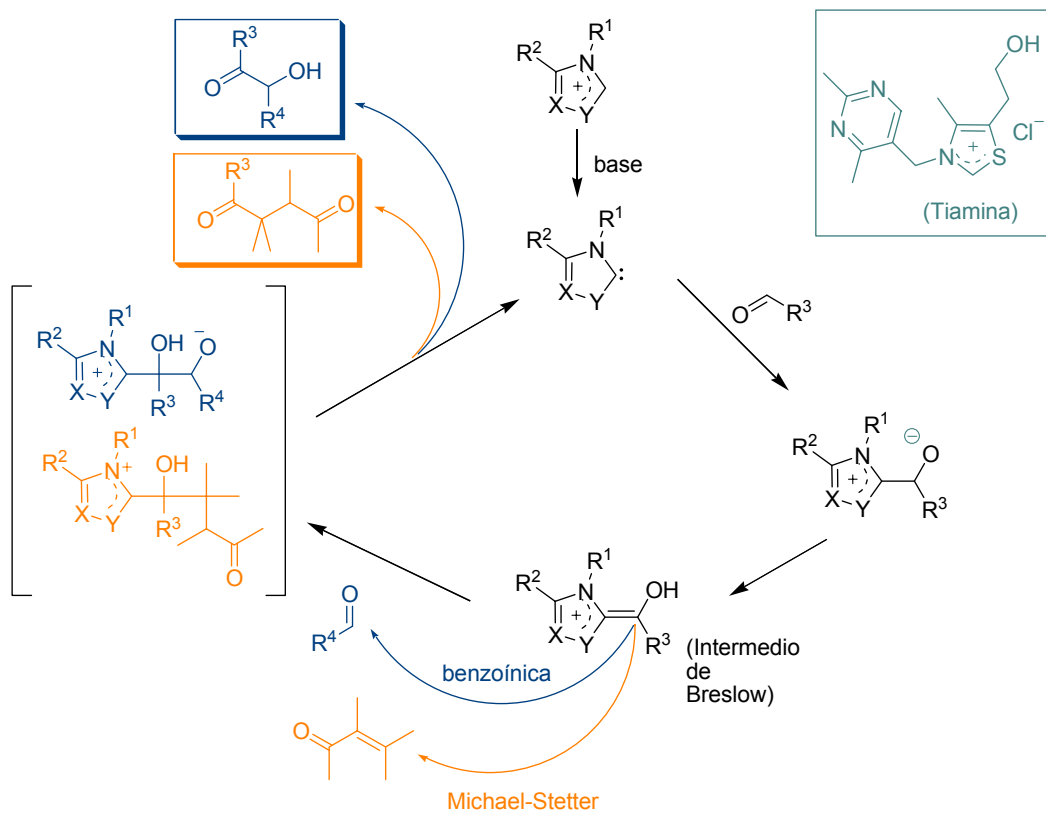
Como ya se ha comentado, si bien el número y variedad de nuevas estructuras carbénicas quirales es inmensa, los éxitos de su aplicación en catálisis no corren una suerte paralela. Sin embargo, el interés de las aplicaciones descritas hasta el momento en las que estas especies forman parte de catalizadores altamente enantioselectivos determina la importancia de las mismas.

I.2.3.2.1. Carbenos *N*-heterocíclicos en organocatálisis.

Un aspecto de gran interés relacionado con la utilidad sintética de los carbenos *N*-heterocíclicos, lo constituye el hecho conocido de que sales de azolio catalizan reacciones de condensación benzoínica y acilación nucleofílica (reacción de Stetter)⁴¹ en un proceso que recuerda a la acción de la tiamina (vitamina B₁) bajo condiciones fisiológicas. El mecanismo aceptado para el mismo consiste en la ionización de la sal de azolio para dar el correspondiente

⁴¹ Artículo de revisión: Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632.

carbeno nucleófilo que se adiciona al electrófilo. La posterior desprotonación del producto de adición conduce a la formación del enol, que está estabilizado por conjugación. Este intermedio se adiciona al segundo electrófilo (aldehído, olefina conjugada o enoato), obteniéndose finalmente el producto y regenerándose el catalizador (*Esquema 11*).



Esquema 11

Aunque la versión aquiral tiene lugar de manera eficiente con una gran variedad de sustratos y catalizadores,⁴² los ejemplos de la versión asimétrica son limitados,⁴³ destacando el desarrollo reciente de las primeras versiones catalíticas asimétricas de reacciones de condensación benzoínica y de Michael-Stetter empleando sales derivadas de tiazol y triazol (*Figura 14*).

⁴² 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. b) 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.

⁴³ a) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899. b) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217. Para ejemplos más recientes ver: c) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1743. d) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298. e) Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432. f) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. in Chem. Res.* **2004**, *8*, 534. g) Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876. h) Bulman, P. B.; Buckley, B. R.; Heaney, H.; Blacker, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 375. i) Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284. j) Extensión de benzoínica a iminas: Mennen, S. M.; Gipson, J. D.; Kim, Y. R.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1654. k) Enders, D.; Niemeier, O.; Balensiefer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463. l) Liu, Q.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552. m) Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492. n) Benzoínica-Oxi-Cope: Chiang, P. C.; Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520.

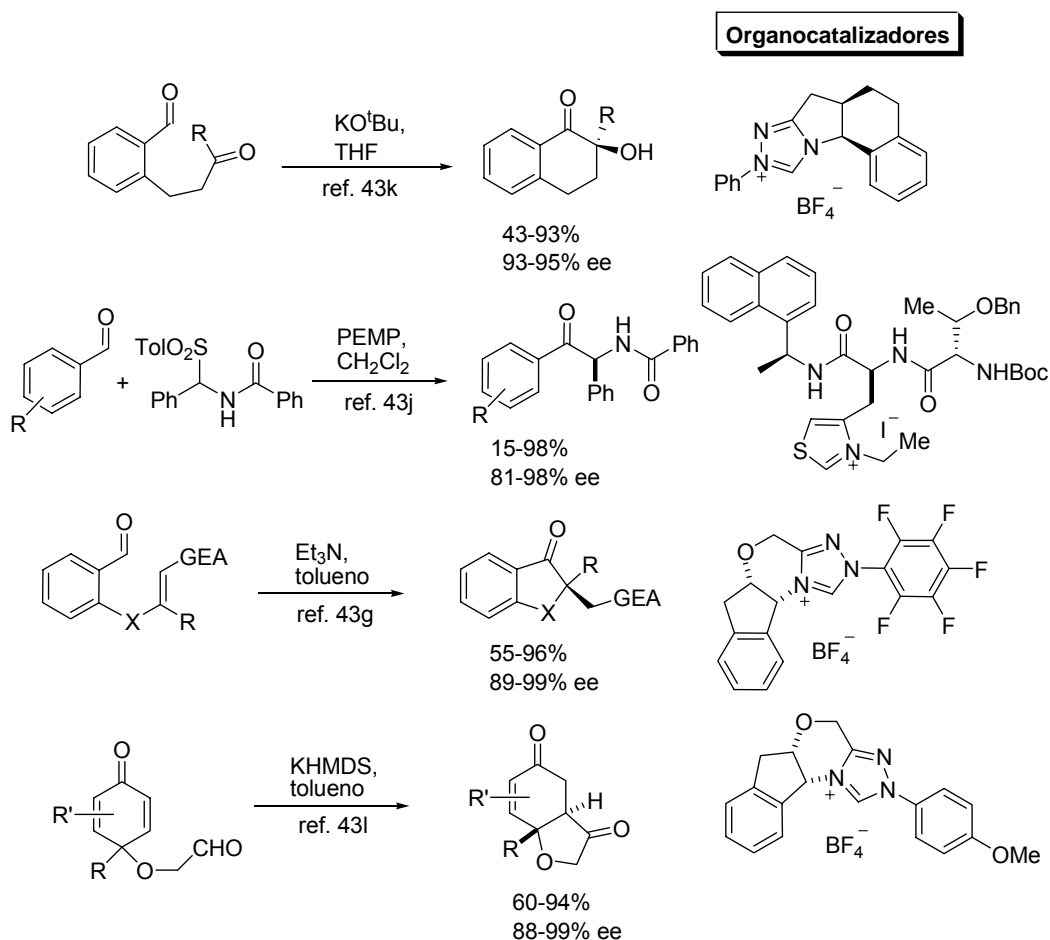
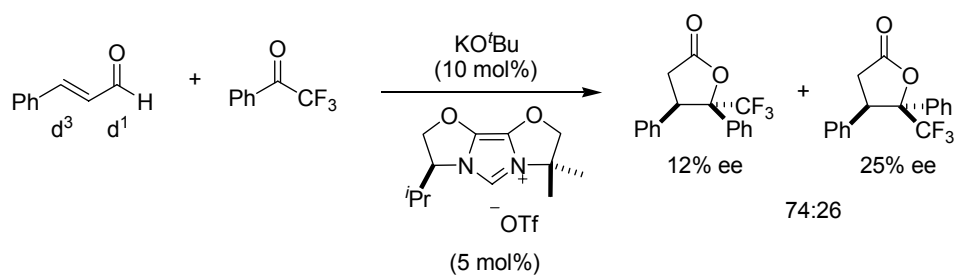


Figura 14. Ejemplos de reacciones de condensación benzoinica y Michael-Stetter catalizadas por sales de tiazolio y triazolio.

Estas reacciones ilustran el potencial de este tipo de procesos que hacen uso del concepto de “*umpolung*” y abren nuevas alternativas sintéticas.⁴⁴ La extensión a aldehídos α,β -insaturados como sintones d^3 para la síntesis de γ -butirolactonas⁴⁵ es un ejemplo destacado (Esquema 12).

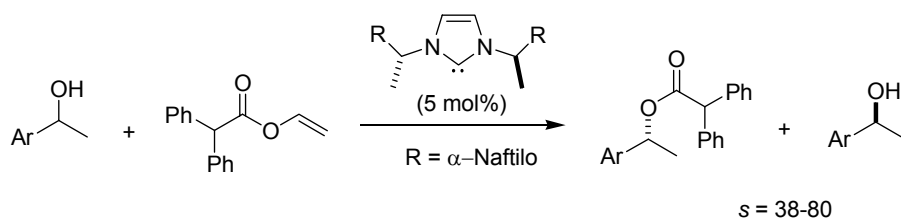
⁴⁴ Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506.

⁴⁵ Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.



Esquema 12

Otros ejemplos interesantes son la resolución cinética de alcoholes⁴⁶ (Esquema 13) y las reacciones de oxa⁴⁷ y aza Diels-Alder⁴⁸ (Esquema 14).

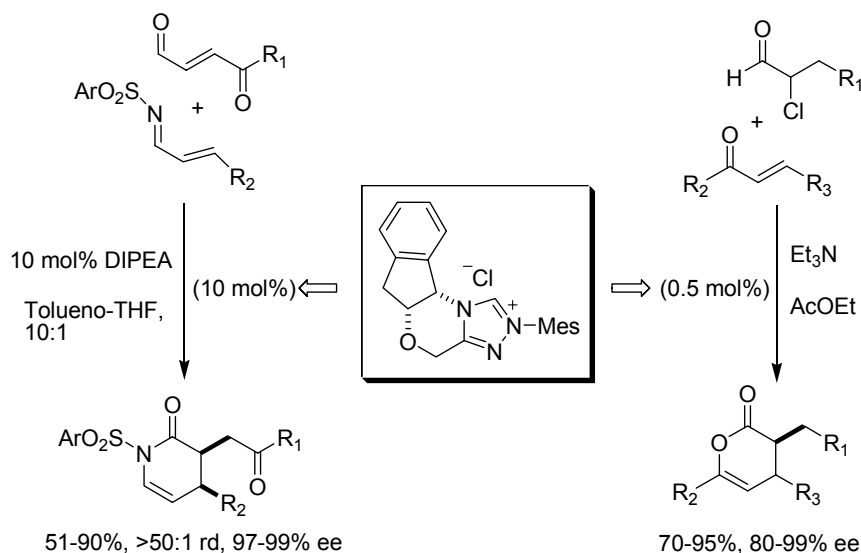


Esquema 13

⁴⁶ a) Suzuki Y.; Yamauchi, K.; Muramatsu, K.; Sato, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2770; Suzuki Y.; Muramatsu, K.; Yamauchi, K.; Morie, Y.; Sato, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 302. b) Desimetrización de *meso*-dioles: Reynolds, N. T.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9518.

⁴⁷ He, M.; Gerson, J. U.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15088.

⁴⁸ He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8418.



Esquema 14

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

1.2.3.2.2. Carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos de metales de transición.

A pesar del extraordinario interés de los procesos organocatalíticos resumidos en el Apartado anterior, no cabe duda de que la motivación más influyente para el desarrollo de la investigación en el campo de los carbenos *N*-heterocíclicos reside en las excelentes propiedades de estos compuestos como ligandos de metales de transición, que ya han sido comentadas ampliamente. 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,⁴⁹ adiciones 1,4 de organometálicos⁵⁰ y ácidos arilborónicos⁵¹ a

⁴⁹ a) Hidrosililación de aril-alquil o dialquilketonas no simétricas: Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.;

enonas y enoatos, hidrogenaciones,⁵² metátesis de olefinas,⁵³ alquilaciones alílicas,⁵⁴ α -arilaciones intramoleculares⁵⁵ y resoluciones cinéticas.⁵⁶ En la *Figura 15* se recogen algunos ejemplos representativos.

Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2862. b) Song, C.; Ma, C.; Ma, Y.; Feng, W.; Ma, S.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3241. c) Xu, Q.; Gu, X.; Liu, S.; Dou, Q.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2240.

⁵⁰ Adiciones de reactivos de Zn a enonas catalizadas por Cu: a) Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345. b) Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5672. c) Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921. d) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5237. e) Lee, K. S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182. f) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. Adición de reactivos de Grignard a enonas trisustituidas: g) Martin, D.; Kehrl, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416. Adición de reactivos de Grignard a ésteres γ -cloro- α,β -insaturados: h) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15604.

⁵¹ 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.

⁵² CNH/Oxazolona: 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.

⁵³ a) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. b) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. c) Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502. d) Gillingham, D. G.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288. e) Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877. f) Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824.

⁵⁴ Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187.

⁵⁵ a) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402. b) Arao, T.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1417.

⁵⁶ Chen, T.; Jiang, J. J.; Xu, Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 865.

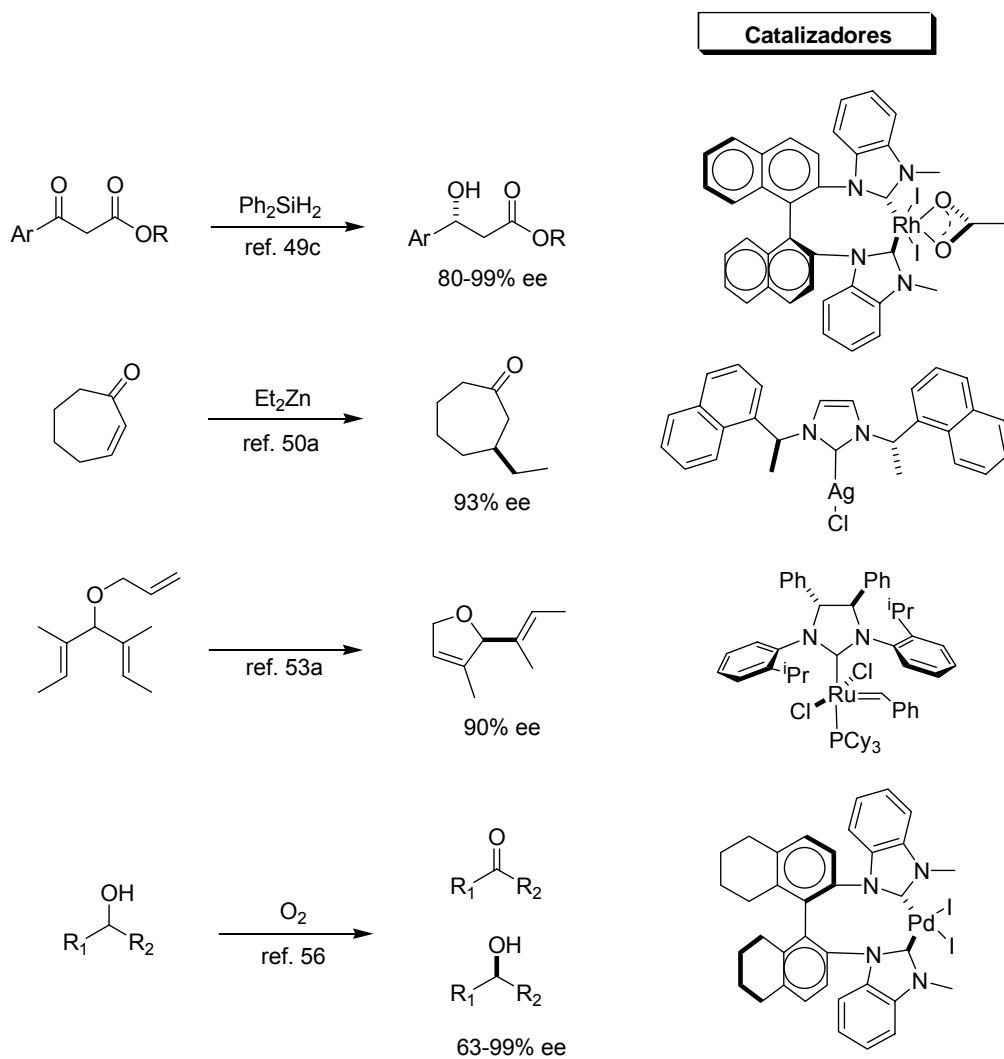


Figura 15. Ejemplos del uso de CNHs en catálisis enantioselectiva.

1.2.3.2.2.1. Ligandos mixtos CNH/X.

En el contexto de esta Tesis Doctoral merecen especial atención los ligandos mixtos heterobidentados CNH/X (Figura 16). Estos ligandos se encuentran presentes en catalizadores que se han mostrado efectivos en un número creciente de transformaciones orgánicas de interés.

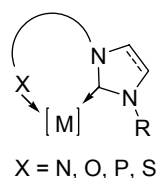


Figura 16. Ligandos heterobidentados CNH/X.

Por ejemplo, ligandos mixtos CNH-Oxazolina⁵⁷ se han utilizado recientemente en hidrogenaciones⁵⁸ e hidrosililaciones,⁵⁹ mientras que los análogos conteniendo iminas han sido aplicados a alquilaciones alílicas catalizadas por Pd(0)⁶⁰ (Figura 17).

⁵⁷ a) Primera síntesis: Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 2162. b) Artículo de revisión: Gade, L. H.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 718.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ a) Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014. b) César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2862.

⁶⁰ Bonnet, L. C.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187.

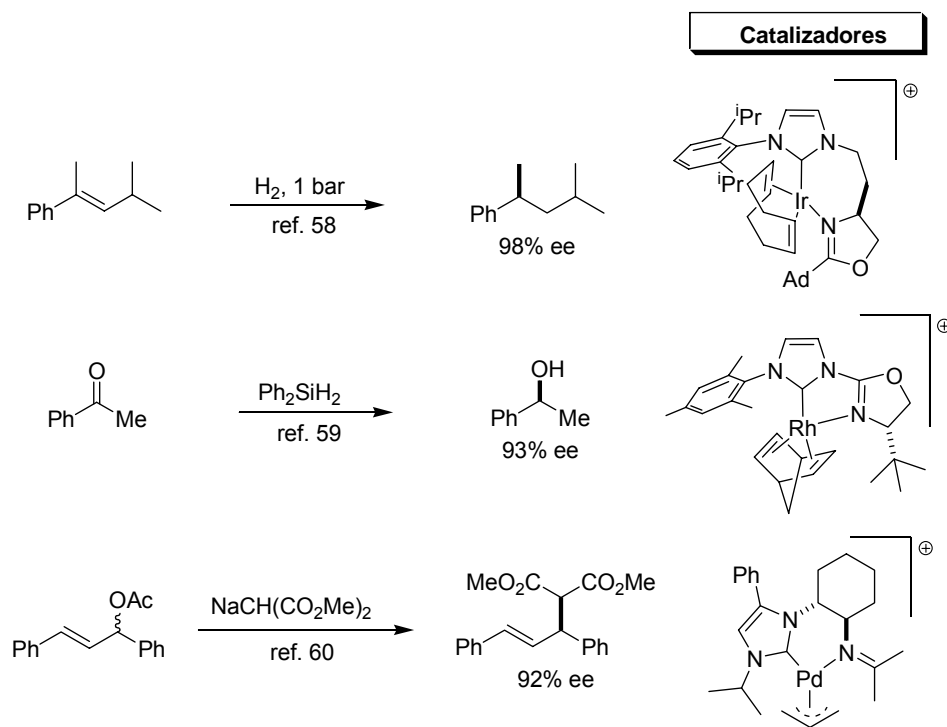


Figura 17. Ejemplos del uso de ligandos CNH/N en catálisis enantioselectiva.

Ligandos C/O basados en CNHs también han encontrado aplicaciones importantes en catálisis asimétrica, tales como la adición conjugada de organometálicos a enonas,⁶¹ y la metátesis de olefinas⁶² (Figura 18).

⁶¹ a) Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921. b) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5237. c) Lee, K. S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182. d) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. e) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15604.

⁶² a) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kinsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. 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.

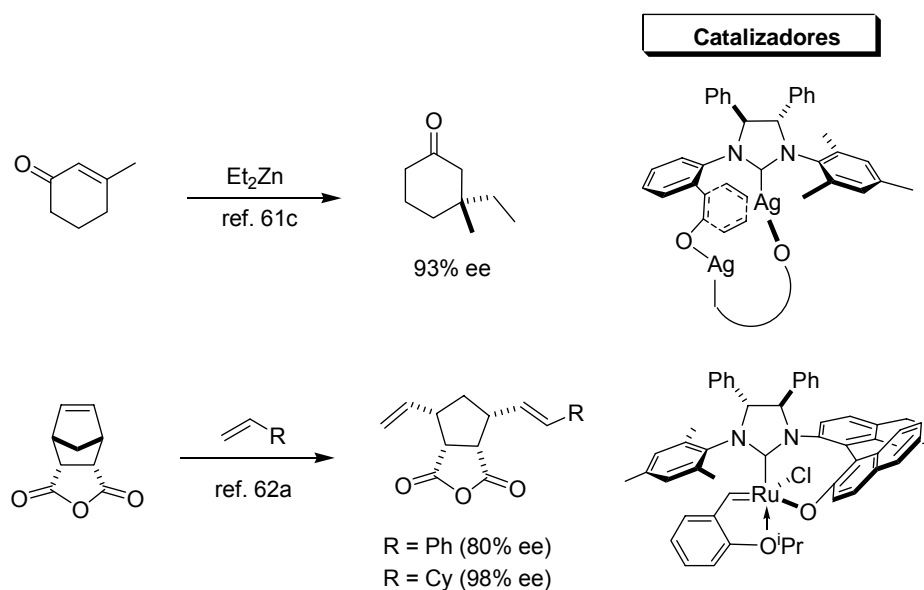


Figura 18. Ejemplos del uso de ligandos CNH/O en catálisis enantioselectiva.

Los CNHs se han combinado incluso con funciones basadas en fósforo, y los ligandos C/P resultantes han sido aplicados a hidrogenaciones de olefinas catalizadas por Rh(I) ⁶³ o Ir(I) ⁶⁴ y adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos⁶⁵ (Figura 19).

⁶³ Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, 1789.

⁶⁴ Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1559.

⁶⁵ Becht, J. M.; Bappert, E.; Helmchen, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1495.

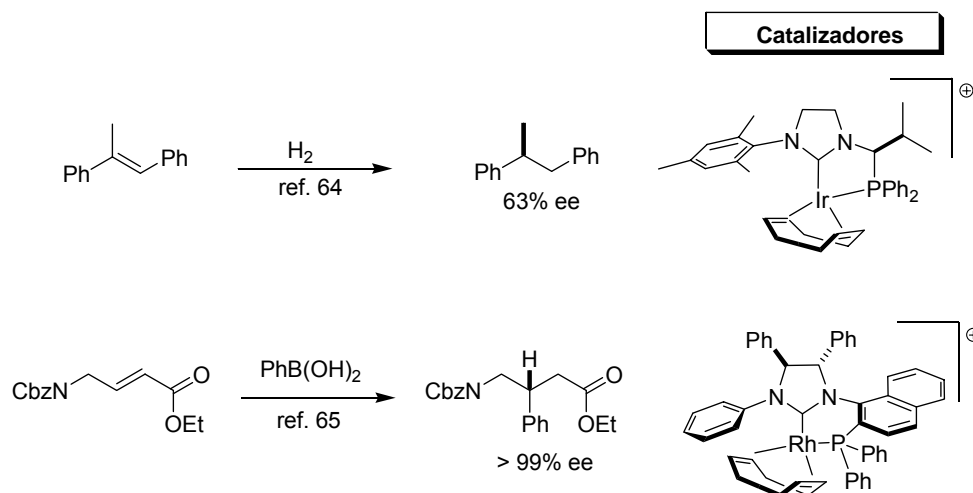


Figura 19. Ejemplos del uso de ligandos CNH/P en catálisis enantioselectiva.

Estos resultados constituyen ejemplos del comportamiento que presentan complejos metálicos que contienen ligandos mixtos quirales que poseen posiciones de coordinación bien diferenciadas electrónicamente como resultado de la denominada “influencia *trans*”.⁶⁶ Este efecto implica que ligandos donadores σ o aceptores π fuertes afectan a propiedades termodinámicas tales como longitudes de enlace, frecuencias de vibración (IR), constantes de acoplamiento (RMN), etc. debido al debilitamiento del enlace M-L de grupos en *trans* a ellos.

Los ligandos P/X constituyen el ejemplo más representativo de este tipo de efecto. Las fosfino oxazolininas (PHOX) son ejemplos clásicos de esta familia de ligandos P/N desarrolladas por los grupos de Pfaltz, Helmchen y Williams,⁶⁷ y más recientemente, los fosfinito tioéteres como ligandos mixtos P/S desarrollados por Evans^{68,69} (Figura 20).

⁶⁶ La “influencia *trans*” de un ligando en un complejo metálico se define como la extensión en la que ese ligando debilita el enlace *trans* al mismo en el equilibrio (fenómeno termodinámico). Es conveniente la distinción clara de este efecto debilitador del enlace de un ligando del denominado “efecto *trans*”, que es el efecto de un determinado grupo sobre la velocidad de la reacción de sustitución del grupo opuesto al mismo en un complejo dado. El efecto *trans* de un ligando describe, pues, un fenómeno cinético y constituye una descripción parcial del estado de transición de una reacción de sustitución: Appleton, T. G.; Clark, H. C.; Manzer, L. E. *Coord. Chem. Rev.* **1973**, *10*, 335.

⁶⁷ a) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. b) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705. c) Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206 y referencias allí citadas.

⁶⁸ a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. b) Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

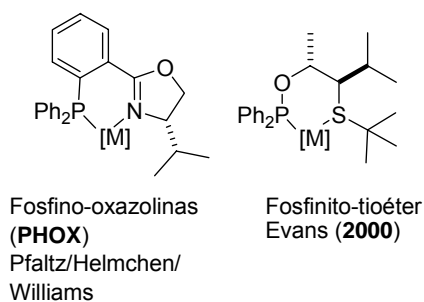


Figura 20. Ligandos P/X representativos.

Este tipo de compuestos han encontrado numerosas aplicaciones de interés, y pueden ser considerados como “ligandos privilegiados”⁷⁰ en catálisis asimétrica.

⁶⁹ Estructuras relacionadas: a) Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642. b) Drury, W. J.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi, M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 70. c) Black, A.; Brown, J. M.; Pichon, C. *Chem. Commun.* **2005**, 5284 y referencias allí citadas. Combinaciones P,O: a) Dai, W. M.; Yeung, K. K. Y.; Liu, J. T.; Zhang, Y.; Williams, I. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1615. b) Faller, J. W.; Grimmond, B. J.; D'Alliessi, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2525.

⁷⁰ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.

I.3. Resultados y discusión.

Considerando todo lo expuesto anteriormente y teniendo en cuenta que en la bibliografía se encuentran descritos escasos ejemplos de ligandos C/S basados en CNHs y funciones tioéter,⁷¹ nos propusimos, en esta Tesis Doctoral, la síntesis de complejos metálicos que contienen ligandos C/S quirales con la estructura general que se muestra en la *Figura 21*.

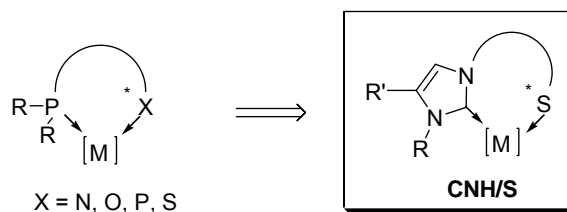


Figura 21. Ligandos CNH/tioéter.

I.3.1. Nuevos ligandos mixtos CNH(Impy)/tioéter.

En esta Tesis Doctoral hemos diseñado una nueva familia de ligandos mixtos C/S (*Figura 22*), inspirados por la estrategia de Evans y col. en la síntesis modular de ligandos fosfinito tioéteres,⁷² así como en los resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación con carbenos de estructura de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilidenos⁷³ (ver Apartado I.2.3.1).

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

⁷¹ 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.; Sanchez-Vega, M. G.; Suarez, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 1831. c) Huynh, H. V.; Yeo, C. H.; Tan, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 3833.

⁷² a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. b) Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

⁷³ Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290.

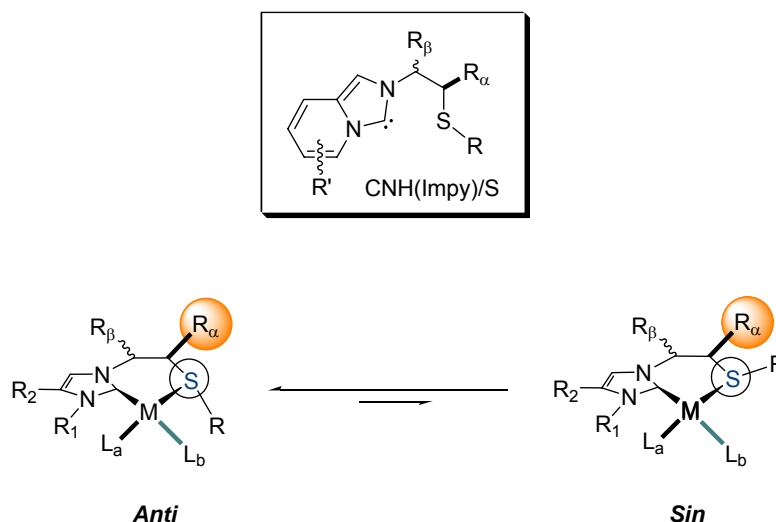


Figura 22. Equilibrio *Sin/Anti* en un complejo metálico CNH/S.

Es de destacar que aunque el centro estereogénico generado en el azufre cuando se coordina a un metal es relativamente lábil, presentando una barrera energética para el proceso de inversión de sólo 15-20 kcal/mol,⁷⁴ esta inversión puede ser controlada eficientemente mediante efectos de tipo estérico. Para minimizar la inversión del átomo de azufre es fundamental la existencia de quelatos de seis miembros conformacionalmente estables,⁷⁵ así como la incorporación de sustituyentes voluminosos tanto en el azufre (R) como en el centro estereogénico adyacente (R_α) (Figura 22).

Como se puede observar en el quelato genérico de la Figura 22, las interacciones estéricas entre R y R_α desplazarían el equilibrio del sistema favoreciendo al diastereoisómero *anti*, mientras que la incorporación de nuevos sustituyentes en la posición β (R_β) tendría un efecto secundario adicional sobre el control conformacional del metalociclo.

El quelato de seis miembros así propuesto, a diferencia de los fosfinito tioéteres de Evans, sufrirá las limitaciones conformacionales impuestas por la planaridad del sistema π del CNH. Como veremos a lo largo del capítulo, este hecho tendrá consecuencias importantes en la

⁷⁴ a) Abel, E.; Bhargava, S. K.; Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, 32, 1. b) Abel, E.; Dormer, J.; Ellis, D.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1073.

⁷⁵ Quelatos P/S-M conformacionalmente flexibles sufren inversión del azufre a temperatura ambiente. Albinati, A.; Eckert, J.; Pregosin, P.; Ruegger, H.; Salzmann, R.; Stossel, C. *Organometallics*, **1997**, 16 579 y referencias allí citadas.

geometría de los catalizadores. Adicionalmente, mientras que en el caso del sistema P/S, desarrollado por Evans, los sustituyentes aromáticos del átomo de fósforo ejercen impedimentos estéricos fuera del plano de coordinación, los sustituyentes sobre el CNH en ligandos C/S derivados de imidazopiridinas son más restrictivos en el mismo plano.

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

1.3.1.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) que contienen ligandos CNH(Impy)/tioéter.

Una síntesis directa y sencilla de la estructura más simple de este tipo de ligandos consiste en la alquilación de la imidazo[1,5-a]piridina **3**⁷⁶ con el bromoderivado funcionalizado **2**,⁷⁷ dando lugar al bromuro de azolio intermedio **4** (*Esquema 15*). Como la desprotonación directa de estas sales es difícil de conseguir en presencia de funcionalidades sensibles,⁷⁸ la síntesis de los carbenos metálicos estabilizados por ligandos CNH(Impy)/tioéter se realizó empleando la estrategia de transmetalación desarrollada por Lin y col.⁷⁹ Según este método, los carbenos de plata, que se obtienen a partir de las sales de azolio por tratamiento con Ag_2O , se comportan como eficientes agentes de transferencia de la estructura carbénica a otros centros metálicos, especialmente Pd(II) y Rh(I). La transmetalación del carbeno de plata **5** generado mediante este procedimiento, con una fuente de paladio adecuada, como $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(COD)]^+SbF_6^-$,⁸⁰ origina el complejo catiónico de Pd(II) **7** de manera cuantitativa. No hemos encontrado precedentes sobre el uso de esta fuente de paladio en reacciones de transmetalación, que permite la síntesis directa de los quelatos buscados sin necesidad de transformaciones posteriores.

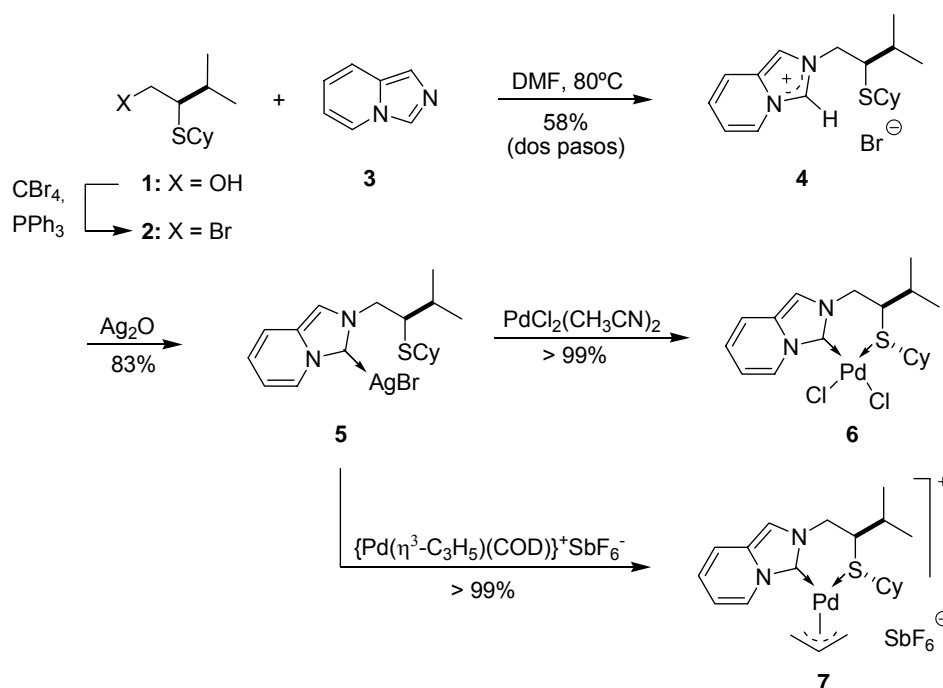
⁷⁶ Bower, J. D.; Ramage, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

⁷⁷ Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905.

⁷⁸ Froseth, M.; Netland, K. A.; Romming, C.; Tilset, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6125 y referencias allí citadas.

⁷⁹ Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972.

⁸⁰ Se encuentra descrita la transmetalación *in situ* a partir de carbenos de plata con $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ en reacciones de sustitución alílica catalizadas por paladio: Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.



Esquema 15

El espectro de ^1H -RMN del complejo **7** (Figura 23) revela la existencia de dos juegos de señales en proporción 1:1, que se atribuyen a la mezcla de diastereoisómeros que difieren en la orientación relativa del ligando π -alilo.⁸¹ Como se muestra en el esquema **16**, la isomerización π - σ - π (η^3 - η^1 - η^3) conlleva la interconversión de los diastereoisómeros *Sin/Anti* mediante rotación del enlace σ (Csp_2 - Csp_3) en el intermedio η^1 .

De acuerdo con esta hipótesis, se comprobó que la transmetalación del carbeno de plata con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ origina el correspondiente complejo neutro de Pd (II) **6**, que presenta un único juego de señales en ^1H -RMN a temperatura ambiente, lo cual descarta explicaciones alternativas, como la presencia de conforméromos en equilibrio lento.

⁸¹ Revisión sobre estructura y dinámica de complejos quirales de Pd(II)/ π -alilo: Pregosin, P. S.; Salzmann, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 35.

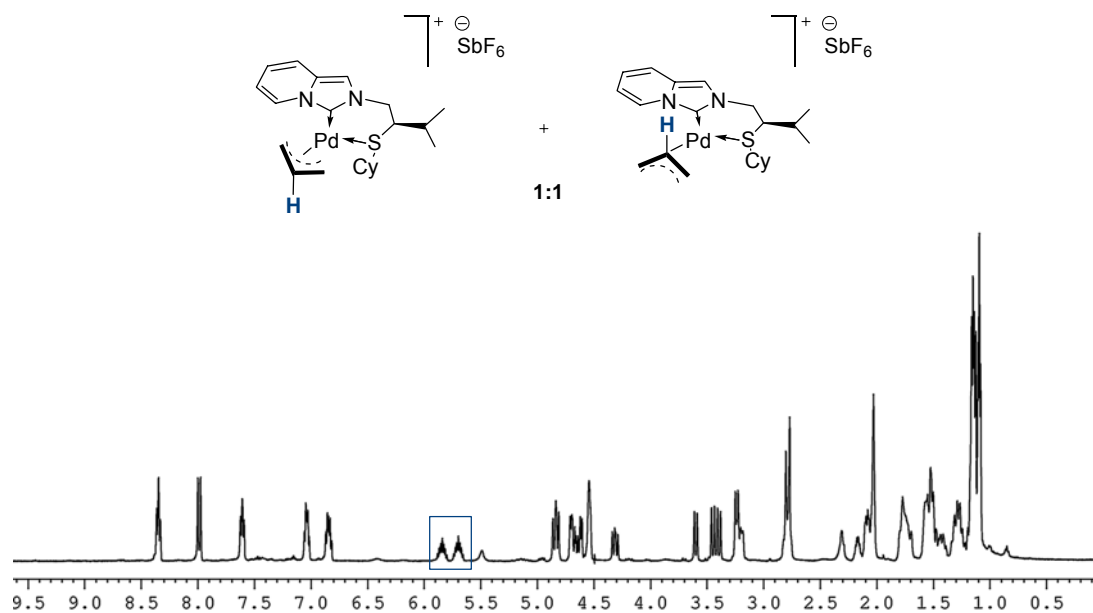
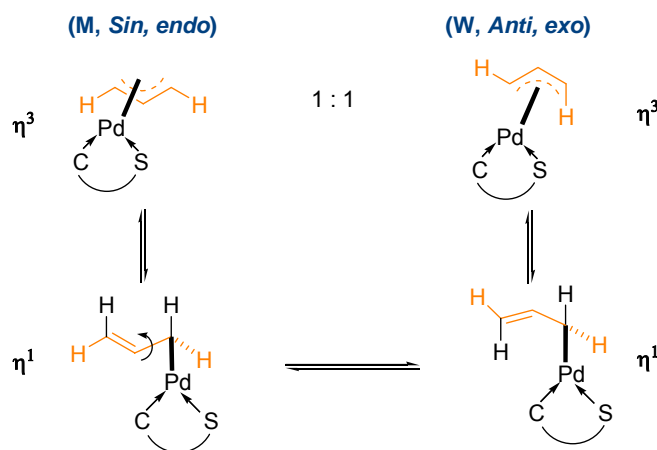


Figura 23. Espectro de ¹H-RMN del complejo de Pd(II) 7 (500 MHz, CD₃COCD₃).



Esquema 16

I.3.1.2. Estudio de la actividad catalítica del complejo CNH(Impy)/S-Pd(II) 7.

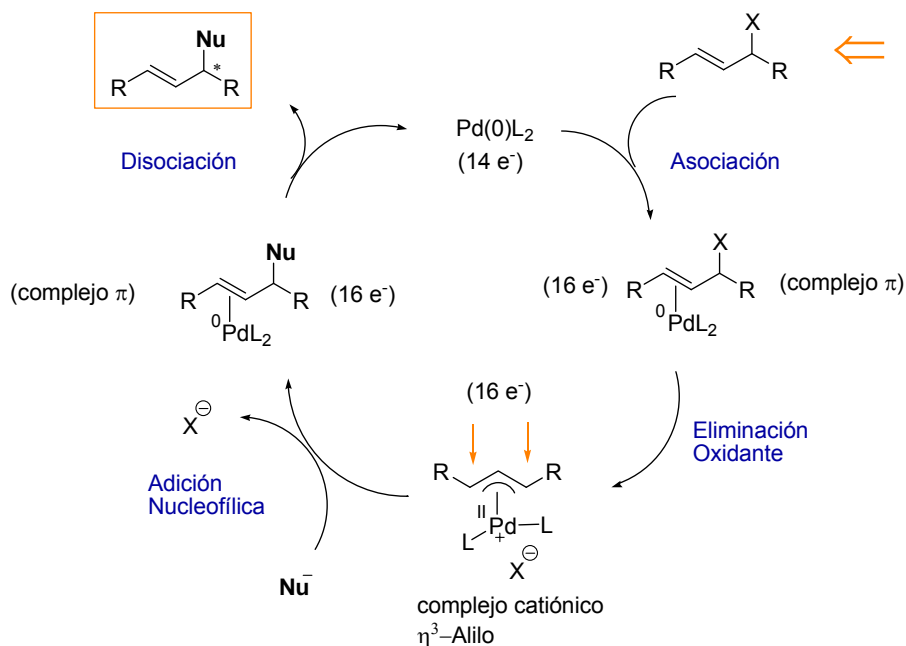
Teniendo en cuenta los precedentes de la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd empleando ligandos mixtos relacionados como los CNH/N así como ligandos P/S de Evans, decidimos estudiar la actividad catalítica de los nuevos ligandos sintetizados empleando esta reacción como modelo.

I.3.1.2.1. Ligandos mixtos en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

Antes de pasar a comentar los resultados obtenidos con el nuevo tipo de ligando sintetizado en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd, se recogen algunas consideraciones generales sobre el mecanismo aceptado para la misma en las reacciones más estudiadas que involucran los ligandos mixtos relacionados.

El mecanismo de la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0) con nucleófilos blandos se ha establecido claramente, y actualmente se tiene una visión bastante bien definida del mismo (*Esquema 17*).⁸²

⁸² Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* 2^a ed. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2004.

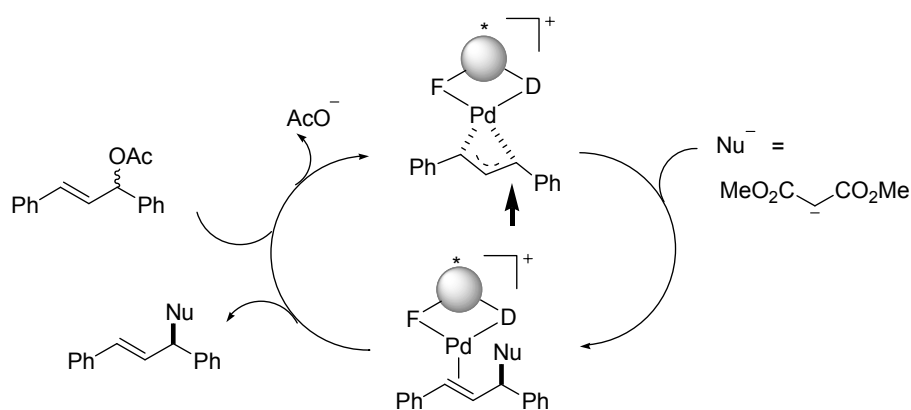


Esquema 17

El ciclo catalítico se inicia con la reacción de un sustrato alílico, típicamente acetato o carbonato, con el catalizador, que entra en el ciclo en estado de oxidación de Pd(0). Conviene señalar que se puede usar como precatalizador tanto Pd(0) como Pd(II), ya que el Pd(II) es fácilmente reducido *in situ* a Pd(0). Se postula que, en la primera etapa, se forma un complejo π que elimina el grupo X⁻ (AcO⁻) para dar un complejo η³-Alilo-Pd(II). El producto de esta adición oxidante puede ser un complejo catiónico o neutro si el anión X⁻ se coordina al paladio. El equilibrio entre la forma neutra y la catiónica depende de la naturaleza de los ligandos y de otros factores como el disolvente o la capacidad de coordinación de X⁻. En el caso de los complejos que tienen ligandos bidentados, predomina el complejo catiónico que es más reactivo frente a nucleófilos. Cabe destacar que en ausencia de nucleófilos, el complejo alílico intermedio es estable y puede aislarse. Esta característica resulta muy atractiva para el estudio mecanístico ya que numerosos datos estructurales (RX) y dinámicos (RMN) han permitido evaluar el sentido de la enantioselectividad y llevar a cabo un diseño más racional de nuevos ligandos quirales.

El centro electrofílico Pd(II) activa el sistema alílico para un ataque nucleofílico en los carbonos terminales. La adición nucleofílica genera un complejo, generalmente inestable,⁸³ Pd(0)-olefina que libera el producto final y el complejo Pd(0)L₂, que sufre una nueva adición oxidante de otra molécula de sustrato. Cuando se usa un complejo L₂(η³-C₃H₅)Pd(II), como es nuestro caso, la reacción se inicia mediante adición nucleofílica al sistema alílico obteniéndose el correspondiente intermedio π de Pd(0).

Para ilustrar la diferencia de reactividad y selectividad de los ligandos mixtos con dos grupos con carácter donador bien diferenciados (F: fuerte, D: débil) consideraremos la reacción de sustitución del acetato de 1,3-difenilpropenoilo con malonato de dimetilo (*Esquema 18*). Partiendo de cualquiera de los dos enantiómeros del acetato alílico, se obtiene el mismo complejo η³-Alilo-Pd(II). Por su parte, los dos extremos del sistema alílico son enantiotópicos y si el catalizador es quiral, dichas posiciones se transforman en diastereotópicas en el complejo intermedio y pueden, por lo tanto, presentar diferente reactividad. La complejación con ligandos con diferente capacidad donadora induce una discriminación electrónica eficiente entre los dos extremos alílicos debido a la diferente “influencia *trans*” ejercida por cada uno de los grupos. La excelente enantioselectividad obtenida con este tipo de ligandos ha sido racionalizada como consecuencia de una combinación de efectos estéricos y electrónicos, siendo el factor clave la preferencia del ataque nucleofílico al carbono alílico *trans* al grupo más donador.



Esquema 18

⁸³ Algunos de estos intermedios se han detectado y caracterizado por ¹H-RMN: Steinhagen, H.; Reggelin, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2108.

En la *Figura 24* se representan algunos ejemplos de ligandos P/S empleados en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0). Destacan por sus excelentes resultados o valor histórico, los ligandos con varios centros estereogénicos como **XXIV**⁸⁴ (derivado del manitol), fosfinaoxatianos⁸⁵ **XXV** (derivado del norbornano) y fosfinito tioéteres⁸⁶ **XXVI**, o aquellos que presentan quiralidad planar, como los ligandos pioneros de Pregosin **XXVII**,⁸⁷ en los que se combina la quiralidad del ferroceno con un carbohidrato y los ligandos de Enders **XXVIII**⁸⁸ y Carretero **XXIX**,⁸⁹ este último basado únicamente en la quiralidad planar del ferroceno.

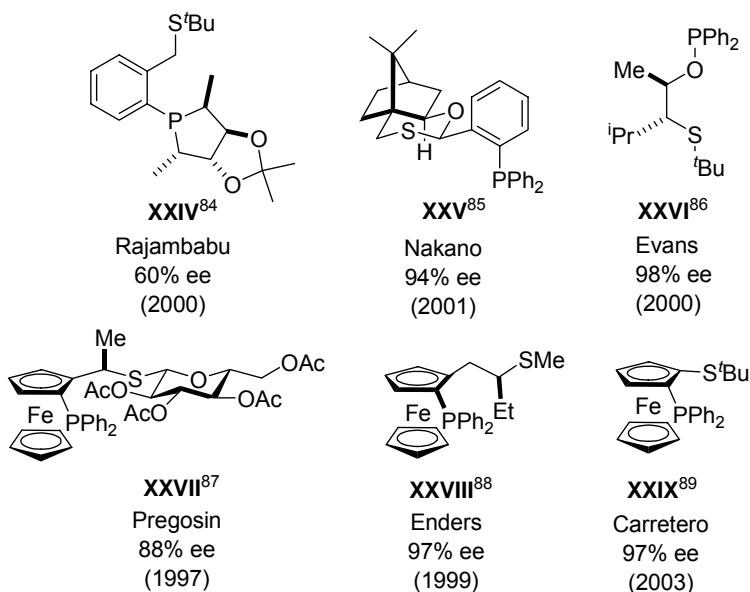


Figura 24. Ligandos P/S empleados en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

⁸⁴ Yan, Y. Y.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 199.

⁸⁵ Nakano, H.; Okuyama, Y.; Yanagida, M.; Hongo, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 620.

⁸⁶ Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am Chem Soc.* **2000**, *122*, 7905.

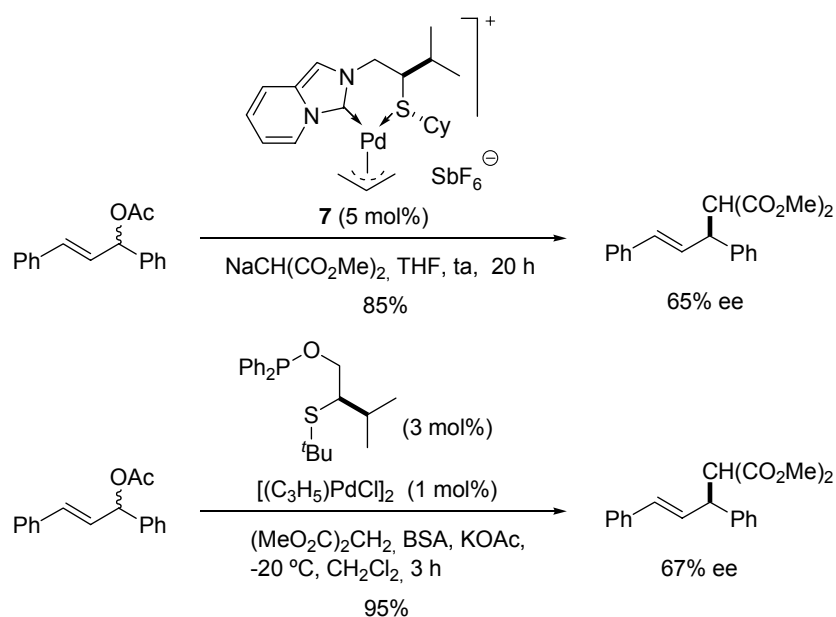
⁸⁷ Albinati, A.; Eckert, J.; Pregosin, P.; Ruegger, H.; Salzmann, R.; Stossel, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 579.

⁸⁸ Enders, D.; Peters, R.; Runsink, J.; Bats, W. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1863.

⁸⁹ Mancheño, O. G.; Priego, J.; Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679.

I.3.1.2.2. Actividad catalítica del complejo CNH(Impy)/S-Pd(II) 7 en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

En primer lugar, se estudió el comportamiento del complejo 7 como catalizador de la reacción modelo de sustitución alílica del acetato de 1,3-difenilpropenilo con malonato de dimetilo (*Esquema 19*). Usando NaH como base y una carga catalítica de 5 mol%, la reacción tuvo lugar en THF a temperatura ambiente con buen rendimiento (85%) y enantioselectividad moderada (65% ee).

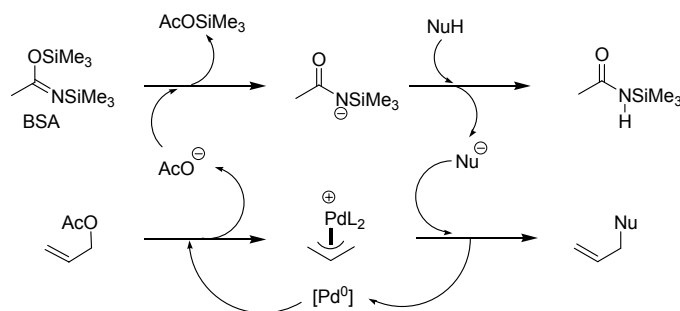
*Esquema 19*

Cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C se observó una ligerísima mejora de la enantioselectividad del proceso (68% ee), pero en una reacción mucho más lenta. El uso del sistema alternativo que emplea BSA⁹⁰ como base en CH₂Cl₂ también dio lugar a reacciones más lentas.

Este resultado inicial indica un nivel de stereocontrol que se sitúa en el mismo rango que el descrito por Evans para el ligando P/S relacionado (*Esquema 19*), lo cual constituye una prueba de las posibilidades del sistema diseñado y apoya la viabilidad del empleo de carbenos como alternativa de las fosfinas.

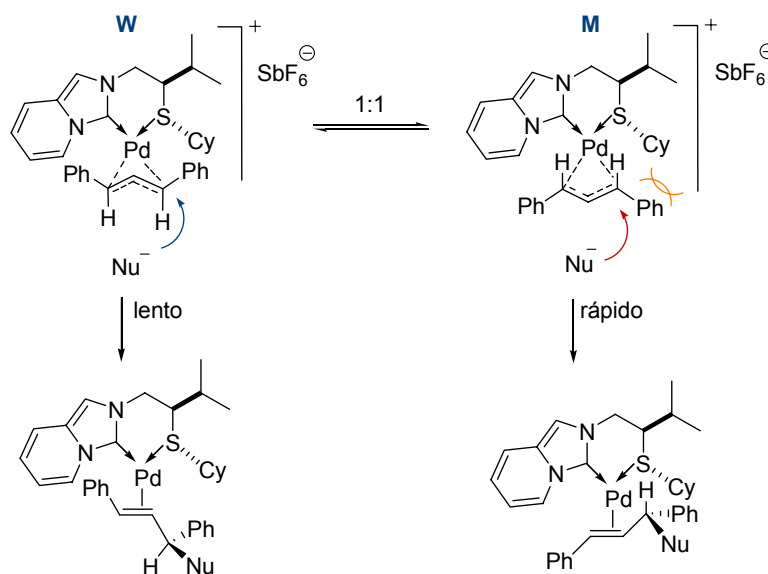
Para explicar la selectividad y el transcurso estereoquímico de la sustitución alílica empleando ligandos mixtos es necesario aunar varias consideraciones. En primer lugar, como ya se ha indicado, serían en principio posibles dos complejos que denominamos en su momento *sin-endo* (M) y *anti-exo* (W) (*Esquema 16*, Apartado I.3.1.1.). La enantioselectividad observada es el resultado de una cinética de Curtin-Hammett⁹¹ en la que la adición nucleofílica ocurre a mayor velocidad sobre uno de estos dos diastereoisómeros π -difenilalilo que se encuentran en equilibrio de isomerización rápida (*Esquema 20*). La diferencia de reactividad entre los dos diastereoisómeros parece venir controlada por factores estéricos, resultando ser más reactivo el diastereoisómero al que hemos denominado **M**, en el que la reacción de sustitución libera la superior tensión estérica existente por la interacción entre el grupo ciclohexilo sobre el átomo de azufre y el fenilo más próximo del sistema alílico. Asumiendo que el ataque tiene lugar sobre el carbono del alilo en posición *trans* al fragmento carbénico como consecuencia de la influencia *trans*, se producirá la ruptura del enlace C-Pd más débil. La enantioselectividad, una vez fijada

⁹⁰ El nucleófilo se puede emplear en su forma neutra en combinación con *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). La reacción se inicia con una cantidad catalítica de AcO⁻. La transferencia de silicio desde la BSA al acetato genera el anión de *N*-(trimetilsilil)acetamida que desprotona al pre-nucleófilo. Como en el último paso del ciclo se genera AcO⁻, sólo se requieren cantidades catalíticas de base.



⁹¹ Ejemplos de cinéticas de Curtin-Hammett: Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83.

la estereoquímica del átomo de azufre, vendrá pues condicionada por la rigidez del paladaciclo que maximice las diferencias estéricas mencionadas.



Esquema 20

I.3.2. Influencia de las modificaciones estructurales en ligandos mixtos CNH(Impy)/S.

Los prometedores resultados iniciales obtenidos con el catalizador de estructura básica 7 en la reacción modelo nos impulsaron a llevar a cabo el proceso de optimización de la estructura del ligando encaminado a potenciar la demanda estérica y/o la rigidez del sistema. En un principio, y manteniendo la estructura básica CNH(Impy) abordamos modificaciones en el sistema heterocíclico y en el puente del ligando (*Figura 25*).

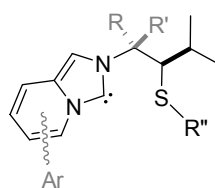
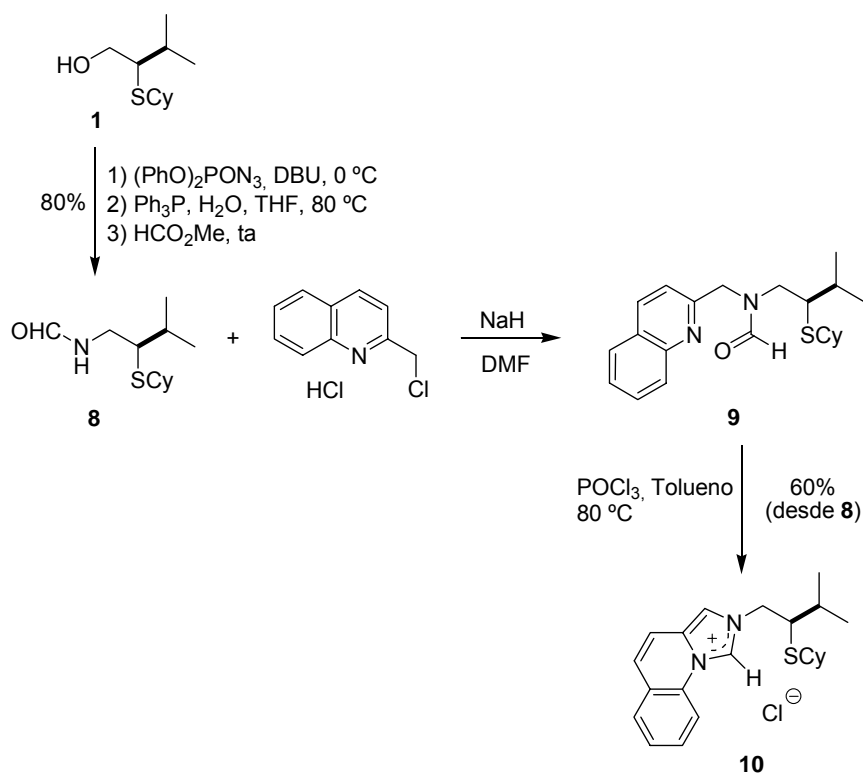


Figura 25. Modificaciones de la estructura básica CNH(Impy)/tioéter.

I.3.2.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) y Rh(I) con ligandos CNH(ImQui)/tioéter.

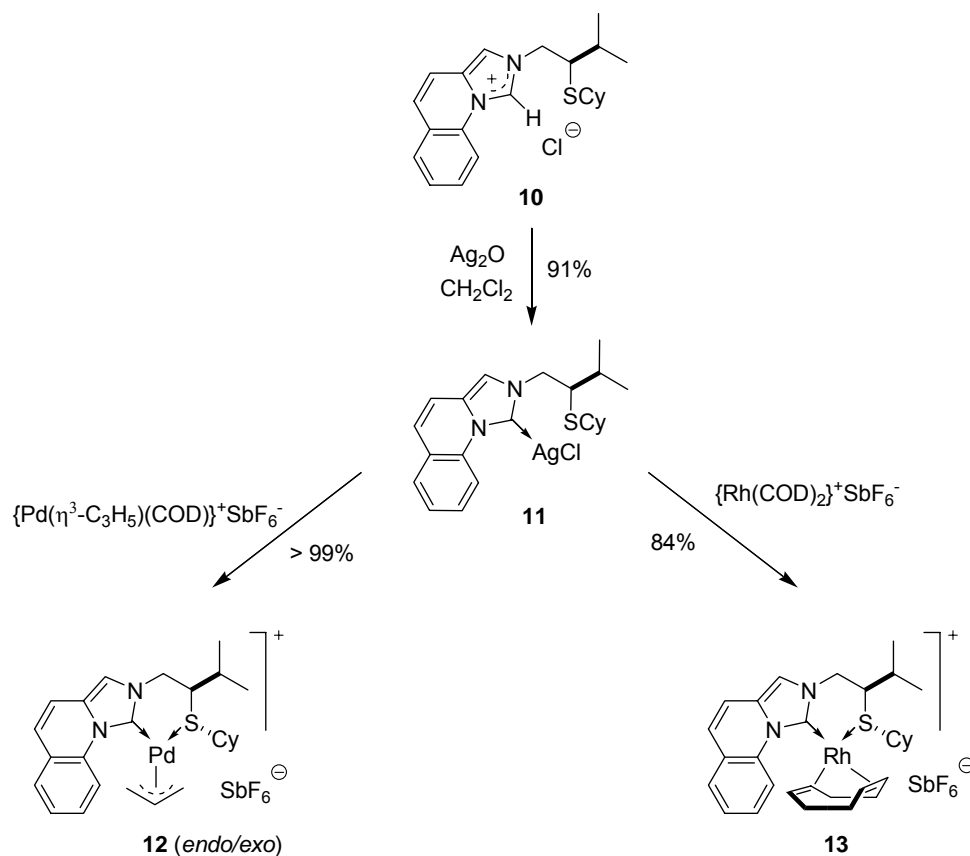
En una primera fase consideramos la introducción de un anillo de benceno fusionado al sistema de imidazo[1,5-a]piridina, con la esperanza de potenciar el impedimento estérico del complejo en el plano del heterociclo. En este caso, el precursor del ligando **10** no se puede obtener directamente por alquilación del heterociclo, por lo que se hizo necesario recurrir a una ruta indirecta de síntesis (*Esquema 21*).

El cloruro de imidazo[1,5-a]quinolinio **10** se obtuvo partiendo del alcohol **1**, que se transformó en la correspondiente formamida **8** mediante sustitución por azida empleando difenilfosforil azida en presencia de DBU (variante de Mitsunobu), reducción en condiciones de Staudinger ($\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/80\text{ }^\circ\text{C}$) y formilación de la amina resultante con formiato de metilo. La alquilación de esta formamida con 2-clorometilquinolina comercial, seguida de ciclación promovida por POCl_3 , condujo al precursor deseado con buen rendimiento global del 60% a partir de **8**.



Esquema 21

La síntesis del complejo de Pd(II) **12** se llevó a cabo mediante formación del correspondiente carbeno de plata **11**, nuevamente en las condiciones habituales, seguido de transmetalación con $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{COD})]^+\text{SbF}_6^-$ (*Esquema 22*). El espectro de ^1H -RMN de este complejo presenta señales muy anchas a 295 K, que se van estrechando al bajar la temperatura. A 285 K se observan de nuevo dos juegos de señales, que deben corresponder a los dos modos de coordinación (*endo/exo*) del ligando alilo.



Esquema 22

El complejo de Pd(II) **12**, derivado de quinolina, no proporcionó, desafortunadamente, cristales de suficiente calidad para su análisis estructural por difracción de rayos X. Sin embargo, el correspondiente complejo de Rh(I) **13**, fácilmente obtenible (84%) mediante transmetalación del carbeno de plata **11** con $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{SbF}_6^-$ (*Esquema 22*), pudo ser cristalizado y su estructura analizada mediante difracción de rayos X (*Figura 26*).

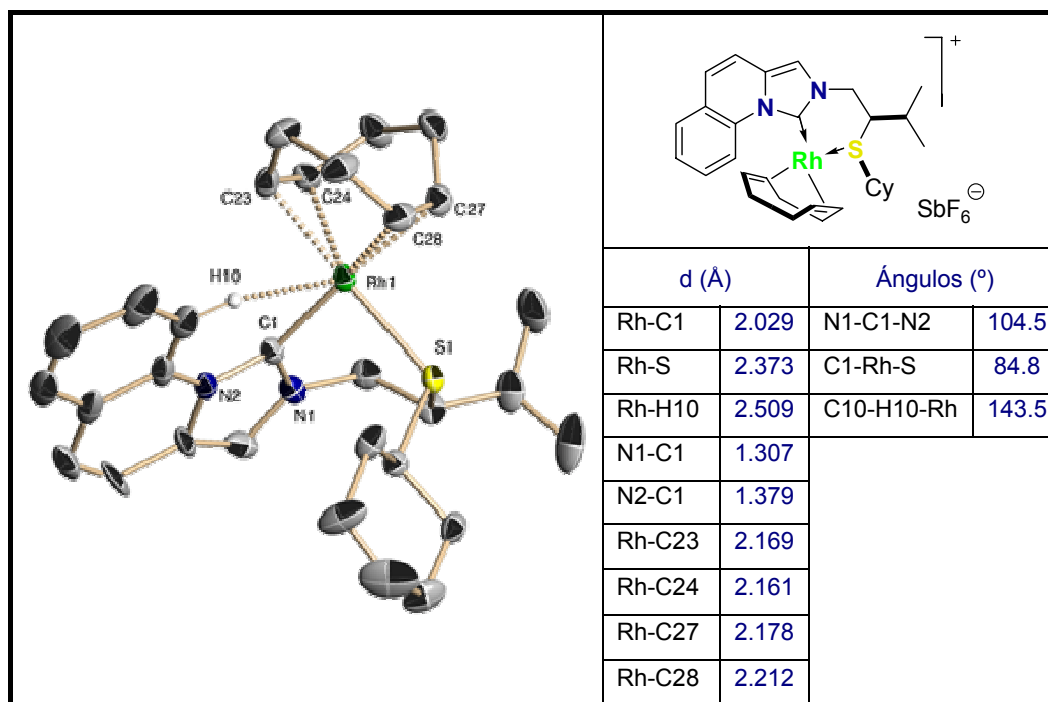


Figura 26. Diagrama ORTEP de **13**. La mayoría de los átomos de hidrógeno y el contraión SbF_6^- han sido omitidos.

El complejo **13** muestra una geometría plano-cuadrada, con una distancia de enlace típica C(carbena)-Rh de 2.03 Å.⁹² Adicionalmente, se puede observar que las distancias Rh-C(sp² del ciclooctadieno) son claramente superiores en la posición *trans* al carbena (media de 2.22 Å, frente a 2.17 Å), lo cual aporta una medida de la “influencia *trans*” en este ligando mixto.

En claro contraste con los ligandos fosfinitio tioéter, para los que Evans describe quelatos metálicos de tipo silla,⁹³ la conformación del complejo **13** en estado sólido resulta ser de tipo bote, probablemente forzada por la insaturación que presenta el heterociclo de este ligando. La configuración *S* del átomo de azufre coordinado al Rh puede ser fácilmente explicada, puesto que corresponde a una situación estéricamente favorable en la que los grupos

⁹² Complejos metálicos derivados del mismo tipo de carbenos: Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207.

⁹³ a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. b) Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

voluminosos ciclohexilo (en posición axial) e isopropilo (en posición ecuatorial) adoptan una disposición relativa *trans*.

El anillo de benceno adicional en el fragmento derivado de quinolina fuerza el contacto entre el H10 y el metal, observándose una distancia de enlace Rh-H de 2.51 Å y un ángulo C-H-Rh de 143.5°. Estos valores, unidos al del desplazamiento químico de ¹H-RMN de 10.2 ppm (H₁₀) ponen de manifiesto la existencia de una interacción H-Rh, de naturaleza intermedia entre los dos extremos definidos que corresponden a una interacción agóstica y un puente de hidrógeno C-H---M (Tabla 2), y que se encuadra dentro del rango de las interacciones pre-agósticas.⁹⁴

Tabla 2. Comparación de las interacciones X-H---M⁹⁴

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

Las características estructurales de este complejo de Rh(I) aportan, en principio, una información valiosa sobre la estructura del complejo análogo de Pd(II) **12**, para el que se espera, igualmente, una geometría de tipo plano-cuadrada.

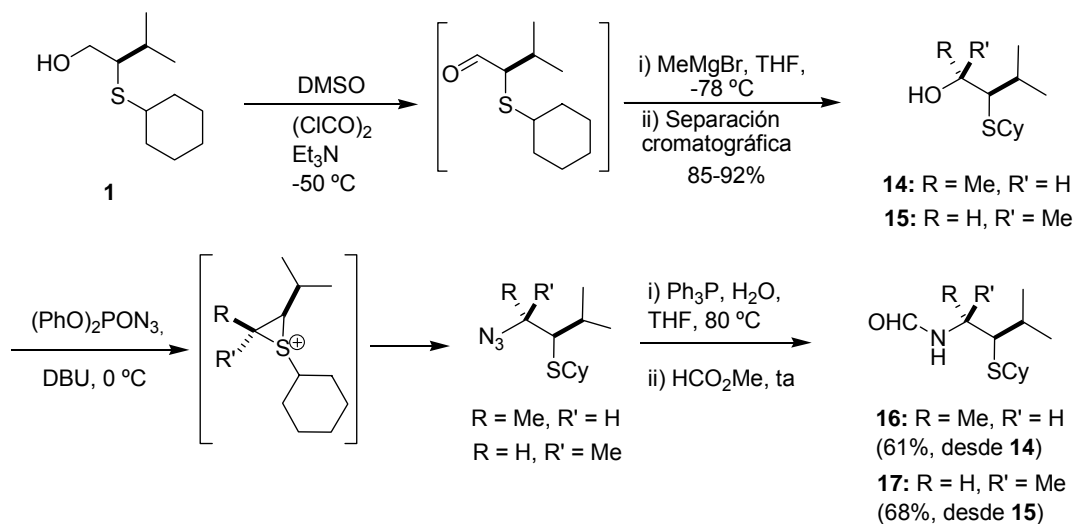
I.3.2.2. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) con ligandos CNH(Impy)/tioéter con un centro estereogénico adicional en el puente.

Una segunda modificación estructural de los ligandos CNH/S consistió en la introducción de un centro estereogénico adicional en el puente de la estructura básica de imidazo[1,5-a]piridina, con objeto de aumentar la rigidez conformacional del ciclo de seis

⁹⁴ a) Yao, W.; Eisenstein, O.; Crabtree, R. H. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *254*, 105. b) Lewis, J. C.; Wu, J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 5737.

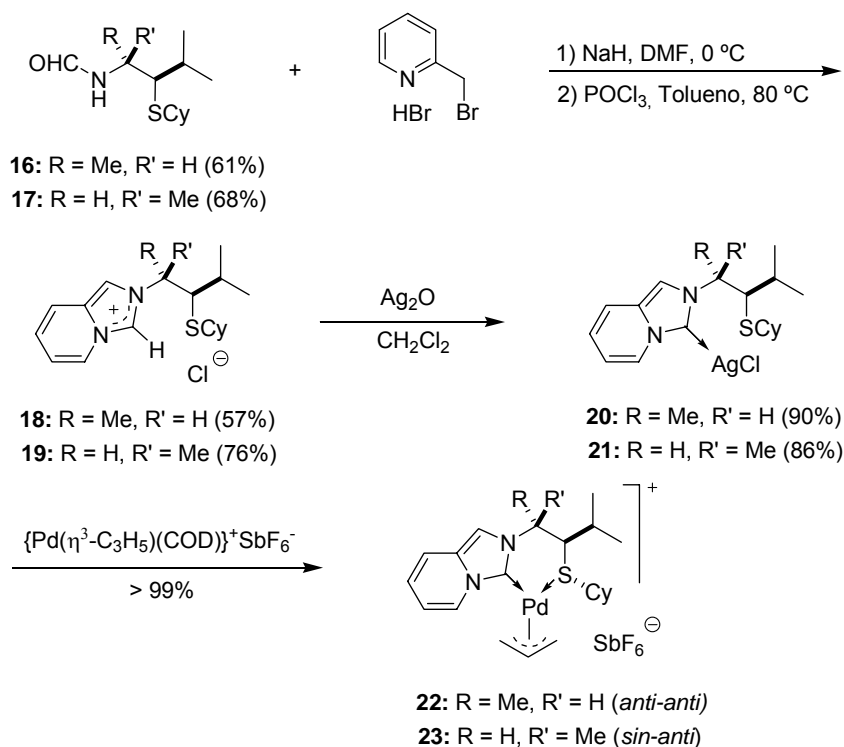
miembros involucrado en el quelato metálico. Con este propósito, se llevó a cabo la síntesis de los alcoholes diastereoisómeros **14** y **15** (*Esquema 23*) partiendo del alcohol funcionalizado **1**, que se metiló siguiendo la metodología de Evans,⁹⁵ que consiste en una oxidación de Swern y posterior adición de MeMgBr.

Tras la separación cromatográfica de los alcoholes diastereoisómeros, se procedió a la introducción del grupo azida (mediante la variante de Mitsunobu) que transcurrió con retención de la configuración en C2, presumiblemente debido a la asistencia por parte del átomo de azufre con formación de un ion episulfonio intermedio. Las correspondientes formamidas **16** y **17**, que se obtienen mediante reducción/formilación de las azidas, fueron alquiladas con 2-bromometil piridina comercial y la ciclación promovida por POCl₃ proporcionó las sales diastereoisómeras **18** (57%, 2 pasos) y **19** (76%, 2 pasos). Estos compuestos fueron transformados con excelentes rendimientos en los correspondientes complejos de Pd(II) de estructura básica modificada *anti-anti* **22** y *sin-anti* **23** mediante transmetalación de los carbenos de plata intermedios **20** y **21** con [Pd(η³-C₃H₅)(COD)]⁺SbF₆⁻ (*Esquema 24*).



Esquema 23

⁹⁵ Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905.



Esquema 24

El espectro de ^1H -RMN del complejo *sin-anti* **23** revela nuevamente la presencia del ligando alilo en los modos de coordinación *endo* y *exo*. Sin embargo, es interesante destacar que en el espectro de ^1H -RMN del complejo *anti-anti* **22** con sustitución *anti* Me/iPr aparece un solo juego de señales, lo que sugiere una superior restricción impuesta por un ciclo más rígido que inhibe la formación de uno de los posibles diastereoisómeros.

Aunque no fue posible cristalizar los catalizadores **22** y **23**, cristales del complejo *anti-anti* **22**, en forma racémica, se obtuvieron accidentalmente⁹⁶ y su estructura en estado sólido se determinó mediante análisis por difracción de rayos X de monocristal (*Figura 27*).

⁹⁶ En uno de los experimentos para obtener los alcoholes **14** y **15**, el proceso se llevó a cabo a mayor temperatura y el aldehído intermedio racemizó parcialmente. Por consiguiente, accidentalmente, la síntesis del correspondiente complejo de Pd dio lugar al compuesto **22** contaminado con una pequeña cantidad del enantiómero (*S,S*), obteniéndose el racemato cristalino mediante cristalización de esta muestra enantioméricamente impura.

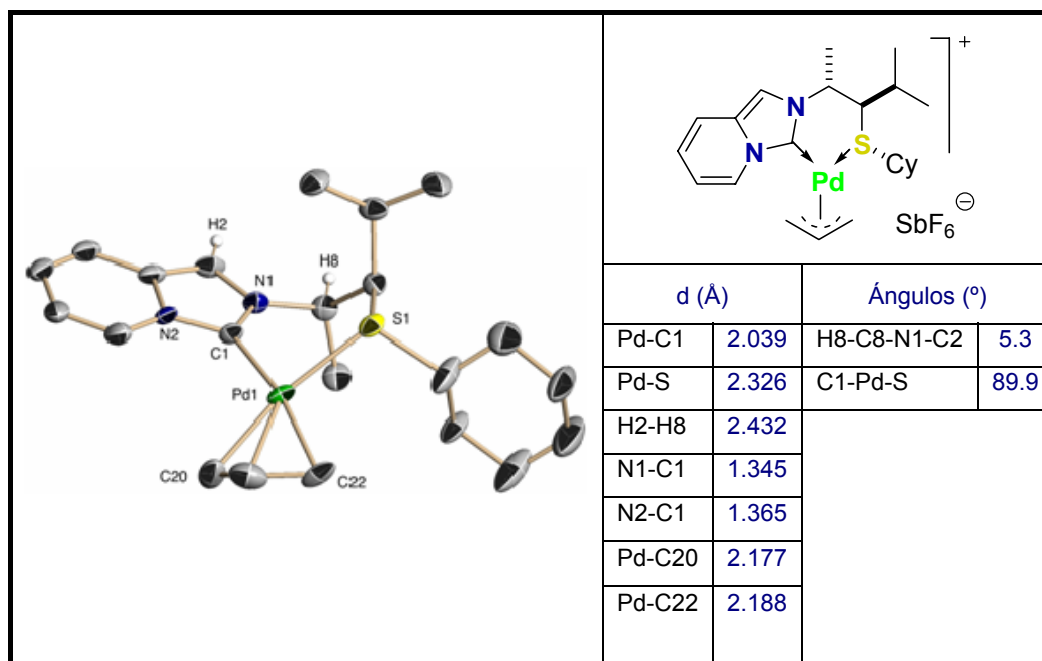
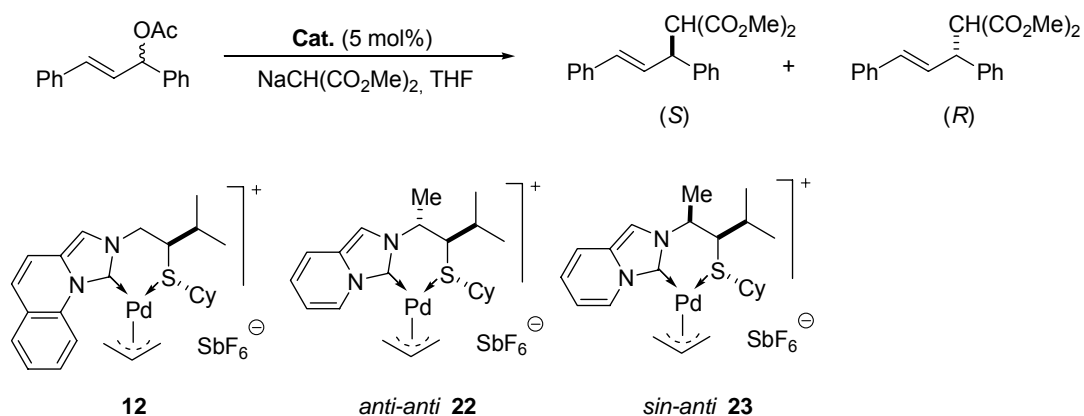


Figura 27. Diagrama ORTEP de **22(rac)**. La mayoría de los átomos de hidrógeno y el contraión SbF₆⁻ han sido omitidos.

El complejo **22-rac** presenta la geometría plano-cuadrada esperada, con una distancia de enlace C(carbena)-Pd de 2.03 Å. El complejo adopta, en este caso, una conformación tipo bote opuesta a la observada en el complejo de Rh(I) **13**, en la que el átomo de azufre se coloca en el vértice superior respecto al plano del heterociclo, con los grupos metilo e isopropilo ocupando posiciones axiales. Como era de esperar, el átomo de azufre presenta configuración *S*, necesaria para mantener una disposición relativa *trans* entre los grupos voluminosos isopropilo y ciclohexilo. Merece la pena mencionar que la conformación de bote alternativa con los grupos metilo e isopropilo en posiciones ecuatoriales presentaría una fuerte repulsión Me-H₂, ya que el enlace C-Me sería casi coplanar con el heterociclo [ángulo de torsión H8-C8-N1-C2 de 5.3 ° y distancia H2-H8 de sólo 2.43 Å].

I.3.2.3. Actividad catalítica de los complejos de Pd(II) **12**, **22** y **23** en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

Se estudió seguidamente el comportamiento de los nuevos complejos de Pd(II) **12**, **22** y **23** (Tabla 3) con respecto al catalizador básico **7** en la reacción modelo objeto de este estudio (Esquema 25).



Esquema 25

Tabla 3. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Pd(II) **12**, **22** y **23** en la reacción de sustitución alílica.

Entrada	Catalizador	Aditivo	T (°C)	t(h)	Rdto. ^a (%)	ee ^b (%)	Conf.
1	7	-	20	20	85	65	<i>S</i>
2	12	-	20	20	85	10	<i>R</i>
3	<i>anti-anti</i> 22	-	20	24	95	74	<i>S</i>
4	<i>anti-anti</i> 22	-	0	48	80	81	<i>S</i>
5	<i>anti-anti</i> 22	Bu ₄ NBr (10%)	0	40	90	91	<i>S</i>
6	<i>sin-anti</i> 23	-	20	24	93	54	<i>S</i>
7	<i>sin-anti</i> 23	-	0	24	38	64	<i>S</i>

a) Producto aislado b) Determinado mediante HPLC.

El nuevo complejo de Pd (II) **12** mostró un nivel similar de actividad catalítica, pero originó el enantiómero opuesto de configuración *R* como producto mayoritario, aunque en una reacción notablemente menos enantioselectiva (10% ee). Este resultado sugiere que el efecto estérico ejercido por el anillo adicional de la quinolina (considerando una analogía estructural con el complejo de Rh **13**, *Figura 26*, Apartado **I.3.2.1**) en el plano de coordinación del Pd, provocaría un aumento en la reactividad del complejo difenilalilo diastereoisomérico opuesto **W**, en el que el ataque nucleofílico llevaría, también en este caso, a la liberación de una considerable tensión estérica (*Figura 28*).

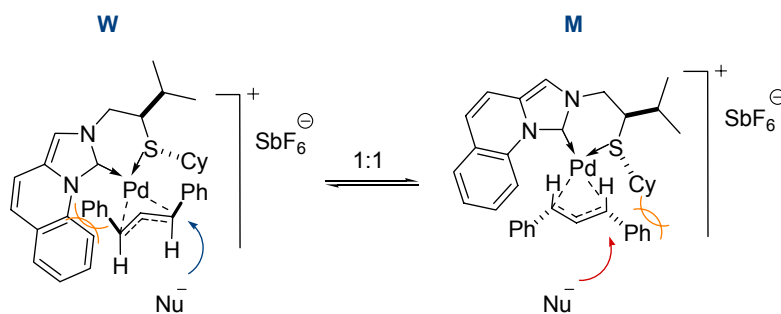


Figura 28. Complejos de difenilalilo diastereoisoméricos.

Por otra parte, los resultados obtenidos con los complejos **22** y **23** indican una notable mejora de la enantioselectividad para el catalizador *anti-anti* (*R,R*)-**22** (entradas 3 y 4) en contraste con los obtenidos para el catalizador *sin-anti* (*S,R*)-**23** (entradas 6 y 7). Estos resultados son consistentes con una mayor rigidez conformacional de la geometría tipo bote en el primer caso y menor en el segundo.

I.3.3. Nuevos ligandos CNH(Im)/tioéter derivados de *N*-alquil(aril) imidazoles.

Tras observar la diferencia de comportamiento entre los complejos derivados de piridina y el complejo **12** derivado de quinolina, consideramos conveniente estudiar la influencia de la eliminación de la tensión estérica forzada en el plano del CNH. Con este propósito, decidimos preparar ligandos CNH/tioéter derivados de *N*-alquil(aril) imidazoles sencillos (*Figura 29*). La presencia del grupo 2,6-diisopropilfenil en la estructura del imidazol provocaría una mayor tensión estérica en un plano perpendicular al carbeno *N*-heterocíclico, mientras que los derivados de *N*-metil y *N-terc*-butil imidazol podrían ser considerados como relacionados con el

complejo de imidazopiridina **7** desde el punto de vista estérico, si bien con una influencia de tipo tridimensional.

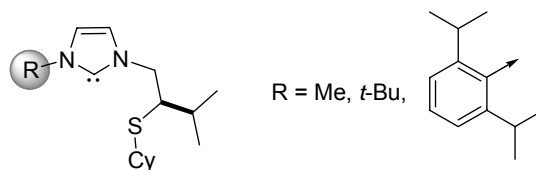
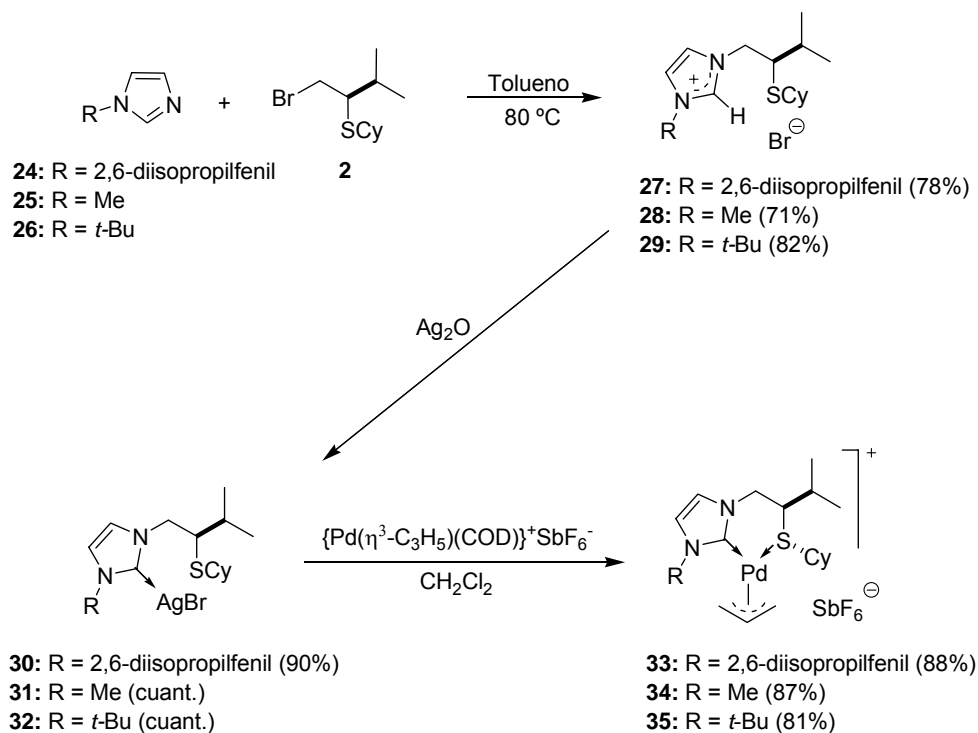


Figura 29. Ligandos CNH/S derivados de *N*-alquil(aril) imidazoles sencillos.

I.3.3.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) con ligandos CNH(Imidazol)/tioéter.

Empleando la misma estrategia desarrollada para la síntesis de **7** (alquilación/transmetalación) pero partiendo en este caso de *N*-aril(alquil) imidazoles conocidos⁹⁷ (Esquema **26**) se obtuvieron los correspondientes complejos de Pd(II) **33-35** con excelentes rendimientos globales. En el espectro de ¹H-RMN del complejo **33** se observó la existencia de los diastereoisómeros que difieren en la orientación relativa del ligando π -alilo, en este caso en una proporción 60:40 en el equilibrio.

⁹⁷ a) 1-(2,6-Diisopropilfenil)-1*H*-imidazol: Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1637. b) *N*-Metil y *N*-terc-butil imidazoles: Liu, J.; Chen, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Li, L.; Zhang, H. *Synthesis*, **2003**, 17, 2661.



Esquema 26

Se obtuvieron cristales del complejo **35** aptos para el estudio por difracción de rayos X y su estructura en estado sólido pudo ser analizada con detalle (*Figura 30*). La geometría del paladaciclo es casi idéntica a la observada en el complejo de Rh(I) **13**, caracterizada por la configuración *S* del átomo de azufre, y las orientaciones ecuatorial y axial de los grupos isopropilo y ciclohexilo, respectivamente.

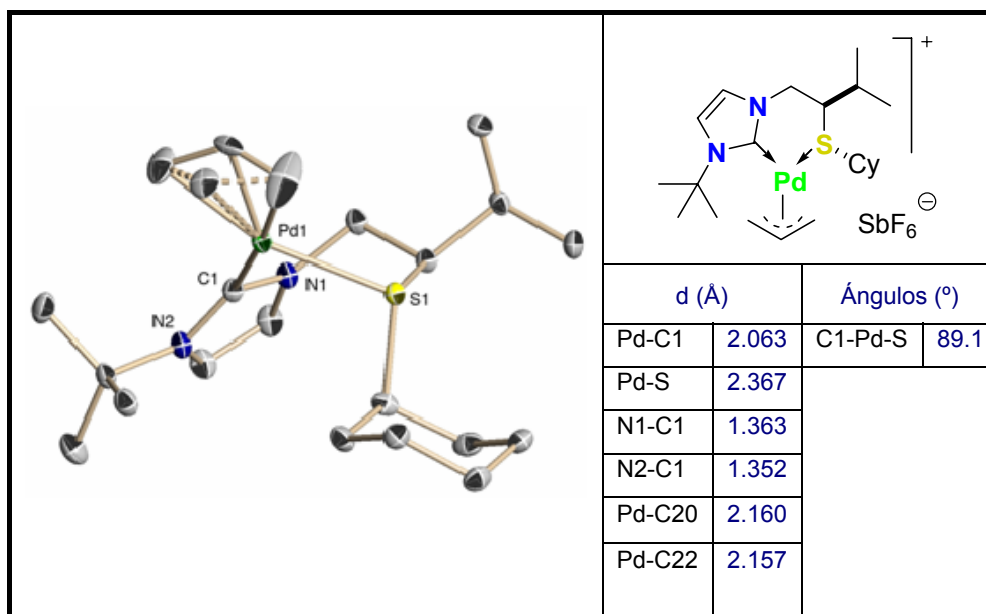


Figura 30. Diagrama ORTEP de **35**. Los átomos de hidrógeno y el contraión SbF_6^- han sido omitidos.

Por otra parte, el carbeno de plata **31** también proporcionó cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (*Figura 31*). Teniendo en cuenta las excelentes propiedades donadoras del átomo de azufre, resulta sorprendente observar como este compuesto cristaliza en forma de tetrámero⁹⁸ con un puente $[\text{Ag}_2\text{Br}_4]^{2-}$ estabilizado por dos unidades $[\text{Ag}(\text{CNH})_2]^+$ mediante interacciones Ag(I)-Ag(II). Las unidades $[\text{Ag}(\text{CNH})_2]^+$ casi lineales [ángulo C1-Ag1-C16 de 171.9 °] y la distancia de enlace relativamente corta Ag1-Ag2 (2.893 Å) reflejan la importancia de dicha interacción.

⁹⁸ Este motivo estructural ha sido observado previamente en estructuras relacionadas que no contenían heteroátomos coordinantes adicionales: a) Lee, C. K.; Lee, K. M.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **2002**, *21*, 10. b) Chen, W.; Liu, F. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *673*, 5. c) Ramírez, J.; Corberán, R.; Sanaú, M.; Peris, E.; Fernández, E. *Chem. Commun.* **2005**, 3056.

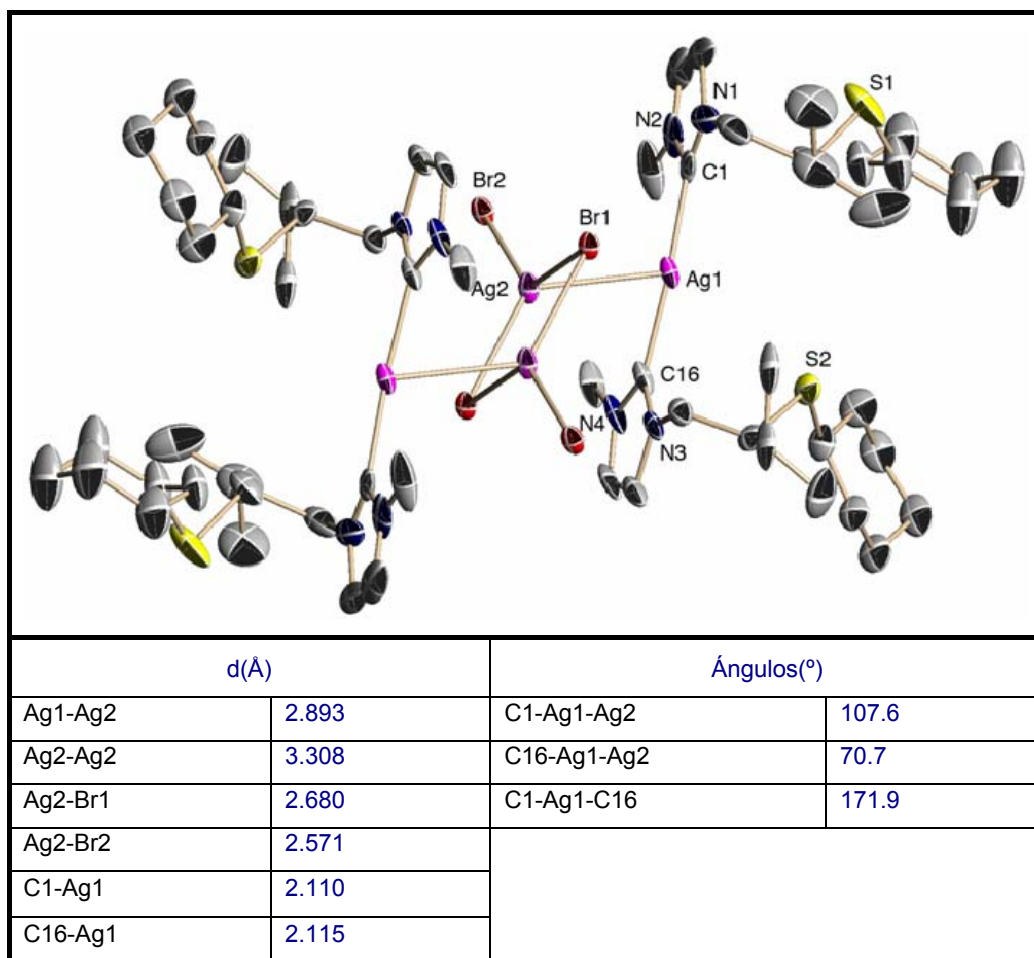
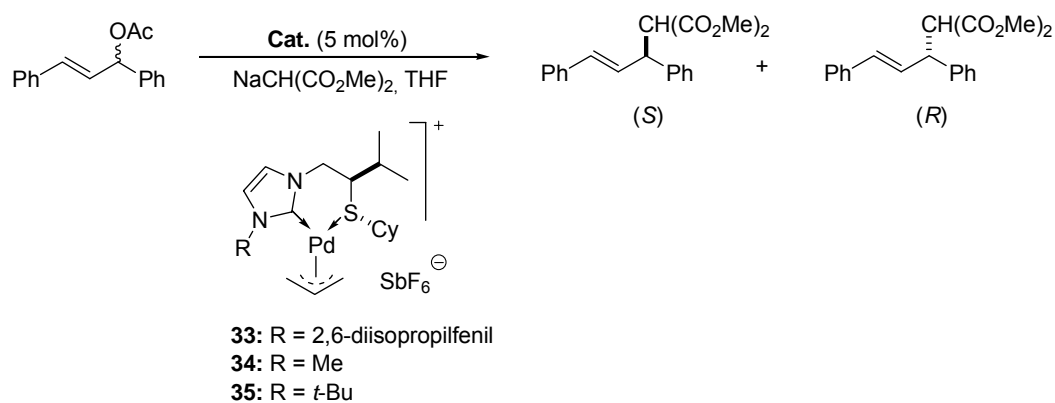


Figura 31. Diagrama ORTEP de **31**. Los átomos de hidrógeno y el contraión SbF_6^- han sido omitidos.

I.3.3.2. Actividad catalítica de los complejos de Pd(II) **33-35** en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

Los catalizadores **33-35** fueron empleados en la reacción modelo (*Esquema 27*) y los resultados obtenidos (*Tabla 4*) se analizaron en términos comparativos con los conseguidos por los complejos CNH/S-Pd(II) **7**, **12**, **22-23** anteriormente comentados.



Esquema 27

Tabla 4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Pd(II) **33-35** en la reacción de sustitución alílica.

Entrada	Catalizador	T (°C)	t(h)	Rdto. ^a (%)	ee ^b (%)	Conf.
1	7	20	20	85	65	<i>S</i>
2	33	20	20	90	60	<i>S</i>
3	34	25	19	80	40	<i>S</i>
4	35	25	22	75	62	<i>R</i>

a) Producto aislado b) Determinado mediante HPLC.

Los complejos **33** y **34** mostraron niveles de actividad similares a la del catalizador **7** con estructura de imidazopiridina, pero menores enantioselectividades (entradas 1-3). Por otra parte, el catalizador **35** con un resto *terc*-butilo (entrada 4) proporcionó un resultado sorprendente. Al igual que el derivado de quinolina **12**, **35** catalizó la formación del enantiómero opuesto *R*, pero en este caso, el efecto del impedimento estérico proporcionado por el grupo *terc*-butilo resultó ser aún más acusado, observándose un aumento de la enantioselectividad (62% ee a temperatura ambiente, entrada 4).

I.3.4. Análisis de los resultados estereoquímicos obtenidos en la reacción modelo en función de la estructura de los catalizadores **12**, *anti-anti* **22** y **35**.

La información estructural obtenida de los complejos **12**, *anti-anti* **22** y **35** en estado sólido pone de manifiesto que la conformación más estable para el quelato de seis miembros es de tipo bote en todos los casos. Resulta interesante comprobar que mientras que en el catalizador *anti-anti* **22** derivado de imidazopiridina, los grupos voluminosos isopropilo y ciclohexilo ocupan posiciones axial y ecuatorial, respectivamente, tanto en el catalizador **35** derivado de *t*-butilimidazol como en el complejo de Rh(I) **13** derivado de imidazoquinolina, la conformación tipo bote más estable presenta la orientación contraria, con los grupos isopropilo y ciclohexilo en posiciones ecuatorial y axial, respectivamente. Esta característica estructural debe ser corresponsable de los resultados estereoquímicos obtenidos en la reacción modelo (Tabla 5), ya que cada una de estas dos orientaciones da lugar a uno de los dos enantiómeros (*R* o *S*) preferentemente.

Tabla 5. Influencia de la estructura de los catalizadores (estado sólido) en el transcurso estereoquímico de la sustitución alílica.

<i>i</i>Pr	12	35	22
Cy	ecuatorial*	ecuatorial	axial
Configuración (Sustitución alílica)	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>

* En el complejo de Rh (I) **13**

La enorme influencia de cambios aparentemente triviales en la estructura básica del CNH sobre el transcurso estereoquímico de la reacción modelo constituye un indicador del enorme potencial que estos compuestos poseen como ligandos en catálisis enantioselectiva.

I.3.5. Nuevos ligandos CNH(Im)/tioéter derivados de imidazoles *N*-sustituídos con grupos *N*-dialquilamino de simetría C₂.

Durante el proceso de optimización de la estructura de los ligandos mixtos CNH/tioéter para la reacción de sustitución alílica, hemos comprobado que si bien la naturaleza del fragmento (alquílico/arílico) sobre el CNH, que podría modificar las características electrónicas del carbeno, no ejerce en la práctica un efecto aparente sobre la actividad catalítica del sistema, el efecto estérico de dicho fragmento modifica notablemente el transcurso estereoquímico de la reacción. De este modo, partiendo del mismo tioéter quiral e introduciendo grupos aquirales de distintas características estéricas en el carbeno, ha sido posible favorecer selectivamente ambas estereoquímicas en el producto de reacción. Como continuación natural de esta investigación nos propusimos estudiar el efecto de la introducción de un grupo *N*-dialquilamino de simetría C₂ en el fragmento carbénico con estructura básica de imidazol, con objeto de analizar la influencia en la actividad catalítica y la enantioselectividad.

I.3.5.1. Síntesis y estudio estructural de nuevos complejos de Pd(II) con ligandos CNH/tioéter basados en *N*-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]-*N'*-alquilimidazol-2-ilidenos.

Como ya hemos comentado (Apartado I.2.3.1), en nuestro grupo de investigación se han desarrollado diversas estrategias para introducir quiralidad en carbenos *N*-heterocíclicos⁹⁹ empleando hidracinas enantiopuras como precursores. Las propiedades electrónicas de estos nuevos carbenos han sido evaluadas, demostrándose que la introducción de un grupo *N*-dialquilamino exocíclico no modifica significativamente la capacidad donadora σ exhibida por los *N*-alquil(aril) análogos. Los resultados apuntan hacia la coexistencia de efectos mesómeros e inductivos contrarios por parte del grupo dialquilamino.

El sistema elegido en este caso como objeto de estudio fueron los carbenos mixtos CNH/S con estructura básica de imidazol, en los que se pretendía introducir sobre el átomo de nitrógeno del heterociclo un sustituyente (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina¹⁰⁰ (Figura 32), cuya

⁹⁹ Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Alonso, E.; Fernández, R.; Álvarez, E.; Lahoz, F. J.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13242.

¹⁰⁰ a) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165. b) Taber, D. F.; Gorski, G. J.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 631. c) Ros, A.; Alvarez, E.; Dietrich, H.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2005**, 2899. d) Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

simetría C_2 evitaría problemas relacionados con la pérdida del entorno quiral por rotaciones N-N.

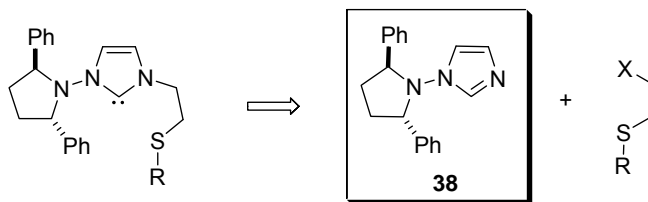


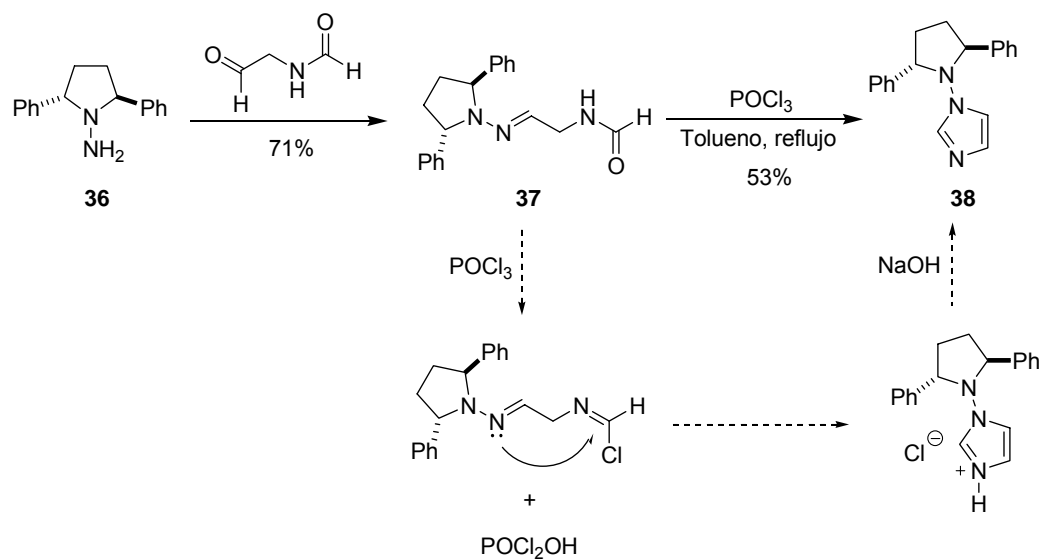
Figura 32. Ligandos CNH/S basados en *N*-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]-*N'*-alquilimidazol-2-ilidenos.

Para la síntesis de los complejos CNH/S-Pd(II) deseados se emplearon como precursores las correspondientes sales de imidazolio, que se obtuvieron por alquilación directa del (2*S*,5*S*)-1-(2,5-difenilpirrolidin)imidazol (**38**). La síntesis de este imidazol **38**, estructura clave de nuestro diseño, se inspira en el procedimiento descrito por Bower y Ramage¹⁰¹ para la obtención del esqueleto de imidazo[1,5-*a*]piridina, cuya etapa clave es una ciclación intramolecular de tipo Vilsmeier-Haack. En esta secuencia sintética, la hidracina **36**, disponible en ambas formas enantioméricas a partir de sustratos de partida asequibles,¹⁰² se condensó con formilaminoacetaldehído,¹⁰³ obteniéndose la hidrazona **37**. La ciclodeshidratación de este compuesto intermedio en presencia de POCl₃ proporcionó la sal de imidazolio y a partir de la misma, el *N*-dialquilaminoimidazol deseado **38** con un rendimiento moderado (*Esquema 28*).

¹⁰¹ Bower, J. D.; Ramage, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

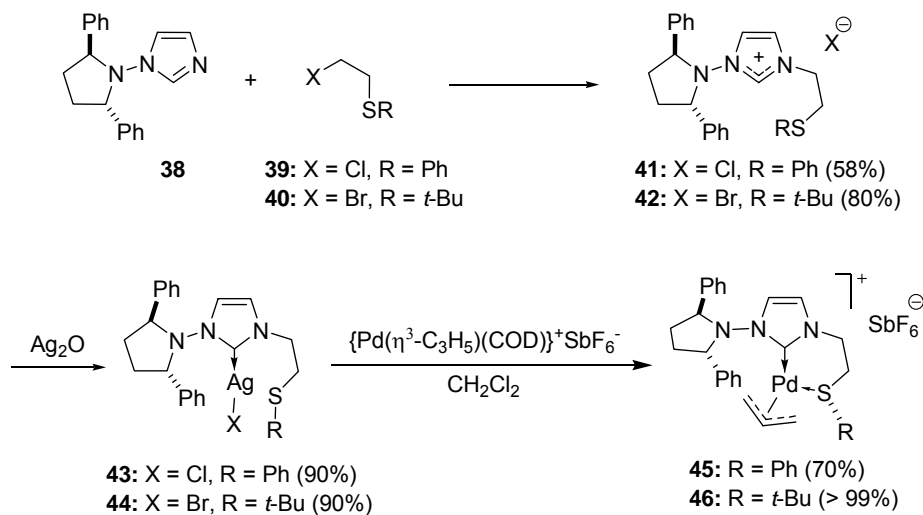
¹⁰² Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

¹⁰³ Para la síntesis de *N*-(formilamino)acetaldehído ver: Hung, R. R.; Straub, J. A.; Whitesides, G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849.



Esquema 28

Una vez obtenido el imidazol clave **38**, la alquilación directa con los halotioéteres aquirales **39** y **40** permitió la obtención de las sales de imidazolio **41** y **42** (Esquema 29). Es de destacar que durante los procesos de alquilación no se han observado subproductos provenientes de la alquilación del átomo de nitrógeno amínico del anillo de pirrolidina, a pesar de que se emplearon los haluros en exceso y tiempos de reacción prolongados. Las sales de azolio funcionalizadas **41** y **42** fueron transformadas eficientemente en los complejos de Pd(II) **45** y **46** mediante la estrategia habitual de transmetalación de los correspondientes carbenos de plata **43** y **44** con $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{COD})]^+\text{SbF}_6^-$ (Esquema 29).



Esquema 29

En el espectro de ^1H -RMN del complejo **45** (Figura 33) se pudo observar nuevamente la existencia del ligando alilo en sus dos modos de coordinación *endo* y *exo*.¹⁰⁴ En este caso, fue posible diferenciar cada sistema de spin mediante experimentos TOCSY monodimensionales, si bien no se ha llevado a cabo la asignación individual de cada diastereoisómero.

¹⁰⁴ Revisión sobre estructura y dinámica de complejos quirales de Pd(II)/ π -alilo: Pregosin, P. S.; Salzmann, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 35.

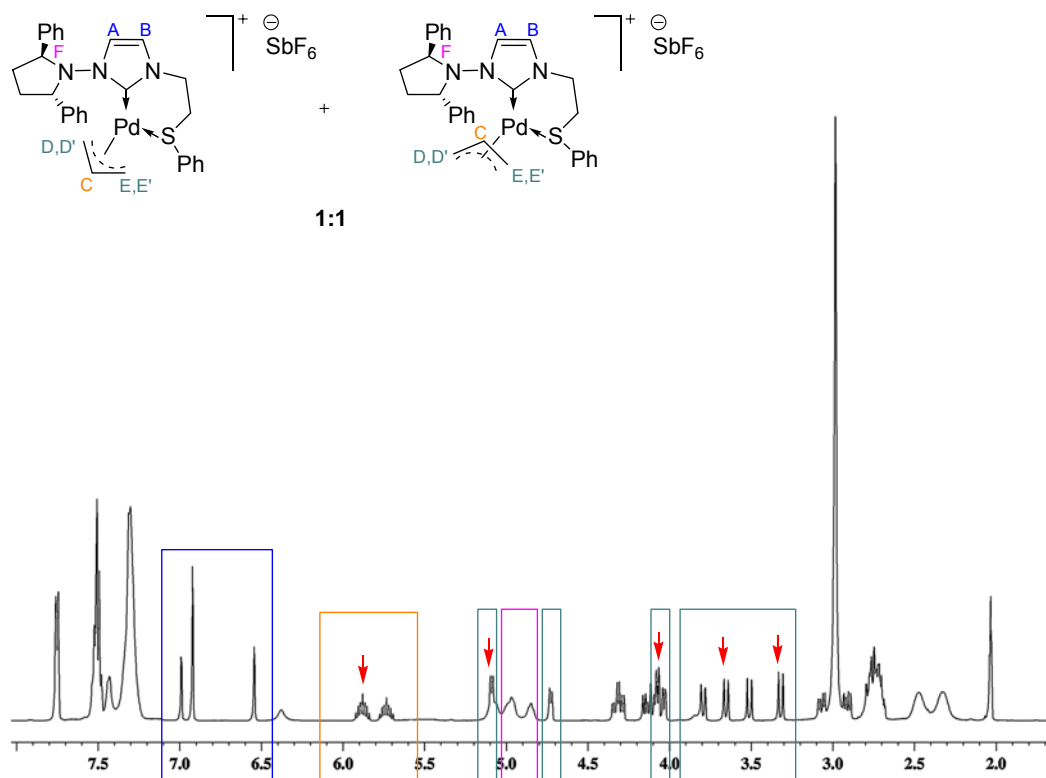


Figura 33. Espectro de ^1H -RMN del complejo de Pd(II) **45** (500 MHz, CD_3COCD_3).

Se obtuvieron cristales del complejo **45**, adecuados para el análisis por difracción de rayos X de monocristal, mediante difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en acetona a temperatura ambiente. En estado sólido, el complejo adopta la conformación tipo bote característica de esta familia de carbenos, con el átomo de azufre situado en la cara superior al plano del heterociclo y el grupo alilo en la inferior (Figura 34). La configuración *R* del átomo de azufre es consecuencia de la preferencia del grupo fenilo por orientarse pseudo ecuatorialmente, minimizando, de este modo, las interacciones estéricas. La formación de este diastereoisómero puede ser atribuida a la influencia remota del fragmento 2,5-difenilpirrolidina. El volumen estérico de este grupo fuerza una disposición del anillo de pirrolidina perpendicular al plano de coordinación del imidazol-2-ilideno que hace que uno de los grupos fenilo bloquee la cara superior del heterociclo. Por otra parte, la conformación tipo bote alternativa, con el

átomo de azufre situado por debajo del plano del heterociclo y el alilo en la cara superior, estaría desfavorecida por repulsiones estéricas fuertes entre el grupo fenilo y el ligando alilo. La mayor distancia de enlace Pd-C *trans* respecto al carbeno (Pd-C = 2.18 Å) comparada con la distancia Pd-C *trans* respecto al azufre (Pd-C = 2.13 Å) refleja la fuerte influencia *trans* ejercida por el CNH. Como ocurre en sistemas relacionados ya comentados, se observan ambos modos de coordinación del grupo alilo incluso en estado sólido.

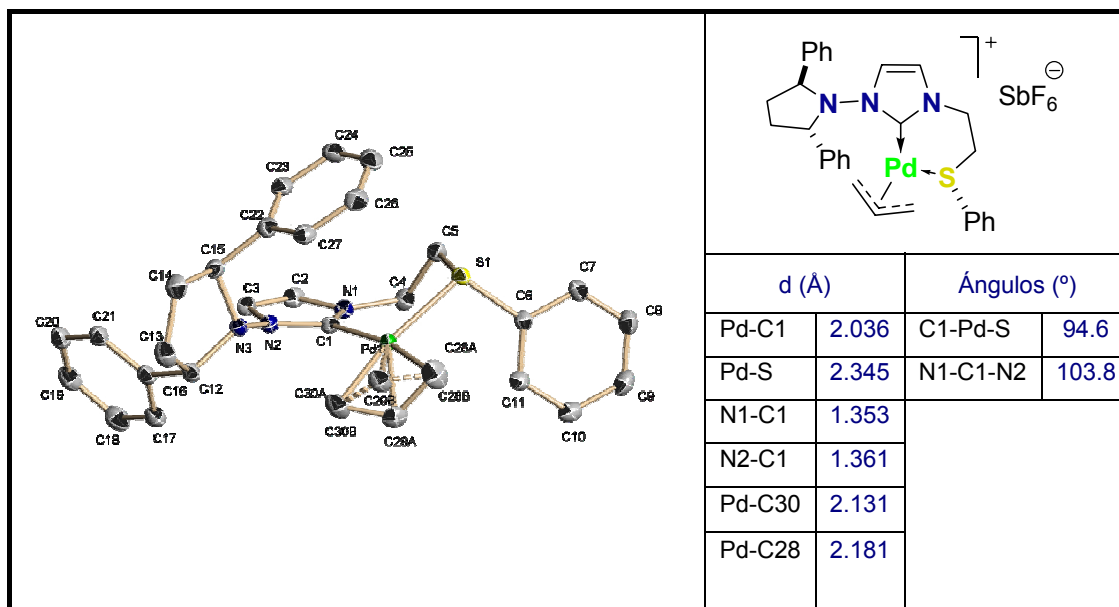
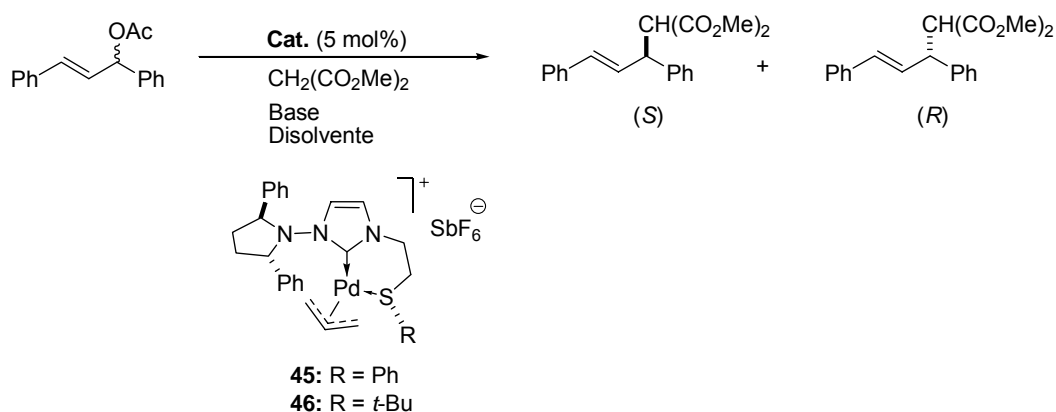


Figura 34. Diagrama ORTEP de **45**. Los átomos de hidrógeno y el contraión SbF_6^- han sido omitidos.

1.3.5.2. Actividad catalítica de los complejos de Pd(II) **45-46** en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

La nueva estructura diseñada para los complejos de Pd(II) **45** y **46** fue evaluada de nuevo en la reacción de sustitución alílica del acetato de 1,3-difenilpropenoilo con malonato de dimetilo (*Esquema 30*).



Esquema 30

Los resultados mostrados en la *Tabla 6* indican que la actividad catalítica de estos complejos no se ve afectada por la presencia del fragmento dialquilamínico. Los tiempos de reacción son comparables a los obtenidos anteriormente, y sólo se observa una disminución de la velocidad cuando se emplea BSA en CH₂Cl₂ (entrada 2) o CH₃CN (entrada 4).

Tabla 6. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Pd(II) **45** y **46** en la reacción de sustitución alílica.

Entrada	Catalizador	Base/ Disolvente	T (°C)	t(h)	Rdto. ^a (%)	ee ^b (%)	Conf.
1	45	NaH/ THF	20	20	97	26	<i>S</i>
2	45	BSA(AcOK)/ CH ₂ Cl ₂	20	45	84	26	<i>S</i>
3	46	NaH/ THF	20	19	60	28	<i>S</i>
4	46	BSA(AcOK)/ CH ₃ CN	20	48	60	34	<i>S</i>

a) Producto aislado b) Determinado mediante HPLC.

Del análisis de estos resultados se deduce que, a pesar de la prometedora geometría observada en estado sólido para el catalizador **45**, la inducción ejercida por el grupo difenilpirrolidina en los catalizadores **45** y **46** no conlleva niveles altos de enantioselectividad en la reacción modelo. Ello puede atribuirse, en parte, a la mayor flexibilidad del fragmento

etilénico del paladaciclo, que en disolución podría generar un equilibrio conformacional entre los dos posibles “botes”.

I.3.5.3. En busca del catalizador “matched” CNH/tioéter: Combinación del fragmento *N*-dialquilamino quiral remoto y un centro estereogénico en el puente etilénico del ligando.

Del análisis de los resultados mostrados en la sección anterior se deduce que la introducción de un elemento de quiralidad (*trans*-2,5-difenilpirrolidina) en posiciones alejadas del centro reactivo del catalizador, no conlleva una rigidez del paladaciclo adecuada para alcanzar niveles elevados de enantioselectividad. Aún así, es capaz de ejercer un relativo enantiocontrol del proceso desde una posición remota.

Teniendo en cuenta, por otra parte, que el sentido de la enantioselectividad proporcionado por el complejo **45** (*S*) es el mismo que el observado para el catalizador **33** derivado de 2,6-diisopropilfenilo (65% ee, *S*, Tabla 4, entrada 2) que presenta un sustituyente adicional en el puente, se podría deducir que la combinación de ambos elementos quirales en un nuevo catalizador **49** podría conllevar un efecto cooperativo de tipo “matched” (Figura 35).

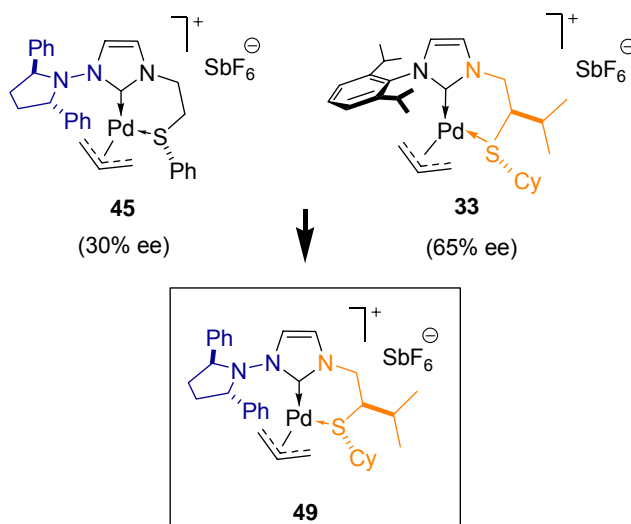
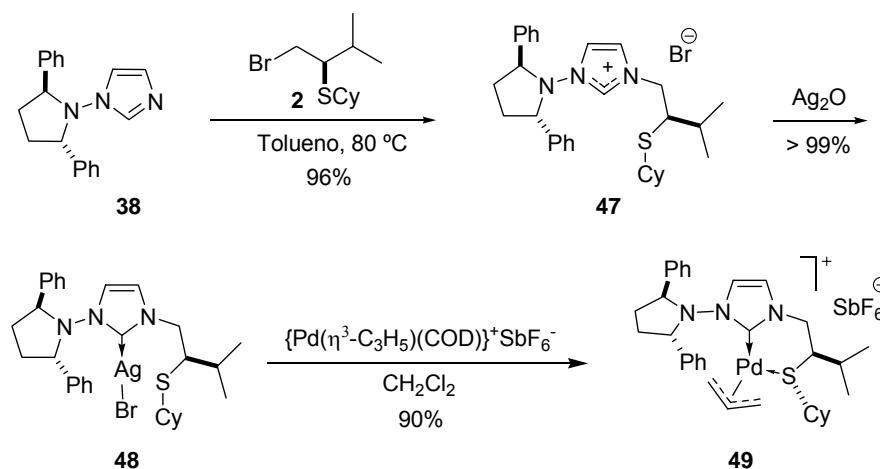


Figura 35. Catalizador “matched” CNH/tioéter.

Por ello, se preparó el catalizador **49** a partir de la sal de imidazolio precursora **47**, que se obtuvo mediante alquilación del imidazol **38** con (*R*)-1-bromo-2-ciclohexiltio-3-metilbutano **2** (Esquema 31).



Esquema 31

En la *Tabla 7* se recogen los resultados obtenidos en la reacción modelo que confirman la hipótesis de partida. Así, el empleo del catalizador **49** permite alcanzar una notable enantioselectividad (82% ee) para la reacción llevada a cabo en CH_3CN a temperatura ambiente, comparable a la del mejor catalizador *anti-anti* **22** a 0 °C (81% ee, *Tabla 3*, entrada 4).

Tabla 7. Estudio de la actividad catalítica del complejo **49** en la reacción de sustitución alílica.

Entrada	Base/ Disolvente	Aditivo	T (°C)	t(h)	Rdto. ^a (%)	ee ^b (%)	Conf.
1	NaH/ THF	-	20	21	80	72	<i>S</i>
2	BSA(AcOK)/ CH_2Cl_2	-	20	23	40	74	<i>S</i>
3	NaH/ CH_3CN	-	20	28	75	82	<i>S</i>
4	NaH/ THF	Bu_4NF	0	40	80	78	<i>S</i>

a) Producto aislado b) Determinado mediante HPLC.

I.3.6. Estudio de la influencia del efecto haluro.¹⁰⁵

Aunque los ligandos haluro clásicos han sido considerados como espectadores en catálisis asimétrica en comparación con los ligandos quirales, se han encontrado efectos dramáticos de los mismos sobre la reactividad y la enantioselectividad de algunas transformaciones asimétricas. Aunque, actualmente, los mecanismos de acción de estos efectos no son bien conocidos, existe una tendencia creciente a estudiar el efecto haluro como variable adicional en los procesos de optimización de nuevos catalizadores.

La reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0) es una de las reacciones donde el efecto haluro ha demostrado ejercer una considerable influencia sobre la velocidad y la enantioselectividad del proceso. Así, a partir del primer ejemplo publicado por Togni y col. en 1993,¹⁰⁶ el empleo de haluros como aditivos aquirales se encuentra justificado por la mejora de algún parámetro de la reacción.

Desde un punto de vista mecanístico, la presencia de haluros en el medio de reacción modifica los equilibrios dinámicos de los intermedios π -alílicos como son la isomerización *sin-anti* y la rotación aparente (Figura 36), multiplicando, por un lado, el número de posibles especies reactivas y, por otro, modificando las propiedades electrónicas del centro metálico. Esta combinación de factores puede aumentar la capacidad del sistema para alcanzar la condición de Curtin-Hammett necesaria para un adecuado estereocontrol.

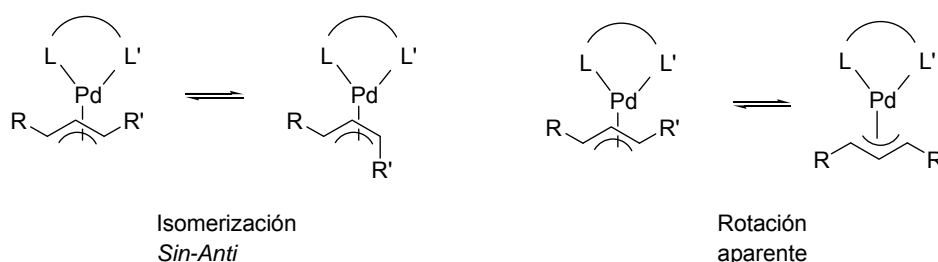


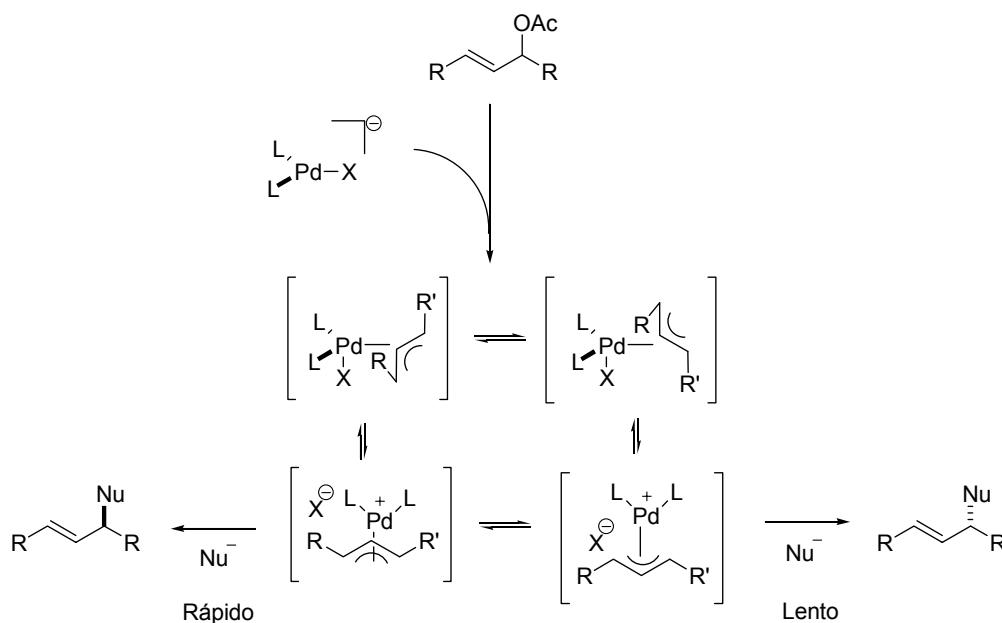
Figura 36. Equilibrios dinámicos de los intermedios π -alílicos.

En el Esquema 32 se representa un mecanismo alternativo considerando el posible efecto haluro en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0). La especie activa podría

¹⁰⁵ Revisión: Fagnou, K.; Lautens, M. *Angewandte Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26.

¹⁰⁶ Bovens, B.; Togni, A.; Venanzi, L. M.; *J. Organomet. Chem.* **1993**, *451*, C28.

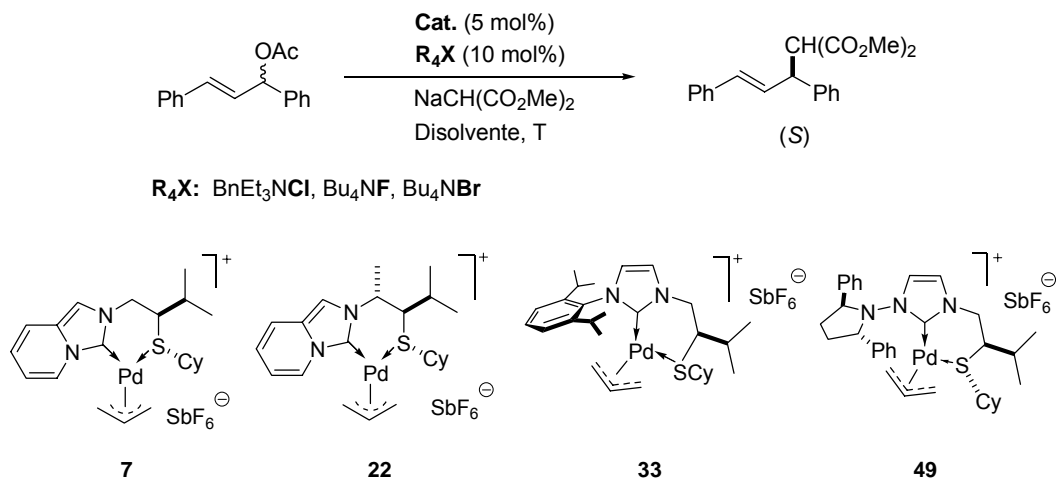
ser aniónica,¹⁰⁷ análoga a las propuestas para reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd. En primer lugar, la densidad electrónica adicional resultante de la coordinación del haluro al centro metálico favorecería la adición oxidante, dando lugar a complejos π -alílicos neutros o formando pares iónicos $(L_2Pd-Ali)X^-$. El ataque nucleofílico sobre estos intermedios catiónicos, cuya electrofilia viene determinada por la influencia (estérica y electrónica) del haluro en la esfera de coordinación, aumentaría la diferencia de reactividad entre ambos complejos y, por consiguiente, la capacidad del sistema para alcanzar condiciones de Curtin-Hammett.



¹⁰⁷ La coordinación de haluros a Pd(0) para generar complejos aniónicos fue propuesta por primera vez por Negishi y col.: Negishi, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1338.

I.3.6.1. Estudio del efecto haluro en la reacción de sustitución alílica catalizada por los complejos de Pd(II) **7**, **22**, **33** y **49**.

Este estudio se llevó a cabo empleando en la reacción modelo (*Esquema 33*) tres haluros de amonio cuaternario como aditivos catalíticos en combinación con los complejos **7**, **22**, **33** y **49**.



Esquema 33

Los resultados más significativos obtenidos, que se resumen en la *Tabla 8*, muestran un comportamiento diferente para cada sistema estudiado.

Así, los resultados con el catalizador **7** son ligeramente menos favorables en presencia de haluros y la actividad catalítica del complejo **33** no se ve prácticamente afectada por los aditivos. Por otro lado, los resultados obtenidos con el complejo **49** indican la descomposición del mismo en presencia de **Bu₄NBr** en THF (entrada 20).

Sin embargo, el empleo de haluros en combinación con el catalizador *anti-anti* **22** (*Tabla 8*, entradas 6-8) o el uso **BnEt₃NCl** o **Bu₄NF** en combinación con el catalizador **49** (*Tabla 8*, entradas 16 y 18) conlleva un claro aumento de la velocidad de reacción.

Tabla 8. Estudio del efecto haluro en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

Entrada	Catalizador	Disolvente	R ₄ X	T (°C)	t(h)	Rdto. ^a (%)	ee ^b (%)
1	7	THF	-	30	20	85	65
2	7	THF	BnEt₃NCl	20	17	90	54
3	7	THF	Bu₄NF	20	24	65	56
4	7	THF	Bu₄NBr	20	24	60	62
5	22	THF	-	20	24	95	74
6	22	THF	BnEt₃NCl	20	18	92	74
7	22	THF	Bu₄NF	20	18	86	74
8	22	THF	Bu₄NBr	20	18	86	80
9	22	THF	Bu₄NBr	0	40	90	91
10	22	CH ₃ CN	Bu₄NBr	0	40	15	85
11	33	THF	-	20	20	90	60
12	33	THF	BnEt₃NCl	20	20	88	60
13	33	THF	Bu₄NF	20	20	95	60
14	33	THF	Bu₄NBr	20	20	93	66
15	49	THF	-	20	21	80	72
16	49	THF	BnEt₃NCl	20	18	87	74
17	49	THF	BnEt₃NCl	0	40	85	76
18	49	THF	Bu₄NF	20	18	85	74
19	49	THF	Bu₄NF	0	40	80	78
20	49	THF	Bu₄NBr	-	-	-	-
21	49	CH ₃ CN	Bu₄NBr	0	40	15	44

a) Producto aislado. b) Determinado mediante HPLC.

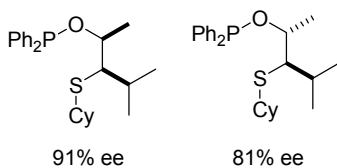
Destacaremos de este estudio, el resultado obtenido mediante adición de **Bu₄NBr** al medio de reacción empleando el catalizador *anti-anti* **22**, que permitió la optimización de los

resultados, obteniéndose un valor del exceso enantiomérico del 91% para la reacción llevada a cabo a 0 °C (Tabla 8, entrada 9).¹⁰⁸

I.4. Conclusiones.

1. Se ha desarrollado una nueva familia de ligandos mixtos C/S basados en carbenos *N*-heterocíclicos y tioéteres quirales. Se obtienen fácilmente complejos de Pd(II) y Rh(I) a partir de las correspondientes sales de azolio mediante tratamiento con Ag₂O y transmetalación con una fuente metálica adecuada.
2. Los complejos catiónicos CNH/S-Pd(II)-(η³-C₃H₅) han presentado actividad como catalizadores de la reacción de sustitución alílica, alcanzando enantioselectividades del 91% con el complejo con dos sustituyentes en el puente, más rígido, *anti-anti* 22.
3. La enorme influencia de cambios aparentemente triviales en la estructura básica del CNH sobre el transcurso estereoquímico de la reacción modelo constituye un indicador del enorme potencial que estos compuestos poseen como ligandos en catálisis enantioselectiva.
4. La incorporación de grupos *N*-dialquilamino quirales en imidazol-2-ilidenos constituye una estrategia novedosa de introducción de quiralidad en este tipo de ligandos. La presencia del grupo *N*-dialquilamino no altera sustancialmente las propiedades electrónicas del sistema.
5. La combinación del grupo *N*-dialquilamino y cadenas laterales quirales con funciones tioéter permite construir ligandos heterobidentados C/S y complejos derivados donde se puede explotar la sinergia de ambos elementos quirales.

¹⁰⁸ Con el sistema de Evans, que presenta el mismo puente, se obtiene también un valor máximo del 91% ee a -20 °C pero, curiosamente, empleando el ligando *cis*. Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am Chem Soc.* **2000**, *122*, 7905.



I.5. Parte experimental.

I.5.1. Sustancias de partida.

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



(*R*)-2-(Ciclohexiltio)-3-metilbutan-1-ol¹¹⁰ (1)

(*R*)-(1-Bromo-3-metilbutan-2-il) ciclohexil tioéter¹¹⁰ (2)

Imidazo [1,5-*a*]piridina¹¹¹ (3)

(2*R*,3*R*)-3-(Ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-ol¹¹⁰ (14)

(2*S*,3*R*)-3-(Ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-ol¹¹⁰ (15)

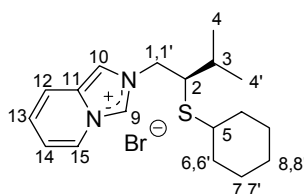
1-(2,6-Diisopropilfenil)-1*H*-imidazol¹¹² (24)

1-*Terc*-butil-1*H*-imidazol^{112,113} (26)

(2*S*,5*S*)-1-(2,5-Difenilpirrolidin)-1*H*-imidazol¹¹⁴ (38)

2-Bromoetil *terc*-butil tioéter¹¹⁵ (40)

I.5.2. Síntesis del bromuro de imidazolio 4.



¹⁰⁹ $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$: a) *Inorganic Synthesis* **1972**, *13*, 55. b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971. $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$: c) Schrock, R. R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2397.

¹¹⁰ Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905.

¹¹¹ Bower, J. D.; Ramage, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

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

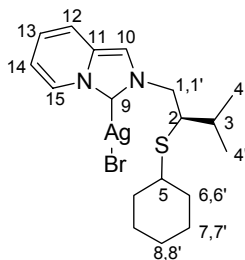
¹¹³ Los datos espectroscópicos aparecen recogidos en: Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.

¹¹⁴ a) Manuel Alcarazo Velasco, Tesis doctoral, Sevilla 2005. b) Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 6039.

¹¹⁵ Casarini, D.; Grossi, L.; Lunazzi, L.; Placucci, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 703.

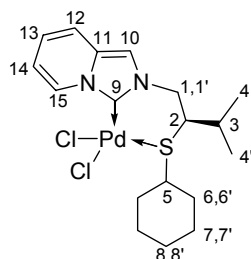
A una disolución de imidazo[1,5-a]piridina (105 mg, 0.9 mmol) en DMF seca (1 mL) se añade, bajo atmósfera de Argón, otra disolución del bromuro de alquilo **2** (239 mg, 0.9 mmol) en DMF seca (1 mL). Se agita a 80 °C durante 3 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se lava con Et₂O (2 x 2 mL). El sólido oscuro resultante precipita por adición de una mezcla (MeOH-Acetona-Et₂O, 1:1:1) a 0 °C, obteniéndose **4** como un sólido higroscópico blanco (200 mg, 58%). P.f.: 128-130 °C. $[\alpha]_D^{20} +57.9$ (*c* 0.4, MeOH). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9.68 (s, 1H, H₉), 8.49 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁₅), 8.20 (s, 1H, H₁₀), 7.78 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H₁₂), 7.29-7.12 (m, 2H, H₁₃ + H₁₄), 4.76 (dd, 1H, *J* = 13.8, 5.2 Hz, H_{1,1'}), 4.42 (dd, 1H, *J* = 13.8, 10.2 Hz, H_{1,1'}), 3.09-3.02 (m, 1H, H₂), 2.13-1.91 (m, 2H, H₅ + H₃), 1.89-1.72 (m, 1H, H_{Cy}), 1.69-1.55 (m, 1H, H_{Cy}), 1.50-1.36 (m, 3H, H_{Cy}), 1.20-0.81 (m, 11H, H_{Cy} + H₄ + H_{4'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 131.5 (C₁₁), 128.2 (C₉), 126.2 (C₁₃), 124.9 (C₁₅), 119.3 (C₁₄ + C₁₂), 115.2 (C₁₀), 55.6 (C₁), 54.4 (C₂), 46.2 (C₅), 35.1 (C₆), 32.3 (C₃), 26.8 (C₈), 26.6 (C₇), 20.8 (C₄), 18.1 (C_{4'}). EM (CI, AR) *m/z* calcd. para C₁₈H₂₇N₂S (M⁺ - Br): 303.1889, encontrado: 303.1895.

I.5.3. Síntesis del carbeno de plata **5**.



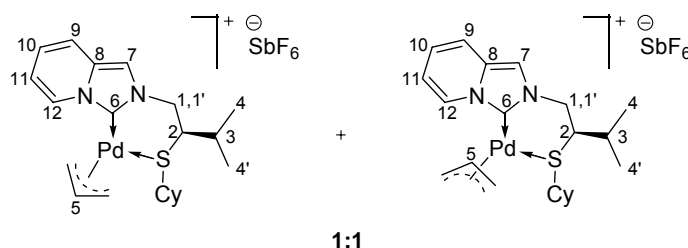
A una disolución del bromuro de imidazolio **4** (70 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag₂O (25 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 4 horas en ausencia de luz, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **5** como un sólido rojo (75 mg, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H₁₅), 7.41 (s, 1H, H₁₀), 7.31 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H₁₂), 6.85 (dd, 1H, *J* = 9.1, 6.7 Hz, H₁₃), 6.60 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz, H₁₄), 4.58 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.4 Hz, H_{1,1'}), 4.27 (dd, 1H, *J* = 13.7, 8.7 Hz, H_{1,1'}), 3.06-3.00 (m, 1H, H₂), 2.19-2.08 (m, 1H, H₅), 1.93-1.79 (m, 2H, H₃ + H_{Cy}), 1.65-1.39 (m, 4H, H_{Cy}), 1.25-0.95 (m, 11H, H_{Cy} + H₄ + H_{4'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C₉), 130.7 (C₁₁), 128.9 (C₁₅), 123.3 (C₁₃), 117.6 (C₁₄), 114.2 (C₁₂), 112.7 (C₁₀), 57.1 (C₁), 53.9 (C₂), 45.1 (C₅), 34.2 (C₆), 34.2 (C₆), 30.5 (C₃), 26.1 (C₈), 26.0 (C₇), 25.9 (C₇), 20.8 (C₄), 18.2 (C_{4'}).

I.5.4. Síntesis del complejo de Pd(II) 6.



A una disolución del carbeno de plata **5** (35 mg, 0.07 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (19 mg, 0.07 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **6** como un sólido verde (33 mg, 99%). P.f.: 116-118 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -126.0 (*c* 0.1, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 9.04 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{15}), 7.96 (s, 1H, H_{10}), 7.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{12}), 7.02 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{13}), 6.81 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{14}), 4.96 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.3$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 4.70 (t, 1H, $J = 13.2$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.02-2.98 (m, 1H, H_2), 2.31-0.80 (m, 18H, $\text{H}_5 + \text{H}_3 + \text{H}_{\text{Cy}} + \text{H}_4 + \text{H}_{4'}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 169.5 (C_9), 132.0 (C_{11}), 127.8 (C_{15}), 123.5 (C_{13}), 118.3 (C_{14}), 114.3 (C_{12}), 113.8 (C_{10}), 55.0 (C_1), 53.5 (C_2), 35.1 (C_5), 32.2 (C_6), 31.2 (C_6), 26.3 (C_3), 26.0 (C_8), 25.2 (C_7), 20.6 (C_4), 19.5 (C_4'). Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PdS}$: C, 45.15; H, 5.48; N, 5.65; encontrado: C, 45.06; H, 5.46; N, 5.84.

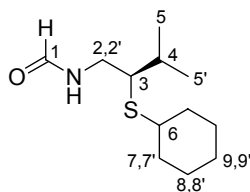
I.5.5. Síntesis del complejo de Pd(II) 7.



A una disolución del carbeno de plata **5** (38 mg, 0.08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$ (38 mg, 0.08 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 10 minutos en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite naranja oscuro resultante se lava con

pentano obteniéndose **7** como un sólido marrón (56 mg, 99%). P.f.: 100-102 °C. $[\alpha]_D^{20} +39.1$ (*c* 0.1, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.34 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁₂), 8.00 (s, 0.5H, H₇), 7.98 (s, 0.5H, H₇), 7.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₉), 7.06-7.02 (m, 1H, H₁₀), 6.87-6.82 (m, 1H, H₁₁), 5.88-5.80 (m, 0.5H, H₅), 5.74-5.66 (m, 0.5H, H₅), 4.83 (t, 1H, *J* = 13.0 Hz, H_{1,1'}), 4.71-4.50 (m, 2.5H, H_{Alilo} + H_{1,1'}), 4.31 (dd, 0.5H, *J* = 14.5, 10.0 Hz, H_{1,1'}), 3.60 (d, 0.5H, *J* = 12.5 Hz, H_{Alilo}), 3.46-3.38 (m, 1H, H_{Alilo}), 3.25-3.19 (m, 1.5H, H_{Alilo} + H₂), 2.20-2.05 (m, 1H, H_{Cy}), 1.81-1.68 (m, 2H, H₃ + H_{Cy}), 1.61-1.38 (m, 4H, H_{Cy}), 1.36-1.21 (m, 2H, H_{Cy}), 1.20-1.07 (m, 9H, H_{Cy} + H₄ + H_{4'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 165.9 (C₆), 165.4 (C₆), 132.1 (C₈), 131.8 (C₈), 128.5 (C₁₂), 128.4 (C₁₂), 124.0 (C₁₀), 120.8 (C₁₁), 120.6 (C₁₁), 118.9 (C₉), 115.5 (C₉), 114.8 (C₇), 114.4 (C₇), 71.3 (C₅), 70.9 (C₅), 59.8 (C_{Alilo}), 59.3 (C_{Alilo}), 55.6 (C₁), 55.0 (C₁), 53.0 (C_{Alilo}), 52.5 (C_{Alilo}), 51.5 (C₂), 51.4 (C₂), 35.9 (C_{Cy}), 35.5 (C_{Cy}), 33.5 (C_{Cy}), 33.4 (C_{Cy}), 32.4 (C₃), 32.2 (C₃), 26.9 (C_{Cy}), 26.8 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 20.0 (C₄), 19.8 (C₄), 19.7 (C_{4'}), 19.5 (C_{4'}). EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 453 (M⁺ - SbF₆, 38), 451 (M⁺ - SbF₆, 83), 449 (M⁺ - SbF₆, 100), 448 (M⁺ - SbF₆, 76), 154 (83). EM (AR) *m/z* calcd. para C₂₁H₃₁N₂PdS: 449.1243, encontrado: 449.1248.

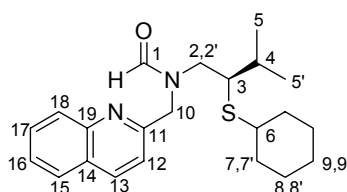
I.5.6. (*R*)-*N*-[2-(Ciclohexiltio)-3-metilbutil]formamida (**8**).



A una disolución de (*R*)-2-(ciclohexiltio)-3-metilbutan-1-ol (**1**, 1.0 g, 5 mmol) en tolueno seco (10 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de Argón, se añade difenilfosforilazida (1.7 mL, 8 mmol) gota a gota. Se agita durante 10 minutos y se añade DBU (1.2 mL, 8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita durante 15 horas. Se diluye con AcOEt (10 mL) y se lava con agua (1 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la azida como un aceite naranja (1.1 g, 99%). A una disolución de la azida (1.1 g, 5 mmol) en THF (50 mL) se añade trifenilfosfina (1.4 g, 5.5 mmol) y agua (0.2 mL, 10 mmol). Se agita a 80 °C durante 4 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade formiato de metilo (15 mL, 225 mmol) y se agita a 30 °C durante 18 horas. El exceso de formiato se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 2:1) obteniéndose la formamida **8** como un aceite (931 mg, 81%, 3 pasos). $[\alpha]_D^{20} -33.4$

(*c* 1.3, CHCl₃). El compuesto se encuentra en disolución a 295 K como una mezcla 7.6:1 de amidas rotámeras. Datos espectroscópicos del isómero mayoritario: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H, CHO), 6.21 (sa, 1H, NH), 3.70-3.58 (m, 1H, H_{2,2'}), 3.15-3.05 (m, 1H, H_{2,2'}), 2.65-2.50 (m, 2H, H₃ + H₆), 1.98-1.80 (m, 3H, H_{Cy} + H₄), 1.80-1.65 (m, 2H, H_{Cy}), 1.60-1.50 (m, 1H, H_{Cy}), 1.40-1.10 (m, 5H, H_{Cy}), 0.95 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₅), 0.90 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₅). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (C₁), 52.7 (C₃), 44.2 (C₂), 39.5 (C₆), 33.8 (C₇), 33.6 (C₇), 30.5 (C₄), 25.5 (C₉), 25.1 (C₈), 19.5 (C₅), 18.5 (C₅). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 230 (M⁺ + 1, 80), 185 (M⁺ - CH₂NO, 50), 184 (65), 171 (55), 102 (M⁺ - CH₂NO - C₆H₁₁, 30), 83 (C₆H₁₁⁺, 50), 55 (100). EM (AR) *m/z* calcd. para C₁₂H₂₄NOS: 230.1579, encontrado: 230.1573.

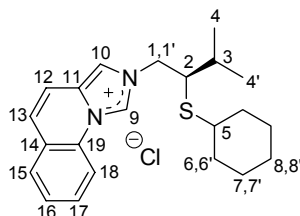
I.5.7. (*R*)-*N*-[2-(Ciclohexiltio)-3-metilbutil]-*N*-(quinolin-2-ilmetil)formamida (**9**).



A una suspensión de NaH (172 mg, 7.2 mmol) en DMF seca (5 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de Argón se añade, gota a gota, una disolución de la formamida **8** (548 mg, 2.4 mmol) en DMF seca (6 mL). Se agita a 0 °C durante 15 minutos y se añade gradualmente hidrocloreuro de bromometilquinolina (564 mg, 2.6 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añade agua (20 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 2:1) obteniéndose **9** como un aceite amarillo (625 mg, 71%). El compuesto se encuentra en disolución a 295 K como una mezcla 2:1 de amidas rotámeras. Datos espectroscópicos del isómero mayoritario: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H, CHO), 8.11 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₁₈), 8.02 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁₃), 7.81-7.76 (m, 1H, H₁₅), 7.73-7.66 (m, 1H, H₁₇), 7.55-7.48 (m, 1H, H₁₆), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁₂), 4.98 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H_{10,10'}), 4.70 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H_{10,10'}), 3.44 (dd, 1H, *J* = 14.6, 7.1 Hz, H_{2,2'}), 3.29 (dd, 1H, *J* = 14.6, 7.7 Hz, H_{2,2'}), 2.79-2.74 (m, 1H, H₃), 2.37-2.34 (m, 1H, H₆), 1.93-1.02 (m, 11H, H₄ + H_{Cy}), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₅), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₅). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (C₁), 157.4 (C₁₁), 137.5 (C₁₉), 130.1 (C₁₃), 129.3 (C₁₇), 127.9 (C₁₈), 127.7 (C₁₅), 126.9 (C₁₆), 120.9 (C₁₄), 119.3 (C₁₂), 52.0 (C₁₀), 49.1 (C₃), 48.9 (C₂), 44.8 (C₆), 44.7 (C₇), 34.5 (C₄), 29.5 (C₉), 25.1 (C₈), 20.8 (C₅), 17.5 (C₅). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 371 (M⁺ + 1, 45), 287 (M⁺ - C₆H₁₁, 100), 255 (M⁺ - C₆H₁₁S, 30), 142 (C₁₀H₈N⁺, 40),

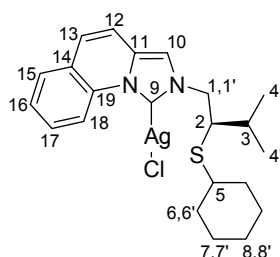
115 ($C_6H_{11}S^+$, 10), 83 ($C_6H_{11}^+$, 25), 55 (32). EM (AR) m/z calcd. para $C_{22}H_{31}N_2OS$: 371.2157, encontrado: 371.2150.

I.5.8. Síntesis del cloruro de imidazolio 10.



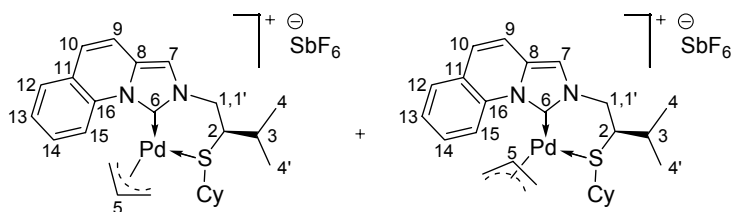
A una disolución de la formamida **9** (625 mg, 1.7 mmol) en tolueno seco (10 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $POCl_3$ (0.2 mL, 2.0 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 16 horas. Tras este tiempo, se añade MeOH (5 mL) y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite oscuro resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, 20:1) y se precipita de MeOH-Acetona-Et₂O 1:1:1 a 0 °C, obteniéndose **10** como un sólido blanco (400 mg, 60%). P.f.: 62-64 °C. $[\alpha]_D^{20} +177.6$ (c 0.5, CH_3OH). ¹H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 10.45 (s, 1H, H₉), 8.40 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H₁₈), 8.26 (s, 1H, H₁₀), 7.97 (d, 1H, J = 6.8 Hz, H₁₃), 7.83 (t, 1H, J = 6.8 Hz, H₁₇), 7.75 (t, 1H, J = 6.8 Hz, H₁₆), 7.66 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H₁₂), 7.61 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H₁₅), 4.90-4.75 (m, 1H, H_{1,1'}), 4.43 (t, 1H, J = 10.8 Hz, H_{1,1'}), 3.47-3.32 (m, 1H, H₂), 3.16-3.04 (m, 1H, H₅), 2.17-1.99 (m, 2H, H₃ + H_{Cy}), 1.90-1.78 (m, 1H, H_{Cy}), 1.70-1.55 (m, 1H, H_{Cy}), 1.51-1.35 (m, 3H, H_{Cy}), 1.28-0.82 (m, 10H, H_{Cy} + H₄ + H_{4'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 131.9 (C₉), 131.1 (C₁₅), 130.6 (C₁₁), 130.4 (C₁₉), 130.2 (C₁₇), 129.8 (C₁₄), 128.2 (C₁₃), 126.0 (C₁₂), 117.4 (C₁₀), 117.3 (C₁₆), 115.9 (C₁₈), 55.8 (C₁), 54.3 (C₂), 46.2 (C₅), 35.1 (C₆), 32.1 (C₈), 26.9 (C₃), 26.5 (C₇), 20.9 (C₄), 18.2 (C_{4'}). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 353 ($M^+ - Cl$, 90), 185 ($C_{11}H_{21}S^+$, 45), 168 ($M^+ - C_{11}H_{21}S - Cl$, 25), 129 (100), 83 ($C_6H_{11}^+$, 35). EM (AR) m/z calcd. para $C_{22}H_{29}N_2S$: 353.2051, encontrado: 353.2048.

I.5.9. Síntesis del carbeno de plata **11**.



A una disolución del cloruro de imidazolio **10** (71 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag_2O (26 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 16 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **11** como un aceite marrón (82 mg, 91 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.30 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{18}), 7.65-7.42 (m, 4H, $\text{H}_{10} + \text{H}_{13} + \text{H}_{17} + \text{H}_{16}$), 7.30-7.12 (m, 2H, $\text{H}_{12} + \text{H}_{15}$), 4.64 (dd, 1H, $J = 13.8, 6.3$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 4.32 (dd, 1H, $J = 13.8, 9.0$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.05-2.99 (m, 1H, H_2), 2.20-2.05 (m, 1H, H_5), 1.98-1.75 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Cy}} + \text{H}_3$), 1.70-1.52 (m, 2H, H_{Cy}), 1.51-1.35 (m, 2H, H_{Cy}), 1.27-1.08 (m, 5H, H_{Cy}), 1.04 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_4), 1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{4'}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.0 (C_9), 133.4 (C_{15}), 130.3 (C_{11}), 129.6 (C_{19}), 129.5 (C_{17}), 127.3 (C_{14}), 125.3 (C_{13}), 124.9 (C_{12}), 116.2 (C_{10}), 115.6 (C_{16}), 115.6 (C_{18}), 58.2 (C_1), 54.0 (C_2), 45.2 (C_5), 34.2 (C_6), 30.7 (C_8), 26.1 (C_3), 26.0 (C_7), 25.8 (C_7), 20.7 (C_4), 18.4 ($\text{C}_{4'}$).

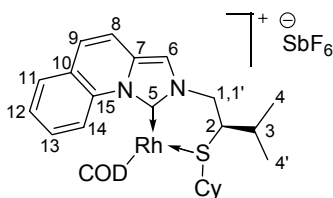
I.5.10. Síntesis del complejo de Pd(II) **12**.



A una disolución del carbeno de plata **11** (82 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$ (82 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite marrón resultante se lava con pentano obteniéndose **12** como un sólido marrón (125 mg, 99%). P.f.: 108-110 °C. $[\alpha]_D^{20} +13.1$ (c 0.6,

CH₃COCH₃). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 9.22 (sa, 0.28H, H₁₅), 8.92 (d, 0.72H, *J* = 7.5 Hz, H₁₅), 8.13 (s, 0.72H, H₇), 8.08 (sa, 0.28H, H₇), 7.87 (t, 1H, *J* = 4.5 Hz, H_{Arom.}), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{Arom.}), 7.60 (dd, 1H, *J* = 12.0, 5.3 Hz, H_{Arom.}), 7.52 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{Arom.}), 7.43 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{Arom.}), 6.14 (sa, 0.72H, H₅), 5.72 (sa, 0.28H, H₅), 5.02-4.90 (m, 0.72H, H_{Alif.}), 4.89 (dd, 0.28H, *J* = 14.5, 2.5 Hz, H_{Alif.}), 4.75-4.60 (sa, 1.72H, H_{Alif.}), 4.38-4.27 (sa, 1.28H, H_{Alif.}), 3.72 (sa, 0.28H, H_{Alif.}), 3.55-3.35 (m, 1H, H_{Alif.}), 3.32-3.19 (m, 1.72H, H_{Alif.}), 2.41-2.28 (sa, 1H, H_{Alif.}), 1.75-1.61 (m, 2H, H_{Alif.}), 1.50-1.30 (m, 3H, H_{Alif.}), 1.30-0.81 (m, 12H, H_{Alif.}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 168.7 (C₆), 134.2, 134.1, 131.6, 130.1, 130.0, 129.9, 129.3, 128.0, 127.9, 126.2, 125.5, 120.7, 120.5, 118.8, 118.2, 117.2, 116.9, 114.6 (C_{Arom.}), 77.5, 70.0, 63.7 (C_{Alilo}), 56.2 (C₁), 51.6 (C₂), 35.4, 33.3, 32.5, 28.6, 26.4, 26.2, 25.7, 25.6, 20.1, 19.2 (C_{Alif.}). EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 503 (M⁺ - SbF₆, 14), 501 (M⁺ - SbF₆, 37), 499 (M⁺ - SbF₆, 45), 154 (70), 136 (85), 81 (100). EM (AR) *m/z* calcd. para C₂₅H₃₃N₂SPd: 499.1399, encontrado: 499.1426.

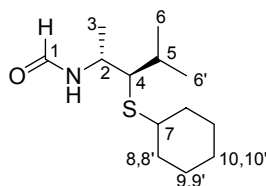
1.5.11. Síntesis del complejo de Rh(I) **13**.



A una disolución del carbeno de plata **11** (82 mg, 0.2 mmol), en CH₂Cl₂ seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Rh(COD)₂SbF₆ (100 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 1 hora en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 1:4) obteniéndose **13** como un sólido amarillo (117 mg, 84%). Se obtienen cristales útiles para su estudio por difracción de rayos X a partir de una disolución del complejo en CH₂Cl₂-Et₂O a 0 °C. P.f.: 128-129 °C. [α]_D²⁰ -42.5 (*c* 0.5, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₁₄), 7.81 (s, 1H, H₆), 7.69-7.65 (m, 2H, H_{Arom.}), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_{Arom.}), 7.21 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{Arom.}), 7.09 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{Arom.}), 5.34 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{Cod.}), 4.87 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H_{Cod.}), 4.76 (dd, 1H, *J* = 14.9, 7.5 Hz, H_{1,1'}), 4.67 (m, 1H, H_{1,1'}), 3.82 (m, 1H, H_{Cod.}), 2.96-2.88 (m, 2H, H_{Alif.}), 2.59 (dd, 1H, *J* = 15.1, 7.4 Hz, H_{Alif.}), 2.50-2.40 (m, 1H, H_{Alif.}), 2.38-2.28 (m, 2H, H_{Alif.}), 2.28-2.15 (m, 2H, H_{Alif.}), 2.04-1.90 (m, 2H, H_{Alif.}), 1.88-1.80 (m, 1H, H_{Alif.}), 1.65-1.55 (m, 4H, H_{Alif.}), 1.45-1.30 (m, 2H, H_{Alif.}), 1.21 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, H_{4,4'}), 1.20-1.05 (m, 1H, H_{Alif.}), 1.02-0.90 (m, 2H, H_{Alif.}), 0.70-0.60 (m, 1H,

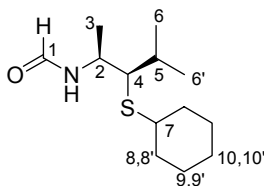
$H_{\text{Alif.}}$. ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 48.5$ Hz, C_5), 132.7, 131.4, 129.4, 128.2, 127.5, 125.7, 124.3, 120.1, 116.9, 116.6 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 99.0 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.0$ Hz, $\text{C}_{\text{Cod.}}$), 97.3 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 7.1$ Hz, $\text{C}_{\text{Cod.}}$), 88.8 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 13.0$ Hz, $\text{C}_{\text{Cod.}}$), 78.5 (d, $J_{\text{C-Rh}} = 10.7$ Hz, $\text{C}_{\text{Cod.}}$), 56.4, 55.0, 51.8, 35.0, 33.5, 32.7, 31.0, 28.9, 27.6, 25.9, 25.4, 25.2, 20.9, 18.8 ($\text{C}_{\text{Alif.}}$). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 563 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6$, 100). EM (AR) m/z calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{SRh}$: 563.1967, encontrado: 563.1945.

I.5.12. *N*-[(2*R*,3*R*)-3-(Ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-il]formamida (**16**).



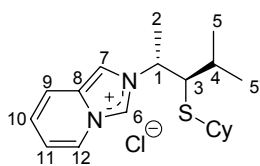
A una disolución de (2*R*,3*R*)-3-(ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-ol (**14**, 0.8 g, 3.7 mmol) en tolueno seco (10 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de Argón, se añade difenilfosforilazida (1.3 mL, 6 mmol) gota a gota. Se agita durante 10 minutos y se añade DBU (1 mL, 6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita durante 15 horas. Se diluye con AcOEt (10 mL) y se lava con agua (1 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la azida como un aceite naranja (1.1 g, 99%). A una disolución de la azida (3.7 mmol) en THF (35 mL) se añade trifenilfosfina (1.2 g, 4.4 mmol) y agua (133 μL , 7.4 mmol). Se agita a 80 °C durante 6 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade formiato de metilo (12 mL, 180 mmol) y se agita a 30 °C durante 18 horas. El exceso de formiato se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 2:1) obteniéndose la formamida **16** como un aceite (550 mg, 61%, 3 pasos). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +52.0$ (c 1.0, CHCl_3). El compuesto se encuentra en disolución a 295 K como una mezcla 4:1 de amidas rotámeras. Datos espectroscópicos del isómero mayoritario: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H, CHO), 5.90 (sa, 1H, NH), 4.51 (m, 1H, H_2), 2.60-2.54 (m, 1H, H_4), 2.30 (dd, 1H, $J = 7.2, 2.1$ Hz, H_7), 2.01-1.81 (m, 2H, H_{Cy}), 1.80-1.52 (m, 4H, H_{Cy}), 1.31-1.15 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Cy}} + \text{H}_3$), 1.03-0.95 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Cy}} + \text{H}_6 + \text{H}_{6'}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 160.6 (C_1), 58.2 (C_4), 46.4 (C_2), 45.4 (C_7), 34.6 (C_8), 34.3 (C_8), 26.4 (C_5), 26.3 (C_{10}), 26.0 (C_9), 21.6 (C_3), 21.2 (C_6), 21.0 ($\text{C}_{6'}$). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 244 ($\text{M}^+ + 1$, 5), 199 ($\text{M}^+ - \text{NHCHO}$, 45), 171 (100), 89 (65), 83 ($\text{C}_6\text{H}_{11}^+$, 40). EM (AR) m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 244.1735, encontrado: 244.1724.

I.5.13. *N*-[(2*S*,3*R*)-3-(Ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-il]formamida (**17**).



A una disolución de (2*S*,3*R*)-3-(ciclohexiltio)-4-metilpentan-2-ol (**15**, 0.8 g, 3.7 mmol) en tolueno seco (10 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de Argón, se añade difenilfosforilazida (1.3 mL, 6 mmol) gota a gota. Se agita durante 10 minutos y se añade DBU (1 mL, 6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita durante 15 horas. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt (10 mL) y se lava con agua (1 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la azida como un aceite naranja (1.1 g, 99%). A una disolución de la azida (3.7 mmol) en THF (35 mL) se añade trifenilfosfina (1.2 g, 4.4 mmol) y agua (133 μL, 7.4 mmol). Se agita a 80 °C durante 6 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade formiato de metilo (12 mL, 180 mmol) y se agita a 30 °C durante 18 horas. El exceso de formiato se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 2:1) obteniéndose la formamida **17** como un aceite (588 mg, 68%, 3 pasos). $[\alpha]_D^{20}$ -70.6 (*c* 1.5, CHCl₃). El compuesto se encuentra en disolución a 295 K como una mezcla 5:1 de amidas rotámeras. Datos espectroscópicos del isómero mayoritario: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.1 (s, 1H, CHO), 6.12 (sa, 1H, NH), 4.50 (m, 1H, H₂), 2.54-2.49 (m, 1H, H₇), 2.33 (dd, 1H, *J* = 9.9, 4.2 Hz, H₄), 2.02-1.94 (m, 2H, H_{Cy}), 1.75-1.57 (m, 5H, H_{Cy} + H₅), 1.38-1.12 (m, 7H, H_{Cy} + H₃), 1.11-0.98 (m, 6H, H₆ + H_{6'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 160.1 (C₁), 58.8 (C₄), 46.4 (C₂), 44.2 (C₇), 35.0 (C₈), 34.2 (C₈), 32.9 (C₅), 26.5 (C₉), 26.4 (C₉), 25.9 (C₁₀), 21.9 (C₃), 20.9 (C₆), 16.0 (C_{6'}). EM (CI, AR) *m/z* calcd. para C₁₃H₂₅NOS: 243.1657, encontrado: 243.1632.

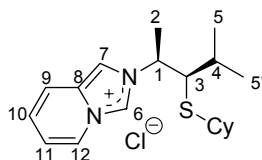
I.5.14. Síntesis del cloruro de imidazolio **18**.



A una suspensión de NaH (72 mg, 3 mmol) en DMF seca (5 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de Argón se añade, gota a gota, una disolución de la formamida **16** (243 mg, 1 mmol) en DMF seca (5 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos y se añade gradualmente hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (380 mg, 1.5 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras este tiempo, se añade agua (20 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 1:1) obteniéndose la formamida alquilada como un aceite incoloro (300 mg, 87%).

A una disolución de la formamida alquilada (300 mg, 0.9 mmol), en tolueno seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade POCl₃ (97 µL, 1.1 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 5 horas. Tras este tiempo, se añade MeOH (5 mL) y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite oscuro resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 10:1) obteniéndose **18** como un aceite incoloro (200 mg, 57%). [α]_D²⁰ +47.1 (c 1.1, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 11.51 (sa, 1H, H₆), 9.13 (sa, 1H, H₁₂), 7.94 (sa, 1H, H₇), 7.59 (sa, 1H, H₉), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz, H₁₀), 6.99 (sa, 1H, H₁₁), 4.92 (sa, 1H, H₁), 3.72 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H₃), 3.44-3.21 (m, 2H, H₄ + H_{Cy}), 2.85 (sa, 1H, H_{Cy}), 2.20-1.80 (m, 6H, H_{Cy}), 1.72-1.33 (m, 3H, H_{Cy}), 1.29-0.81 (m, 9H, H₂ + H₅ + H_{5'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 129.5 (C₆), 128.5 (C₈), 126.0 (C₇), 125.5 (C₁₀), 118.5 (C₁₂), 117.7 (C₁₁), 112.8 (C₉), 63.0 (C₁), 59.3 (C₃), 46.9 (S-C_{Cy}), 34.3 (C_{Alif.}), 30.6 (C_{Alif.}), 26.2 (C_{Alif.}), 25.7 (C_{Alif.}), 22.5 (C₅), 21.4 (C_{5'}), 17.6 (C₂). EM (EI, AR) *m/z* calcd. para C₁₉H₂₉N₂S (M⁺ - Cl): 317.2051, encontrado: 317.2049.

I.5.15. Síntesis del cloruro de imidazolio **19**.

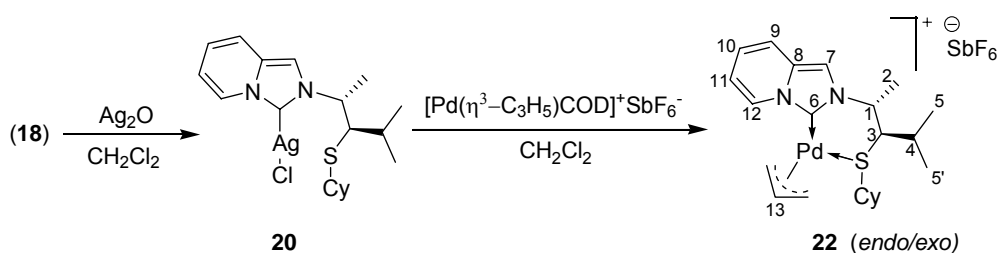


A una suspensión de NaH (256 mg, 10.7 mmol) en DMF seca (15 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de Argón se añade, gota a gota, una disolución de la formamida **17** (865 mg, 3.6 mmol) en DMF seca (15 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos y se añade gradualmente hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (1.3 g, 5.3 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras este tiempo, se añade agua (20 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión

reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 1:1) obteniéndose la formamida alquilada como un aceite incoloro (1 g, 83%).

A una disolución de la formamida alquilada (1 g, 3 mmol), en tolueno seco (15 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade POCl₃ (330 μL, 3.6 mmol). Se agita a 80 °C durante 5 horas. Se añade MeOH (5 mL) y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite oscuro resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 10:1) obteniéndose **19** como un aceite incoloro (960 mg, 76%, 2 pasos). $[\alpha]_D^{20} +4.2$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 11.53 (sa, 1H, H₆), 9.10 (sa, 1H, H₁₂), 7.86 (sa, 1H, H₇), 7.56 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₉), 7.15 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₁₀), 7.00 (sa, 1H, H₁₁), 5.19 (sa, 1H, H₁), 3.68 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₃), 3.65-3.32 (m, 2H, H₄ + H_{Cy}), 2.80 (sa, 1H, H_{Cy}), 1.75 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, H_{Cy}), 1.64-1.49 (m, 7H, H_{Cy} + H₂), 1.25-1.13 (m, 8H, H_{Cy} + H₅ + H_{5'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 129.2 (C₆), 127.9 (C₈), 125.5 (C₇), 125.2 (C₁₀), 117.3 (C₁₂), 117.2 (C₁₁), 110.7 (C₉), 60.5 (C₁), 58.8 (C₃), 46.3 (C_{Alif}), 34.0 (C_{Alif}), 33.6 (C_{Alif}), 31.1 (C_{Alif}), 25.9 (C_{Alif}), 25.7 (C_{Alif}), 25.4 (C_{Alif}), 21.1 (C₅), 19.7 (C_{5'}), 17.3 (C₂). EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 317 (M⁺ - Cl, 85), 199 (M⁺ - Cl - C₇H₇N₂, 100), 119 (C₇H₇N₂⁺, 20). EM (AR) *m/z* calcd. para C₁₉H₂₉N₂S: 317.2051, encontrado: 317.2042.

I.5.16. Síntesis del complejo de Pd(II) *anti-anti* **22**.

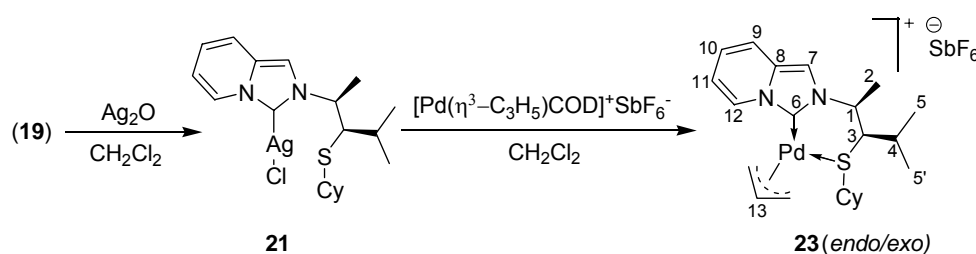


A una disolución del cloruro de imidazolio **18** (260 mg, 0.7 mmol), en CH₂Cl₂ seco (8 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag₂O (94 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **20** como una espuma blanca (305 mg, 90%).

A una disolución del carbeno de plata **20** (305 mg, 0.7 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade [Pd(η³-C₃H₅)COD]SbF₆ (329 mg, 0.7 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 1 hora en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite incoloro resultante se lava con pentano obteniéndose **22** como un sólido blanco (489 mg, 99%). P.f.: 93-95 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20} +139.1$ (*c*

0.4, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.31 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₁₂), 8.01 (s, 1H, H₇), 7.60 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H₉), 7.03 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₁₀), 6.84 (sa, 1H, H₁₁), 5.83-5.77 (m, 1H, H₁₃), 5.22 (sa, 0.5H, H_{Alilo}), 5.03 (sa, 0.5H, H_{Alilo}), 4.65-4.53 (m, 1H, H₁), 4.05-4.02 (m, 0.5H, H_{Alilo}), 3.48-3.37 (m, 1.5H, H_{Alilo}), 3.20 (sa, 1H, H_{Alilo}), 1.81-1.68 (m, 3H, H₃ + H_{Cy}), 1.56-1.42 (m, 7H, H_{Cy} + H₄), 1.33-1.09 (m, 6H, H_{Cy} + H₂), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₅), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H_{5'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 164.3 (C₆), 132.0 (C₈), 131.9 (C₈), 128.7 (C₁₂), 128.6 (C₁₂), 124.0 (C₁₀), 123.9 (C₁₀), 120.2 (C₁₁), 120.1 (C₁₁), 119.1 (C₉), 119.0 (C₉), 115.6 (C₇), 70.4 (C₁₃), 61.5 (C_{Alilo}), 60.5 (C_{Alilo}), 58.7 (C₁), 56.2 (C_{Alilo}), 52.6 (C_{Alilo}), 52.2 (C_{Alif.}), 35.2 (C_{Alif.}), 34.9 (C_{Alif.}), 33.1 (C_{Alif.}), 32.6 (C_{Alif.}), 31.9 (C₄), 26.9 (C₅), 26.8 (C₅), 25.7 (C_{5'}), 25.6 (C_{5'}), 22.0 (C₂), 21.5 (C₂). EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 467 (M⁺ - SbF₆⁻, 11), 465 (M⁺ - SbF₆⁻, 25), 463 (M⁺ - SbF₆⁻, 32), 461 (M⁺ - SbF₆⁻, 8), 154 (60), 83 (100). EM (AR) *m/z* calcd. para C₂₂H₃₃N₂SPd: 463.1399, encontrado: 463.1412.

I.5.17. Síntesis del complejo de Pd(II) *sin-anti* **23**.

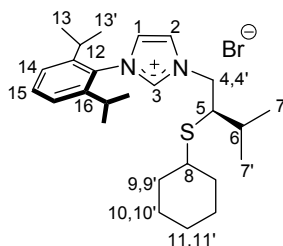


A una disolución del cloruro de imidazolio **19** (150 mg, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4.5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag₂O (54 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **21** como una espuma blanca (166 mg, 86%).

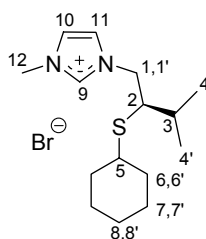
A una disolución del carbeno de plata **21** (166 mg, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade [Pd(η³-C₃H₅)COD]SbF₆ (168 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 1 hora en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite incoloro resultante se lava con pentano obteniéndose **23** como un sólido blanco (279 mg, 99%). P.f.: 152-154 (con descomposición). [α]_D²⁰ +76.5 (*c* 0.4, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.33 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H₁₂), 8.01 (s, 0.5H, H₇), 7.98 (s, 0.5H, H₇), 7.60-7.58 (m, 1H, H₉), 7.05-7.01 (m, 1H, H₁₀), 6.86-6.81 (m, 1H, H₁₁), 5.88-5.77 (m, 0.5H + 0.5H, H₁₃), 5.38-5.22 (m, 1H, H_{Alilo} + H₁), 4.70 (sa, 0.5H, H₁), 4.56-4.53 (m, 1.5H, H_{Alilo}), 3.57-3.42 (m, 1.5H, H_{Alilo}), 3.28 (sa, 0.5H, H_{Alilo}), 3.17 (sa, 1H, H_{Cy}),

2.22-2.10 (m, 3H, H₃ + H_{Cy}), 1.88 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₂), 1.81-1.68 (m, 2H, H_{Cy} + H₄), 1.60-1.35 (m, 7H, H_{Cy}), 1.33-1.09 (m, 6H, H₅ + H_{5'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 164.3 (C₆), 131.6, (C₈), 131.3 (C₈), 128.8 (C₁₂), 124.0 (C₁₀), 120.6 (C₁₁), 120.3 (C₁₁), 118.9 (C₉), 115.5 (C₇), 113.6 (C₇), 70.3 (C₁₃), 60.5 (C_{Alilo}), 59.6 (C_{Alilo}), 59.1 (C₁), 55.3 (C_{Alilo}), 53.3 (C_{Alilo}), 52.9 (C_{Alif.}), 36.1 (C_{Alif.}), 35.7 (C_{Alif.}), 33.6 (C_{Alif.}), 33.5 (C_{Alif.}), 27.3 (C₄), 27.1 (C₅), 27.0 (C₅), 25.6 (C_{5'}), 21.4 (C_{5'}), 20.8 (C₂), 18.7. (C₂). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 467 (M⁺ - SbF₆, 21), 465 (M⁺ - SbF₆, 47), 463 (M⁺ - SbF₆, 57), 462 (M⁺ - SbF₆, 36), 461 (M⁺ - SbF₆, 11), 154 (67), 69 (100). EM (AR) m/z calcd. para C₂₂H₃₃N₂SPd: 463.1399, encontrado: 463.1419.

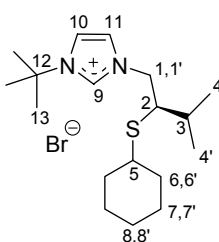
I.5.18. Síntesis del bromuro de imidazolio 27.



A una disolución de 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazol (**24**, 170 mg, 0.5 mmol) en tolueno seco (1 mL) se añade el bromuro de alquilo **2** (169 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 2 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 20:1→10:1) obteniéndose **27** como un aceite verde (180 mg, 78%). $[\alpha]_D^{20}$ -1.0 (c 0.5, CHCl₃). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.12 (s, 1H, H₃), 8.22 (s, 1H, H₁), 7.50 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H₁₅), 7.27 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H₁₄), 7.14 (s, 1H, H₂), 5.26 (dd, 1H, $J = 13.6, 4.0$ Hz, H_{4,4'}), 4.30 (dd, 1H, $J = 13.6, 10.8$ Hz, H_{4,4'}), 3.18 (dt, 1H, $J = 10.8, 4.0$ Hz, H₅), 2.46-2.38 (m, 1H, H₈), 2.33-2.21 (m, 2H, H₁₂), 2.21-2.14 (m, 1H, H₆), 1.92-1.51 (m, 10H, H_{Cy}), 1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H₁₃), 1.19 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_{13'}), 1.12 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H₁₃), 1.10 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_{13'}), 1.08 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₇), 0.97 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₇). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 145.5 (C₁₆), 145.3 (C₁₆), 138.5 (C₃), 132.0 (C₁), 130.1 (N-C_{Arom.}), 124.8 (C₁₄), 124.7 (C₁₅), 123.3 (C₂), 53.7 (C₄), 52.5 (C₅), 45.0 (C₈), 34.4 (C₉), 33.9 (C₉), 31.4 (C₆), 28.7 (C₁₂), 28.6 (C₁₂), 26.1 (C₁₀), 25.9 (C₁₀), 25.6 (C₁₁), 24.4 (C₁₃), 24.3 (C_{13'}), 20.5 (C₇), 18.3 (C_{7'}). EM (FAB, AR): m/z calcd. para C₂₆H₄₁N₂S (M⁺ - Br): 413.2990, encontrado: 413.2970.

I.5.19. Síntesis del bromuro de imidazolio **28**.

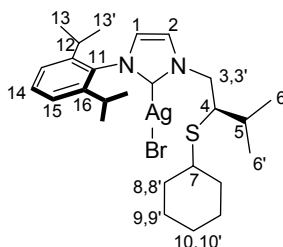
A una disolución del bromuro de alquilo **2** (531 mg, 2 mmol) en tolueno seco (7.5 mL) se añade, bajo atmósfera de Argón, 1-metil-1*H*-imidazol (**25**, 133 μ L, 1.7 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 6 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, 10:1) obteniéndose **28** como un aceite verde claro (410 mg, 71%). $[\alpha]_D^{20} +5.4$ (c 0.7, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 10.36 (s, 1H, H_9), 7.59 (s, 1H, H_{10} ó H_{11}), 7.48 (s, 1H, H_{10} ó H_{11}), 4.68 (dd, 1H, $J = 14.0, 5.0$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 4.10 (dd, 1H, $J = 14.0, 10.0$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 4.09 (s, 3H, H_{12}), 2.93 (dt, 1H, $J = 10.0, 5.0$ Hz, H_2), 2.31-2.27 (m, 1H, H_5), 2.00-1.96 (m, 1H, H_3), 1.86-1.82 (m, 1H, H_{Cy}), 1.66 (sa, 1H, H_{Cy}), 1.63-1.56 (sa, 2H, H_{Cy}), 1.53-1.47 (m, 1H, H_{Cy}), 1.25-1.12 (m, 5H, H_{Cy}), 1.05 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H_4), 0.94 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{4'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 138.2 (C_9), 123.3 (C_{10} ó C_{11}), 122.6 (C_{10} ó C_{11}), 53.6 (C_1), 52.6 (C_2), 45.2 (C_5), 36.8 (C_{12}), 34.0 (C_6), 33.9 (C_6), 31.0 (C_3), 25.9 (C_8), 25.8 (C_7), 25.5 (C_7), 20.4 (C_4), 18.0 ($\text{C}_{4'}$). EM (EI): m/z (intensidad relativa): 267 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 2), 185 ($\text{M}^+ - \text{Br} - \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$, 50), 129 (30), 83 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$ o $\text{C}_6\text{H}_{11}^+$, 50), 69 (100). EM (AR) m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}$: 267.1895, encontrado: 267.1899.

I.5.20. Síntesis del bromuro de imidazolio **29**.

A una disolución del bromuro de alquilo **2** (186 mg, 0.7 mmol) en tolueno seco (2 mL) se añade, bajo atmósfera de Argón, 1-*terc*-butil-1*H*-imidazol (**26**, 54 mg, 0.4 mmol). La mezcla

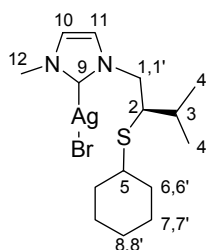
se agita a 80 °C durante 4 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 12:1) obteniéndose **29** como un sólido higroscópico blanco (140 mg, 82%). $[\alpha]_D^{20}$ -9.2 (*c* 0.4, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.64 (s, 1H, H₉), 7.58 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H₁₀ ó H₁₁), 7.42 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H₁₀ ó H₁₁), 4.92 (dd, 1H, *J* = 14.0, 4.5 Hz, H_{1,1'}), 4.04 (dd, 1H, *J* = 14.0, 11.0 Hz, H_{1,1'}), 3.09 (dt, 1H, *J* = 11.0, 4.5 Hz, H₂), 2.20-2.13 (m, 1H, H₅), 2.11-2.08 (m, 2H, H_{Cy} + H₃), 1.90-1.80 (m, 1H, H_{Cy}), 1.70 (s, 9H, H₁₃), 1.68-1.60 (m, 1H, H_{Cy}), 1.54-1.48 (m, 4H, H_{Cy}), 1.16-1.08 (m, 3H, H_{Cy}), 1.05 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₄), 0.93 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{4'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.5 (C₉), 124.0 (C₁₀ ó C₁₁), 118.0 (C₁₀ ó C₁₁), 60.5 (C₁₂), 53.9 (C₁), 53.2 (C₂), 45.3 (C₅), 34.0 (C₆), 33.8 (C₆), 31.3 (C₃), 30.2 (C₁₃), 25.9 (C₈), 25.8 (C₇), 25.5 (C₇), 20.5 (C₄), 17.9 (C_{4'}). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 309 (M⁺ - Br, 10), 185 (M⁺ - Br - C₇H₁₃N₂, 60), 125 (C₇H₁₃N₂⁺, 30), 83 (C₆H₁₁⁺, 35), 69 (C₇H₁₃N₂⁺ - ^tBu, 100). EM (AR) *m/z* calcd. para C₁₈H₃₃N₂S: 309.2364, encontrado: 309.2361.

I.5.21. Síntesis del carbeno de plata **30**.



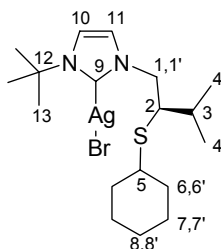
A una disolución del bromuro de imidazolio **27** (180 mg, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag₂O (47 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **30** como una espuma marrón (200 mg, 90%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H₁₄), 7.39 (s, 1H, H₁), 7.23 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₁₅), 6.93 (s, 1H, H₂), 4.50 (dd, 1H, *J* = 14.1, 5.1 Hz, H_{3,3'}), 4.05 (dd, 1H, *J* = 14.1, 9.9 Hz, H_{3,3'}), 2.98-2.92 (m, 1H, H₄), 2.40-2.24 (m, 3H, H₇ + H₁₂), 2.02-1.92 (m, 2H, H₅ + H_{Cy}), 1.81-1.51 (m, 6H, H_{Cy}), 1.31-1.19 (m, 9H, H_{Cy} + H_{13,13'}), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₃), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13'}), 1.06 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₆), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{6'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 146.1 (C₁), 145.7 (C₁₁), 135.0 (C₁₆), 124.6 (C₁₅), 124.5 (C₁₅), 123.1 (C₁₄ + C₂), 55.8 (C₃), 54.1 (C₄), 45.3 (C₇), 34.4 (C₈), 34.2 (C₈), 31.6 (C₅), 28.6 (C₁₂), 28.5 (C₁₂), 26.2 (C₁₀), 26.0 (C₉), 25.9 (C₉), 24.9 (C₁₃), 24.6 (C_{13'}), 20.3 (C₆), 18.8 (C_{6'}).

I.5.22. Síntesis del carbeno de plata 31.



A una disolución del bromuro de imidazolio **28** (63 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag_2O (21 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 1 hora en ausencia de luz. Se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **31** como una espuma amarilla (81 mg, 99%). Se obtienen cristales útiles para su estudio por difracción de rayos X por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en acetona a 0 °C. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (s, 1H, H_{10} ó H_{11}), 6.96 (s, 1H, H_{10} ó H_{11}), 4.28 (dd, 1H, $J = 14.0, 6.0$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 4.00 (dd, 1H, $J = 14.0, 9.0$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.82 (s, 3H, H_{12}), 2.84 (sa, 1H, H_2), 2.19 (sa, 1H, H_5), 1.86-1.84 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Cy}} + \text{H}_3$), 1.66-1.59 (m, 3H, H_{Cy}), 1.49 (sa, 1H, H_{Cy}), 1.21-1.08 (m, 5H, H_{Cy}), 1.01 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H_4), 0.93 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H_4). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.1 (C_9), 122.6 (C_{10} ó C_{11}), 121.4 (C_{10} ó C_{11}), 55.6 (C_1), 53.5 (C_2), 44.9 (C_{12}), 38.9 (C_5), 34.0 (C_6), 30.4 (C_3), 26.5 (C_8), 25.8 (C_7), 25.6 (C_7), 20.4 (C_4), 18.2 (C_4). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 267 ($\text{M}^+ - \text{AgBr}$, 100), 185 ($\text{M}^+ - \text{AgBr} - \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$, 82), 129 (95).

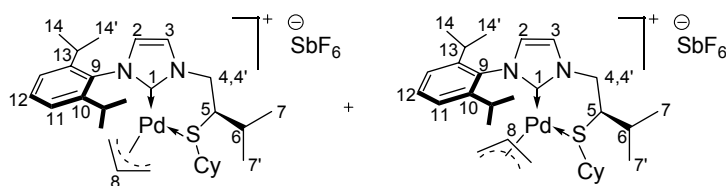
I.5.23. Síntesis del carbeno de plata 32.



A una disolución del bromuro de imidazolio **29** (31 mg, 0.08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag_2O (10 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el

disolvente a presión reducida obteniéndose **32** como un aceite incoloro (39 mg, 99%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H_{10} ó H_{11}), 7.06 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H_{10} ó H_{11}), 4.37 (dd, 1H, $J = 14.0, 5.6$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.96 (dd, 1H, $J = 14.0, 10.0$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 2.90 (ddd, 1H, $J = 10.0, 5.6, 4.0$ Hz, H_2), 2.09-2.03 (m, 1H, H_5), 1.95-1.90 (m, 1H, H_3), 1.86-1.83 (m, 1H, H_{Cy}), 1.68 (s, 9H, H_{13}), 1.65-1.48 (m, 4H, H_{Cy}), 1.23-1.08 (m, 5H, H_{Cy}), 1.04 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H_4), 0.97 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_{4'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 179.0 (C_9), 121.6 (C_{10} ó C_{11}), 117.6 (C_{10} ó C_{11}), 57.9 (C_{12}), 56.9 (C_1), 54.0 (C_2), 45.0 (C_5), 33.9 (C_6), 33.8 (C_6), 31.9 (C_{13}), 31.1 (C_3), 26.1 (C_8), 25.9 (C_7), 25.6 (C_7), 20.4 (C_4), 18.3 ($\text{C}_{4'}$).

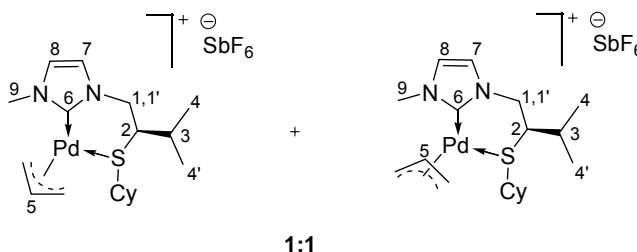
I.5.24. Síntesis del complejo de Pd(II) **33**.



A una disolución del carbeno de plata **30** (170 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$ (142 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 3 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se lava con hexano obteniéndose **33** como un sólido marrón (222 mg, 88%). P.f.: 108-110 °C (con descomposición). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +121.4$ (c 0.2, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{12}), 7.45 (d, 0.4H, $J = 2.0$ Hz, H_2), 7.44 (d, 0.6H, $J = 2.0$ Hz, H_2), 7.27 (d, 2H, 8.0 Hz, H_{11}), 7.03 (d, 0.6H, $J = 2.0$ Hz, H_3), 7.02 (d, 0.4H, $J = 2.0$ Hz, H_3), 5.12-5.02 (m, 1H, H_8), 4.51 (dd, 0.6H, $J = 15.0, 2.5$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 4.42 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H_{Alilo}), 4.27 (dd, 0.4H, $J = 15.0, 8.0$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 4.23 (dd, 0.6H, $J = 8.0, 2.5$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 4.15 (dd, 0.4H, $J = 8.0, 2.5$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 3.11-3.05 (m, 1.4H, $\text{H}_5 + \text{H}_{\text{Alilo}}$), 2.99-2.92 (m, 1.6H, H_{Alilo}), 2.87-2.83 (m, 1H, H_{Alilo}), 2.65-2.57 (m, 1H, H_{13}), 2.53-2.46 (m, 1H, H_{13}), 2.32-2.23 (m, 0.6H, H_6), 2.21-2.15 (m, 0.4H, H_6), 2.14-1.52 (m, 5H, H_{Cy}), 1.50-1.20 (m, 6H, H_{Cy}), 1.17-1.08 (m, 12H, $\text{H}_{14,14'}$), 1.07-1.04 (m, 2.4H, $\text{H}_{7,7'}$), 1.03-1.01 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{7,7'}$), 0.89-0.78 (m, 1.6H, $\text{H}_{7,7'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C_1), 173.8 (C_1), 146.2 (C_9), 145.8 (C_9), 145.7 (C_{Arom}), 145.4 (C_{Arom}), 136.1 (C_2), 136.0 (C_2), 130.7, 128.7, 125.8, 124.2, 124.0, 123.9 (C_{Arom}), 119.1 (C_3), 118.7 (C_3), 70.4 (C_8), 68.6 (C_8), 60.9 (C_4), 59.2 (C_4), 54.1 (C_{Alilo}), 54.0 (C_{Alilo}), 52.8 (C_{Alilo}), 52.3 (C_{Alilo}), 49.0 (C_5), 48.6 (C_5), 35.1, 34.8, 34.7, 34.1, 33.4, 33.3, 31.4, 28.4, 28.3, 26.6, 26.5, 26.5, 25.6, 25.5, 25.2, 25.0, 24.9, 23.5, 23.2, 22.9, 22.8, 20.0, 19.8, 19.6, 19.4 (C_{Alif}). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 559 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6$, 44), 557 (32), 329 (63),

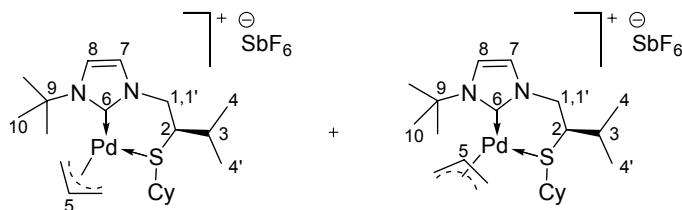
185 ($C_{11}H_{21}S^+$, 35), 129 (100). EM (AR) m/z calcd. para $C_{29}H_{45}N_2PdS$: 559.2338, encontrado: 559.2349.

I.5.25. Síntesis del complejo de Pd(II) **34**.



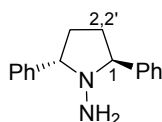
A una disolución del carbeno de plata **31** (14 mg, 0.03 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[Pd(\eta^3-C_3H_5)COD]SbF_6$ (15 mg, 0.03 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se lava con hexano obteniéndose **34** como un sólido blanco (17 mg, 87%). P.f.: 120-122 °C. $[\alpha]_D^{20} +67.6$ (c 0.9, CH_3COCH_3). 1H -RMN (500 MHz, CD_3COCD_3): 7.59 (sa, 0.5H, H_7 ó H_8), 7.55 (sa, 0.5H, H_7 ó H_8), 7.46 (sa, 1H, H_7 ó H_8), 5.87-5.74 (m, 0.5H, H_5), 5.7-5.65 (m, 0.5H, H_5), 4.63-4.59 (m, 2H, H_{Alilo}), 4.53-4.5 (m, 1H, $H_{1,1'}$), 4.45-4.40 (m, 0.5H, $H_{1,1'}$), 4.06-4.01 (m, 0.5H, $H_{1,1'}$), 3.97 (s, 1.5H, H_9), 3.91 (s, 1.5H, H_9), 3.45 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, H_{Alilo}), 3.38 (d, 0.5H, $J = 14.0$ Hz, H_{Alilo}), 3.19-3.16 (m, 1H, H_2), 3.13-3.09 (m, 0.5H, H_{Alilo}), 2.20-2.11 (m, 2H, H_{Alif}), 1.93-1.70 (m, 3H, H_{Alif}), 1.62-1.42 (m, 3H, H_{Alif}), 1.41-1.23 (m, 4H, H_{Alif}), 1.19 (d, 1.5H, $J = 5.0$ Hz, H_4), 1.17 (d, 1.5H, $J = 6.5$ Hz, H_4), 1.13 (d, 1.5H, $J = 7.0$ Hz, H_4), 1.11 (d, 1.5H, $J = 7.0$ Hz, H_4). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 174.7 (C_6), 174.3 (C_6), 124.2 (C_7 ó C_8), 123.7 (C_7 ó C_8), 123.5 (C_7 ó C_8), 123.3 (C_7 ó C_8), 71.2 (C_5), 70.9 (C_5), 59.5 (C_{Alilo}), 59.0 (C_{Alilo}), 54.6 (C_1), 53.8 (C_1), 52.8 (C_{Alilo}), 52.3 (C_{Alilo}), 51.8 (C_9), 51.5 (C_9), 38.7, 38.6, 35.9, 35.4, 34.8, 34.7, 33.5, 33.3, 32.3, 32.0, 26.9, 26.9, 26.8, 26.5, 26.3, 25.7 (C_{Alif}), 20.1 (C_4), 19.8 (C_4), 19.6 (C_4), 19.2 (C_4). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 415 ($M^+ - SbF_6$, 85), 413 ($M^+ - SbF_6$, 100). EM (AR) m/z calcd. para $C_{18}H_{31}N_2PdS$: 413.1243, encontrado: 413.1249.

I.5.26. Síntesis del complejo de Pd(II) **35**.



A una disolución del carbeno de plata **32** (20 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$ (20 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 1 hora en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite marrón oscuro resultante se lava con pentano obteniéndose **35** como un sólido marrón (25 mg, 81%). Se obtienen cristales útiles para su estudio por difracción de rayos X por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en acetona a 0 °C. P.f.: 124-126 °C. $[\alpha]_D^{20} +6.2$ (c 0.3, CH_3COCH_3). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 7.60 (sa, 1H, H_7 ó H_8), 7.52 (sa, 1H, H_7 ó H_8), 5.80-5.61 (m, 1H, H_5), 4.66 (d, 0.5H, $J = 14.0$ Hz, H_{Alilo}), 4.55 (d, 0.5H, $J = 14.0$ Hz, H_{Alilo}), 4.48-4.43 (m, 2H, $\text{H}_1 + \text{H}_{\text{Alilo}}$), 4.07 (sa, 0.5H, $\text{H}_{1'}$), 3.56 (d, 0.5H, $J = 13.0$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 3.36 (d, 0.5H, $J = 13.0$ Hz, H_{Alilo}), 3.25 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H_{Alilo}), 3.20-3.06 (m, 1.5H, $\text{H}_{\text{Alilo}} + \text{H}_{\text{Alif}}$), 2.76 (sa, 2H, H_{Alif}), 2.20-2.06 (m, 2H, H_{Alif}), 1.77 (sa, 6H, $\text{H}_{10} + \text{H}_{\text{Alif}}$), 1.70 (sa, 6H, $\text{H}_{10} + \text{H}_{\text{Alif}}$), 1.37-0.95 (m, 11H, $\text{H}_{\text{Alif}} + \text{H}_4 + \text{H}_4$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3COCD_3): δ 166.1, 165.9, 122.9, 122.4, 121.3, 120.8, 120.2, 119.4, 71.7, 69.0, 65.3, 63.2, 59.3, 55.6, 55.4, 53.4, 52.6, 50.7, 34.7, 33.2, 32.2, 31.9, 31.7, 31.6, 26.4, 26.1, 25.9, 20.3, 18.9, 18.7. EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 457 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6$, 80), 455 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6$, 100), 454 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6$, 75), 309 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6 - \text{Pd} - \text{Alilo}$, 15). EM (AR) m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{PdS}$: 455.1712, encontrado: 455.1731.

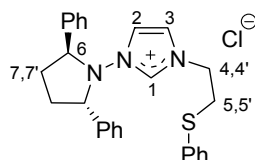
I.5.27. (2*S*,5*S*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina (**36**).



A una disolución de MsCl (8 mL, 106 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 mL) a -20 °C se añade lentamente otra disolución pre-enfriada de (1*R*,4*R*)-1,4-difenilbutan-1,4-diol (10 g, 41.2 mmol) y Et_3N (17.4 mL, 124 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 mL). La mezcla se agita a esa

temperatura durante 90 minutos, transcurridos los cuales se diluye con CH_2Cl_2 destilado y se lava con disolución saturada de NH_4Cl , con una mezcla (H_2O - NaCl sat.- NaHCO_3 sat., 1:2:1) y finalmente con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica lavada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra¹¹⁶ hasta unos 10 mL. Se añade $^i\text{PrOH}$ (40 mL) e hidracina monohidrato (41.2 g, 840 mmol) y se deja reaccionar durante 7 días con agitación vigorosa a 4 °C. Pasado este tiempo, la disolución transparente se diluye con Et_2O (150 mL) y se lava con NaHCO_3 sat. (2 x 50 mL) y NaCl sat. (1 x 50 mL).¹¹⁷ Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **36** como un aceite amarillo muy viscoso (8.9 g, 91%). $[\alpha]_D^{20} +122.5$ (*c* 0.4, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.27 (m, 10H, Ph), 4.10 (dd, 2H, *J* = 5.7, 4.2 Hz, H_1), 2.52-2.44 (m, 2H, $\text{H}_{2,2'}$), 2.07-2.02 (m, 2H, $\text{H}_{2,2'}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 141.6 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 69.6 (C_1), 30.8 (C_2). Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 80.63; H, 7.61; N, 11.75. Encontrado: C, 80.78; H, 7.59; N, 11.63.

I.5.28. Síntesis del cloruro de imidazolio 41.



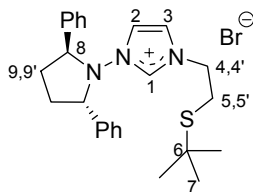
A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-(2,5-difenilpirrolidin)-1*H*-imidazol (**38**, 344 mg, 1.2 mmol) en tolueno seco (2 mL) se añade 1-(2-cloroetil)benceno (**39**, 0.4 mL, 2.4 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 7 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 - MeOH , 20:1) obteniéndose **41** como un sólido marrón higroscópico (322 mg, 58%). $[\alpha]_D^{20} -115$ (*c* 0.9, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10.43 (s, 1H, H_1), 7.40-7.11 (m, 15H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 6.92 (sa, 1H, H_2), 6.58 (sa, 1H, H_3), 4.96 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H_6), 4.44-4.36 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 4.13-4.04 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 3.33-3.25 (m, 1H, $\text{H}_{5,5'}$), 3.10-2.90 (m, 1H, $\text{H}_{5,5'}$), 2.68-2.57 (m, 2H, $\text{H}_{7,7'}$), 2.35-2.23 (m, 2H, $\text{H}_{7,7'}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 138.3 (C_1), 137.8, 133.7, 130.1, 129.7, 129.4, 129.1, 128.5, 127.4 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 121.0 (C_2), 120.6 (C_3), 68.2 (C_6), 48.7 (C_4), 34.7 (C_5), 31.0 (C_7). EM (FAB): *m/z* (intensidad

¹¹⁶ Es importante que el bismesilado no se seque porque descompone transformándose en un aceite de color rojo sangre.

¹¹⁷ Es importante volver a extraer cada una de las fases acuosas con Et_2O antes de desecharlas.

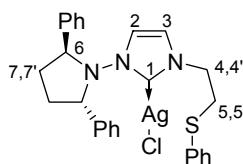
relativa): 427 ($M^+ - Cl + 1$, 35), 426 ($M^+ - Cl$, 100), 222 ($C_6H_{16}N^+$, 15), 137 (40). EM (AR) m/z calcd. para $C_{27}H_{28}N_3S$: 426.2004, encontrado: 426.2003.

I.5.29. Síntesis del bromuro de imidazolio 42.



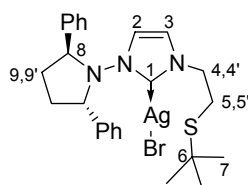
A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-(2,5-difenilpirrolidin)-1*H*-imidazol (**38**, 80 mg, 0.3 mmol) en tolueno seco (1 mL) se añade 2-bromoetil *tert*-butil tioéter (**40**, 110 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 2 días y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, 30:1) obteniéndose **42** como un sirupo (106 mg, 80%). $[\alpha]_D^{20}$ -106.7 (c 0.8, $CHCl_3$). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.26 (s, 1H, H_1), 7.40 (d, 4H, $J = 1.5$ Hz, $H_{Arom.}$), 7.30 (t, 4H, $J = 1.5$ Hz, $H_{Arom.}$), 7.20 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz, $H_{Arom.}$), 7.04 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H_2), 6.56 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H_3), 4.97 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_8), 4.45 (ddd, 1H, $J = 13.5, 7.0, 5.0$ Hz, $H_{4,4'}$), 4.15 (ddd, 1H, $J = 13.5, 7.0, 5.0$ Hz, $H_{4,4'}$), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.0, 7.0, 5.0$ Hz, $H_{5,5'}$), 2.68-2.60 (m, 3H, $H_{5,5'} + H_{9,9'}$), 2.33-2.30 (m, 2H, $H_{9,9'}$), 1.12 (s, 9H, H_7). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 137.8 (C_1), 137.6 ($C_{Arom.}$), 129.2 ($C_{Arom.}$), 128.8 ($C_{Arom.}$), 128.2 ($C_{Arom.}$), 120.5 (C_2), 120.3 (C_3), 67.9 (C_8), 53.4 (C_6), 50.4 (C_4), 43.3 (C_5), 30.9 (C_7), 30.8 (C_9). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 407 ($M^+ + 1 - Br$, 30), 406 ($M^+ - Br$, 100), 222 ($C_6H_{16}N^+$, 15), 217 (20). EM (AR) m/z calcd. para $C_{25}H_{32}N_3S$: 406.2317, encontrado: 406.2297.

I.5.30. Síntesis del carbeno de plata 43.

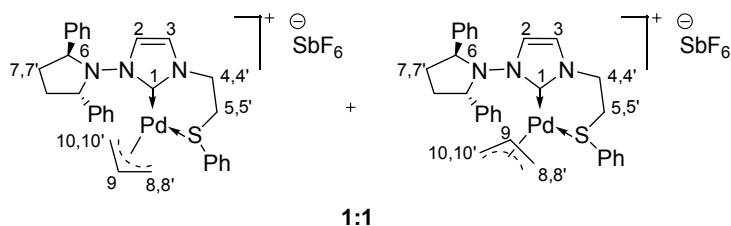


A una disolución del cloruro de imidazolio **41** (322 mg, 0.7 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag_2O (81 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **43** como una espuma blanca (355 mg, 90%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.20 (m, 15H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 6.50 (sa, 1H, H_2), 6.30 (sa, 1H, H_3), 4.90 (sa, 2H, H_6), 3.93 (t, 2H, $J = 13.5$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 3.12-3.04 (m, 1H, $\text{H}_{5,5'}$), 3.00-2.90 (m, 1H, $\text{H}_{5,5'}$), 2.70-2.60 (m, 2H, $\text{H}_{7,7'}$), 2.40-2.20 (m, 2H, $\text{H}_{7,7'}$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.8, 133.8, 130.0, 129.5, 129.1, 128.3, 128.2, 127.1 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 119.8 (C_2), 119.1 (C_3), 67.1 (C_6), 50.9 (C_4), 35.3 (C_5), 30.1 (C_7).

I.5.31. Síntesis del carbeno de plata **44**.

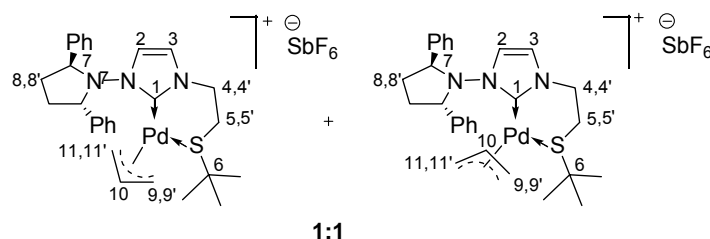


A una disolución del bromuro de imidazolio **42** (48 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag_2O (12 mg, 0.05 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **44** como una espuma amarilla (53 mg, 90%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.20 (m, 10H, Ph), 6.53 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_2), 6.30 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_3), 4.88 (sa, 2H, H_8), 3.92 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 2.66-2.58 (m, 4H, $\text{H}_{5,5'} + \text{H}_{9,9'}$), 2.30-2.27 (m, 2H, $\text{H}_{9,9'}$), 1.20 (s, 9H, H_7). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 162.5 (C_1), 138.9 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 119.6 (C_2), 119.1 (C_3), 67.1 (C_8), 54.1 (C_6), 52.7 (C_4), 43.1 (C_5), 30.9 (C_7), 30.2 (C_9).

I.5.32. Síntesis del complejo de Pd(II) **45**.

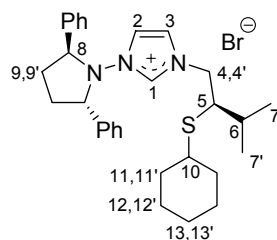
A una disolución del carbeno de plata **43** (350 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$ (307 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 15 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se lava con hexano, se disuelve en acetona y se filtra a través de un filtro de HPLC (45 μm) obteniéndose **45** como un sólido marrón (350 mg, 70%). Se obtienen cristales útiles para su estudio por difracción de rayos X por difusión lenta de hexano en una disolución del complejo en acetona a temperatura ambiente. P.f.: 140-142 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -98.3 (*c* 1.0, CH_3COCH_3). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 7.75 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.50-7.30 (m, 13H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 6.99 (d, 0.5H, $J = 1.5$ Hz, H_2), 6.92 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, $\text{H}_2 + \text{H}_3$), 6.54 (d, 0.5 H, $J = 1.5$ Hz, H_3), 5.90-5.84 (m, 0.5H, H_9), 5.77-5.69 (m, 0.5H, H_9), 5.09 (d, 0.5H, $J = 7.0$ Hz, Alilo), 4.97 (sa, 1H, H_6), 4.85 (sa, 1H, H_6), 4.73 (d, 0.5H, $J = 7.0$ Hz, Alilo), 4.31 (dt, 1H, $J = 14.0, 5.0$ Hz, $\text{H}_{4,4'}$), 4.16-4.09 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 4.07 (d, 0.5H, $J = 8.0$ Hz, Alilo), 4.03 (dd, 0.5H, $J = 7.5, 2.0$ Hz, Alilo), 3.79 (d, 0.5H, $J = 12.5$ Hz, Alilo), 3.65 (d, 0.5 H, $J = 13.0$ Hz, Alilo), 3.51 (d, 0.5H, $J = 13.5$ Hz, Alilo), 3.32 (d, 0.5H, $J = 13.5$ Hz, Alilo), 3.07 (dd, 1H, $J = 13.5, 6.0$ Hz, $\text{H}_{5,5'}$), 2.90 (dd, 1H, $J = 13.5, 7.0$ Hz, $\text{H}_{5,5'}$), 2.79-2.68 (m, 2H, $\text{H}_{7,7'}$), 2.50-2.30 (m, 2H, $\text{H}_{7,7'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3COCD_3): δ 173.7 (C_1), 172.7 (C_1), 140.6, 140.6, 140.1, 139.6, 134.5, 134.3, 134.0, 133.9, 131.4, 130.9, 130.9, 130.1, 129.5, 129.4, 128.9, 122.1, 121.7 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 120.7 (C_2), 120.6 (C_2), 120.1 (C_3), 119.6 (C_3), 72.9 (C_{Alilo}), 72.5 (C_{Alilo}), 71.1 (C_{Alilo}), 69.5 (C_{Alilo}), 66.9 (C_{Alilo}), 66.3 (C_{Alilo}), 62.8 (C_6), 62.7 (C_6), 50.8 (C_4), 50.7 (C_4), 38.8 (C_5), 38.5 (C_5), 32.9 (C_7), 31.9 (C_7). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 530 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6 - \text{Alilo}$, 20), 426 (100), 222 ($\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}^+$, 45), 137 (80). EM (AR) m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{SPd}$: 530.0882, encontrado: 530.0916.

I.5.33. Síntesis del complejo de Pd(II) 46.



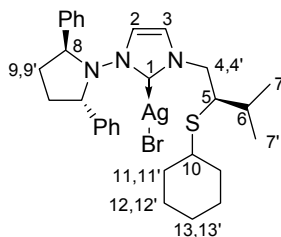
A una disolución del carbeno de plata **44** (42 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{COD}]\text{SbF}_6$ (34 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 90 minutos en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se lava con pentano obteniéndose **46** como un sólido marrón (55 mg, 99%). $[\alpha]_D^{20}$ -80.8 (c 0.8, CH_3COCH_3). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3COCD_3 , -10 °C): δ 7.48 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.40-7.15 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 6.98-6.97 (m, 1H, H_2), 6.76 (s, 0.5H, H_3), 6.61 (s, 0.5H, H_3), 5.90-5.70 (m, 1H, H_{10}), 5.50 (sa, 2H, H_7), 5.10 (d, 0.5H, $J = 6.5$ Hz, H_{Alilo}), 5.00-4.82 (m, 1H, H_{Alilo}), 4.64 (d, 0.5H, $J = 7.5$ Hz, H_{Alilo}), 4.32-4.28 (m, 0.5H, $\text{H}_{4,4'}$), 4.20 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 4.02-3.97 (m, 0.5H, $\text{H}_{4,4'}$), 3.63 (t, 1H, $J = 14.0$ Hz, H_{Alilo}), 3.48 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H_{Alilo}), 3.05-2.95 (m, 1H, $\text{H}_{5,5'}$), 2.90-2.70 (m, 5H, $\text{H}_{8,8'} + \text{H}_{5,5'}$), 1.18 (s, 4.5H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (s, 4.5H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3COCD_3): δ 174.1 (C_1), 173.9 (C_1), 141.3, 129.9, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 121.2, 121.1 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 120.1 (C_2), 120.1 (C_2), 120.0 (C_3), 119.9 (C_3), 72.2 (C_{Alilo}), 72.0 (C_{Alilo}), 71.1 (C_{Alilo}), 70.3 (C_{Alilo}), 65.9 (C_{Alilo}), 61.5 (C_7), 61.4 (C_7), 51.1 (C_6), 50.9 (C_6), 50.8 (C_4), 33.5 (C_5), 33.3 (C_5), 29.7 (C_8), 29.5 (C_8), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). EM (FAB): m/z (intensidad relativa): 554 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6 + 2$, 85), 552 ($\text{M}^+ - \text{SbF}_6$, 100), 222 ($\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}^+$, 25), 154 (60). EM (AR) m/z calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{SPd}$: 552.1665, encontrado: 552.1678.

I.5.34. Síntesis del bromuro de imidazolio 47.



A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-(2,5-difenilpirrolidin)-1*H*-imidazol (**38**, 346 mg, 1.2 mmol) en tolueno seco (1 mL) se añade una disolución del bromuro de alquilo **2** (700 mg, 2.4 mmol) en tolueno seco (1 mL). La mezcla se agita a 80 °C durante 24 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 30:1→10:1) obteniéndose **47** como un sólido marrón (647 mg, 96%). [α]_D²⁰ -91 (*c* 0.6, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (s, 1H, H₁), 7.60-7.20 (m, 10H, Ph), 7.14 (s, 1H, H₂), 6.47 (s, 1H, H₃), 5.00 (t, 2H, H₈), 4.73 (dd, 1H, *J* = 13.9, 5.1 Hz, H_{4,4'}), 3.78 (dd, 1H, *J* = 13.9, 9.3 Hz, H_{4,4'}), 2.70-2.60 (m, 3H, H_{9,9'} + H₅), 2.32-2.27 (m, 2H, H_{9,9'}), 2.11-2.08 (m, 1H, H₁₀), 1.77-1.58 (m, 3H, H₆ + H_{11,11'}), 1.52-1.37 (m, 2H, H_{11,11'}), 1.29-0.89 (m, 6H, H_{12,12'} + H_{13,13'}), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{7,7'}), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{7,7'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.3 (C₁), 137.8 (C_{Arom.}), 129.1 (C_{Arom.}), 128.8 (C_{Arom.}), 128.2 (C_{Arom.}), 120.8 (C₂), 119.5 (C₃), 67.8 (C₈), 53.5 (C₄), 52.4 (C₅), 44.8 (C₁₀), 33.8 (C₁₁), 33.7 (C₁₁), 30.9 (C₉), 30.5 (C₆), 25.6 (C₁₂), 25.5 (C₁₂), 25.3 (C₁₃), 20.3 (C_{7,7'}), 17.8 (C_{7,7'}). EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 475 (M⁺ + 1 - Br, 35), 474 (M⁺ - Br, 100), 222 (C₆H₁₆N⁺, 5), 185 (C₁₁H₂₁S⁺, 25), 129 (60). EM (AR) *m/z* calcd. para C₃₀H₄₀N₃S: 474.2943, encontrado: 474.2944.

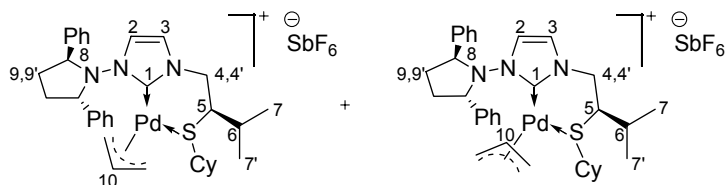
I.5.35. Síntesis del carbeno de plata **48**.



A una disolución del bromuro de imidazolío **47** (111 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade Ag₂O (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 2 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **48** como una espuma amarilla (134 mg, 99%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.00 (m, 10H, Ph), 6.57 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₂), 6.21 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H₃), 4.90-4.80 (m, 2H, H₈), 3.97 (dd, 1H, *J* = 14.1, 7.8 Hz, H_{4,4'}), 3.76 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.5 Hz, H_{4,4'}), 2.71-2.55 (m, 4H, H_{Alif.}), 2.30-2.15 (m, 4H, H_{Alif.}), 1.80-1.05 (m, 9H, H_{Alif.}), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{7,7'}), 0.79 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{7,7'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 138.0 (C_{Arom.}), 131.2 (C_{Arom.}), 127.8 (C_{Arom.}), 127.3 (C_{Arom.}), 118.7 (C₂), 117.6 (C₃), 76.3 (C₈),

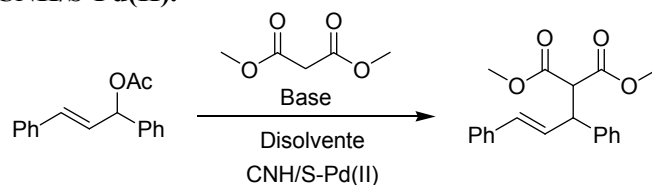
66.2 (C₄), 65.5 (C₅), 54.8 (C₁₀), 51.9 (C₁₁), 43.5 (C₁₁), 32.9 (C₉), 29.4 (C₆), 28.1 (C₁₂), 24.6 (C₁₂), 24.4 (C₁₃), 19.4 (C₇), 16.5 (C₇).

I.5.36. Síntesis del complejo de Pd(II) 49.



A una disolución del carbeno de plata **48** (120 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) y bajo atmósfera de Argón se añade [Pd(η³-C₃H₅)COD]SbF₆ (99 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 4 horas en ausencia de luz. Tras este tiempo, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El precipitado resultante se lava con pentano obteniéndose **49** como un sólido marrón (139 mg, 90%). P.f.: 80-82 °C (con descomposición). [α]_D²⁰ -9.4 (c 0.18, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 7.70-7.20 (m, 10H, Ph), 7.03 (s, 1H, H₂), 6.35 (d, 0.3H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 6.18 (d, 0.7H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 5.90-5.80 (m, 0.3H, H₁₀), 5.74-5.64 (m, 0.7H, H₁₀), 5.00-4.90 (m, 1H, H₈), 4.86 (d, 0.3H, *J* = 7.0 Hz, H_{4,4'}), 4.80 (d, 0.7H, *J* = 7.0 Hz, H_{4,4'}), 4.75-4.68 (m, 1H, H₈), 4.52 (dd, 0.7H, *J* = 8.0, 2.5 Hz, H_{4,4'}), 4.47 (dd, 0.3H, *J* = 8.0, 2.5 Hz, H_{4,4'}), 4.37 (dd, 0.7H, *J* = 15.0, 4.0 Hz, Alilo), 4.28-4.20 (m, 0.6H, Alilo), 4.05 (dd, 0.7H, *J* = 15.0, 2.0 Hz, Alilo), 3.69 (d, 0.7H, *J* = 13.0 Hz, Alilo), 3.51 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, Alilo), 3.30 (d, 0.3H, *J* = 13.0 Hz, Alilo), 3.10-2.10 (m, 7H, H₅ + H₆ + H_{9,9'} + S-CH_{Cy}), 1.90-0.90 (m, 10H, H_{Cy}), 0.81 (d, 0.9H, *J* = 6.5 Hz, H_{7,7'}), 0.79 (d, 2.1H, *J* = 6.5 Hz, H_{7,7'}), 0.65 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H_{7,7'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 175.0 (C₁), 174.9 (C₁), 140.4, 139.1, 137.1, 132.7, 132.6, 130.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 122.8, 122.5, 122.2, 120.5, 120.3, 120.2, 71.1, 69.7, 69.1, 68.5, 68.4, 67.4, 62.3, 60.3, 55.9, 55.4, 54.1, 53.3, 52.9, 51.6, 48.6, 45.0, 35.3, 34.9, 34.5, 34.4, 34.1, 33.8, 32.9, 32.3, 27.4, 27.2, 26.5, 26.4, 26.1, 25.6, 21.3, 20.6, 20.4, 19.8. EM (FAB): *m/z* (intensidad relativa): 620 (M⁺ - SbF₆, 5), 474 (M⁺ + 1 - SbF₆ - Pd - Alilo, 50), 222 (C₆H₁₆N⁺, 45), 185 (C₁₁H₂₁S⁺), 129 (100). EM (AR) *m/z* calcd. para C₃₃H₄₄N₃SPd: 620.2291, encontrado: 620.2317.

I.5.37. Procedimiento general para la reacción de sustitución alílica catalizada por los nuevos complejos CNH/S-Pd(II).



A) NaH/THF(o CH₃CN):

A una suspensión agitada de NaH (10 mg, 0.6 mmol) en THF o CH₃CN seco (1 mL), se añade, bajo Argón, malonato de dimetilo (69 μ L, 0.6 mmol). Se agita durante 5 minutos y se transfiere *via canula* a un tubo Schlenk cargado con una disolución de acetato de difenilpropenilo (50 mg, 38 μ L, 0.2 mmol) y complejo CNH/S-Pd(II)¹¹⁸ (0.01 mmol) en THF o CH₃CN (1 mL). Cuando la reacción termina (ccf), se adiciona H₂O (3 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 15:1). La relación enantiomérica se determina mediante HPLC [AD, Hexano-ⁱPrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, t_r (R) = 12.6 min, t_r (S) = 17.2 min.]

B) BSA/CH₂Cl₂(o CH₃CN):

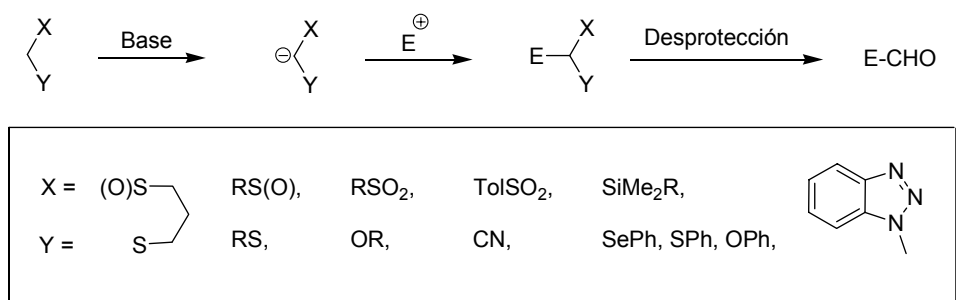
A una disolución agitada de CNH/S-Pd(II) (0.01 mmol) en CH₂Cl₂ o CH₃CN seco (2 mL), se añade, bajo Argón, acetato de difenilpropenilo (50 mg, 38 μ L, 0.2 mmol). La reacción se agita durante 15 min. y se adicionan malonato de dimetilo (69 μ L, 0.6 mmol), BSA (150 μ L, 0.6 mmol) y AcOK (cat.). Cuando la reacción termina (ccf), se diluye con Et₂O y se lava con NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat. y NaCl sat. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 15:1). La relación enantiomérica se determina mediante HPLC [AD, Hexano-ⁱPrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, t_r (R) = 12.6 min, t_r (S) = 17.2 min.]

¹¹⁸ En las reacciones para el estudio del efecto haluro, se adiciona 10 mol % de sal amónica **R₄X**.

II. Formilación/cianación catalítica enantioselectiva de equivalentes de enoato.

II.1. Introducción y Objetivos.

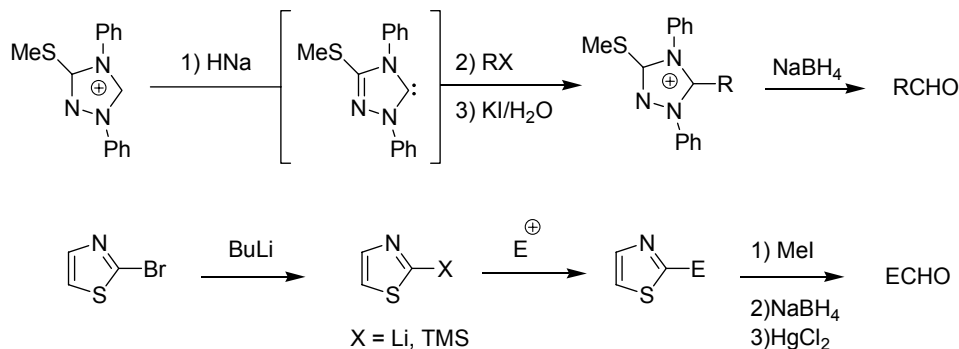
La adición de nucleófilos carbonados a dobles enlaces activados es una de las herramientas más potentes en síntesis orgánica. En particular, la adición de equivalentes sintéticos del anión formilo (CHO) presenta una gran utilidad y versatilidad. Aunque esta especie es conocida, su inestabilidad hace impracticable su uso directo en síntesis. De ahí que se hayan desarrollado diversas metodologías basadas en el concepto de *'umpolung'* o inversión de la polaridad, que consiste en el uso de diferentes equivalentes sintéticos que, mostrando la reactividad opuesta a la que marca la polaridad natural del enlace $\text{C}=\text{O}$ (carbono electrofílico), sean capaces de regenerar la función carbonílica enmascarada en una etapa posterior.¹¹⁹ La mayoría de las estrategias de formilación nucleofílica desarrolladas se basan en la construcción de estructuras de fórmula general $\text{X-CH}_2\text{-Y}$ (siendo X e Y grupos con capacidad para estabilizar una carga negativa contigua), que posteriormente son tratadas con bases fuertes (generalmente BuLi o LDA) para generar carbaniones estabilizados capaces de reaccionar con sustratos electrofílicos (*Esquema 34*).



Esquema 34

Existe un segundo grupo de reactivos que introducen una función monocarbonada en un estado de oxidación superior, y que, por tanto, genera productos formilados tras una etapa adicional de reducción (*Esquema 35*).

¹¹⁹ a) Ager, D. J. *Umpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*; Hase, T.A., Ed.; Wiley: New York, **1987**. b) Dondoni, A. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, Jai Press LTD, Ed.; London, **1993**. c) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239. d) Enders, D. Balenseifer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534. e) Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1326.



Esquema 35

A pesar de la amplia gama de posibilidades disponibles para invertir la reactividad natural del enlace C=O (*umpolung*) los métodos desarrollados para la formilación nucleofílica ofrecen soluciones satisfactorias en un número reducido de casos y se encuentran, en general, sujetos a varias limitaciones:

a) la necesidad de trabajar en medios fuertemente básicos (BuLi, LDA, HNa), indispensables para generar el propio reactivo, lo que trae como consecuencia la incompatibilidad o falta de selectividad del reactivo frente a diversos grupos funcionales presentes en la molécula;

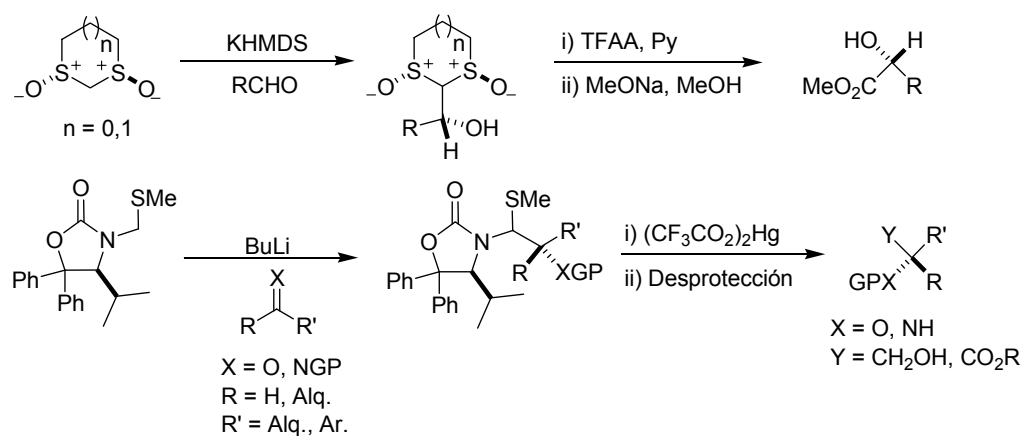
b) la dificultad para la liberación de la función carbonílica que, en muchos casos, requiere procedimientos drásticos como ácidos minerales y/o metales pesados, que presentan también problemas de compatibilidad con numerosos grupos funcionales y cuyo empleo debe restringirse al máximo en la química moderna por consideraciones medioambientales;

c) la falta de generalidad respecto al tipo de sustratos posibles; y

d) la carencia de reactivos o metodologías que permitan la introducción eficaz del grupo formilo de forma enantioselectiva. Conviene mencionar entre las distintas versiones diastereoselectivas descritas¹²⁰ el empleo del *trans*-1,3-ditiolano-1,3-dióxido y el derivado de ditiano análogo desarrollados por Aggarwal y col., cuyo uso se encuentra restringido a la

¹²⁰ Hemitioacetales: a) Lynch, J. E.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2943. b) Kaulen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 462. 1,3-Dioxolanos: Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Delogu, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2063. 1,3-Oxazolidinas: Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2863.

adición asimétrica a aldehídos¹²¹ y la (*S*)-4-isopropil-3-[(metiltio)metil]-5,5-difeniloxazolidin-2-ona descrita por Seebach y col.,¹²² que ha permitido realizar adiciones de tipo aldólica y Michael (*Esquema 36*).



Esquema 36

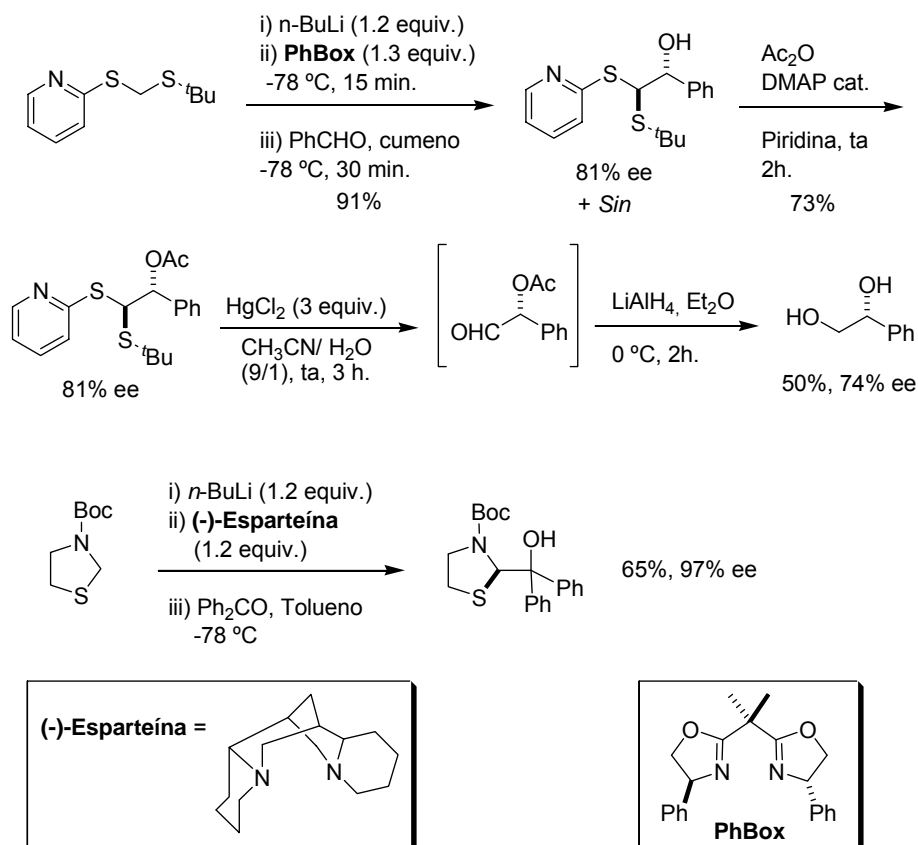
Muy recientemente, Toru y col. han desarrollado una versión enantioselectiva empleando como equivalentes sintéticos de anión formilo carbaniones de litio generados a partir de ditiacetals¹²³ o tiazolidinas¹²⁴ en presencia de un exceso de aditivo quiral como PhBox o (-)-Espaceína, respectivamente (*Esquema 37*).

¹²¹ a) Aggarwal, V. K.; Schade, S.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1139; b) Aggarwal, V. K.; Franklin, R.; Maddock, J.; Evans, G. R.; Thomas, A.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Rice, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2174.

¹²² a) Gaul, C.; Seebach, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501. b) Gaul, C.; Schärer, K.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059. c) Gaul, C.; Arvidsson, P. I.; Bauer, W.; Gawley, R. E.; Seebach, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4117. d) Gaul, C.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 772. e) Gawley, R. E.; Campagna, S. A.; Santiago, M.; Ren, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 29.

¹²³ Nakamura, S.; Ito, Y.; Wang, L.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1581.

¹²⁴ Wang, L.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2168; Wang, L.; Nakamura, S.; Ito, Y.; Toru, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3059.



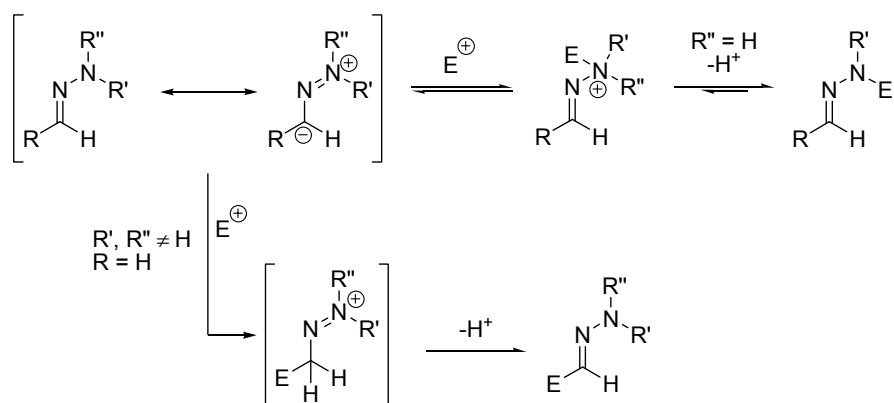
Esquema 37

En las estrategias mencionadas, los reactivos formilantes deben ser más bien considerados como “equivalentes formales” del anión formilo debido a que las dificultades en la etapa de desprotección impiden la liberación directa de la función carbonílica, obteniéndose en su lugar ésteres o alcoholes.

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se planteó hace algunos años el estudio de las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído como alternativa a los procedimientos previamente descritos.¹²⁵

¹²⁵ a) Artículo de revisión: Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228. b) Capítulo de libro: Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, **2005**, Kerala, India, 165.

En lo que se refiere al comportamiento nucleofílico, las hidrazonas pueden reaccionar con electrófilos tanto en el nitrógeno amínico como en el carbono azometínico, siendo normalmente el centro nitrogenado el que presenta mayor nucleofilia (*Esquema 38*).



Esquema 38

Sin embargo, en el caso particular de los sustratos *N,N*-disustituídos ($R', R'' \neq H$), la pérdida de H^+ representada en el segundo paso del esquema no es posible y debe establecerse un equilibrio entre la sal de hidrazonio y la hidrazona de partida, de forma similar al que se propone para las enaminas. En esta situación, la reacción en el carbono azometínico puede de hecho competir en un proceso muy similar al descrito para las enaminas, que evoluciona al producto final gracias al carácter fundamentalmente irreversible de la formación del enlace C-C. Esta reactividad fue puesta inicialmente de manifiesto en los trabajos pioneros de Brehme y col., que estudiaron las reacciones de *N,N*-dialquilhidrazonas de aldehídos con sustratos fuertemente electrofílicos como sales de Mannich poco impedidas,¹²⁶ sulfonilisocianatos¹²⁷ y el reactivo de Vilsmeier¹²⁸ (*Esquema 39*). Posteriormente, Hojo y col. publicaron la reacción de estos compuestos con anhídrido trifluoroacético.¹²⁹ Desafortunadamente, la reactividad nucleofílica de las hidrazonas resultó ser demasiado baja para la reacción con electrófilos más suaves como

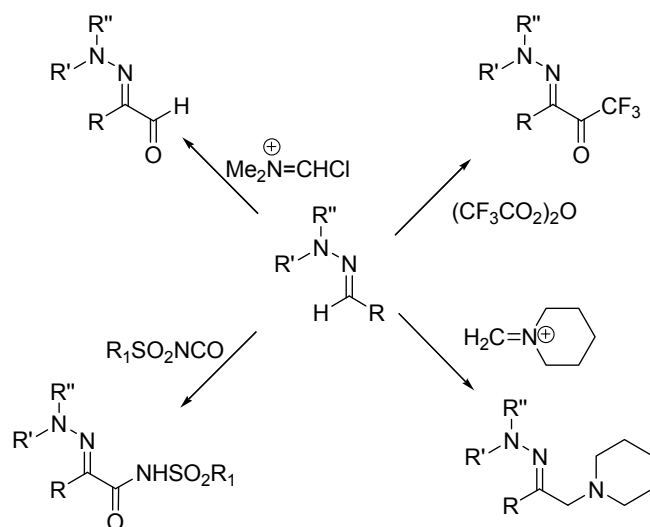
¹²⁶ Brehme, R.; Nikolajewski, H.E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 731.

¹²⁷ Brehme, R.; Nikolajewski, H.E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131.

¹²⁸ Brehme, R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2039.

¹²⁹ a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokohama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129. b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 519.

compuestos carbonílicos o aceptores tipo Michael, por lo que las hidrazonas no han sido nunca consideradas como reactivos generales de acilación nucleofílica en síntesis.



Esquema 39

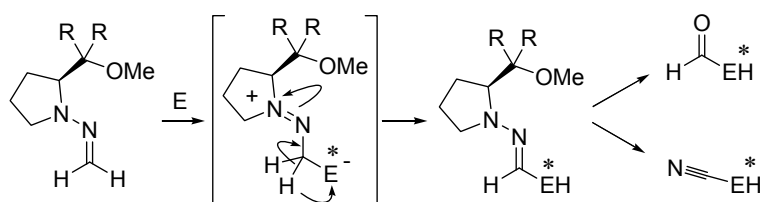
Considerando toda esta información nos pareció razonable suponer que en las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído, en las que el nitrógeno se encuentra bloqueado y en las que la congestión estérica del carbono azometínico se encuentra minimizada, la nucleofilia de este último centro se vería incrementada, lo que permitiría llevar a cabo reacciones con electrófilos más suaves y más interesantes desde el punto de vista sintético. En la investigación llevada a cabo en nuestro grupo hemos encontrado que los factores anteriormente comentados potencian de manera efectiva el carácter nucleofílico de las hidrazonas del formaldehído, posibilitando la adición a compuestos electrofílicos de diversa naturaleza. En base a ello se ha desarrollado un nuevo procedimiento de formilación nucleofílica basado en una secuencia sintética con dos etapas clave:

- 1) Adición nucleofílica de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs) a compuestos con dobles enlaces activados.
- 2) Liberación de la función carbonílica mediante desprotección selectiva del grupo *N,N*-dialquilhidrazona de los correspondientes productos de adición.

La novedad del enfoque estratégico reside fundamentalmente en el carácter *neutro* de las DAHFs como equivalentes del anión formilo, lo que les confiere características particulares y resuelve algunas de las dificultades que presentan otras metodologías. Una virtud adicional

del método reside en la posibilidad de desarrollar una versión asimétrica del mismo mediante la utilización de hidrazonas del formaldehído derivadas de aminas ópticamente puras, pudiéndose obtener el producto con la estereoquímica deseada mediante una adecuada elección del auxiliar quiral. La versatilidad sintética de estos reactivos se pone además de manifiesto por su equivalencia adicional con el anión cianuro.

Así, empleando DAHFs derivadas de la (*S*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina (SAMP) o auxiliares quirales relacionados, se llevaron a cabo adiciones diastereoselectivas espontáneas o promovidas por ácidos de Lewis sobre electrófilos de diversa naturaleza: compuestos carbonílicos¹³⁰ como trifluorometilcetonas, α -alcoxi o α -aminoaldehydos y aldehydos simples, y aceptores de Michael¹³¹ como nitroalquenos, enonas y lactonas α,β -insaturadas (Esquema 40).



Esquema 40

Entre los sustratos estudiados, las adiciones conjugadas a compuestos carbonílicos α,β -insaturados presentan un especial interés, ya que generan compuestos 1,4-bifuncionales de elevado valor sintético y gran versatilidad. En este sentido es conveniente mencionar que no pudo llevarse a cabo la adición de DAHFs a ésteres α,β -insaturados simples acíclicos, ya que su

¹³⁰ a) Trifluorometil cetonas: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Vázquez, J.; Díez, E.; Monge, A.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3428; Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846. b) α -Alcoxi y α -amino aldehydos: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201. c) Aldehydos simples: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158.

¹³¹ a) Nitroalquenos: Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 471. Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis*, **1996**, 627. Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis* **1996**, 48. b) Enonas: Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002; Díez, E.; Fernández, R.; Gash, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144. c) Lactonas α,β -insaturadas: Enders, D.; Vázquez, J.; Raabe, G. *Chem. Commun.* **1999**, 701. d) Alquilidén malonatos: Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Enders, D.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 498; Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Raabe, G.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2698.

baja reactividad hizo necesaria una activación selectiva con ácidos de Lewis que no pudo conseguirse con éxito en este caso.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, y dentro de un proyecto de investigación iniciado recientemente en nuestro grupo encaminado al desarrollo de nuevas versiones catalíticas enantioselectivas de estos procesos de formilación diastereoselectiva, en esta Tesis Doctoral se ha abordado la formilación catalítica enantioselectiva de ésteres α,β -insaturados o equivalentes de los mismos.

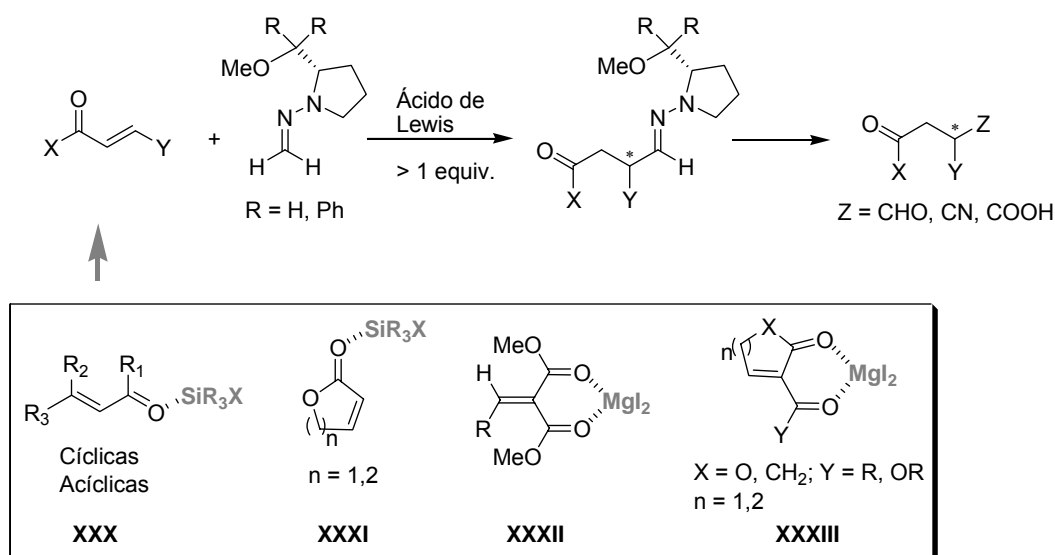
Este capítulo de la Tesis se encuentra dividido en dos Apartados que corresponden a los siguientes objetivos concretos:

Apartado II.2: Estudio de la adición de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído aquirales a sustratos α,β -insaturados empleando activación mediante complejos metálicos quirales (ácidos de Lewis). Como sustratos de partida se han considerado derivados de ácidos α,β -insaturados que se han mostrado efectivos para la adición catalítica enantioselectiva de nucleófilos carbonados neutros.

Apartado II.3: Estudio de la activación de los mismos procesos empleando organocatalizadores de tipo ácidos de Brønsted o donadores de puentes de hidrógeno quirales.

II.2. Estudio de la adición de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs) aquirales a ésteres α,β -insaturados o equivalentes de enoato empleando activación mediante complejos metálicos quirales.

Como acabamos de comentar, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un procedimiento para la formilación nucleofílica diastereoselectiva de compuestos carbonílicos α,β -insaturados de distinta naturaleza empleando DAHFs quirales derivadas de hidracinas enantiopuras como equivalentes sintéticos del anión formilo (*Esquema 41*).



Esquema 41

La puesta a punto de la metodología no fue una cuestión trivial ya que requirió activación de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados mediante ácidos de Lewis compatibles con las DAHFs que, como otros muchos compuestos nitrogenados, forman complejos metálicos fuertes con la mayoría de los ácidos de Lewis comúnmente utilizados. En el caso de las enonas¹³² (**XXX**) y las lactonas α,β -insaturadas¹³³ (**XXXI**), la reacción se llevó a cabo con éxito utilizando como promotores triflatos de trialquilsililo voluminosos (TDSOTf ó

¹³² Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002; Díez, E.; Fernández, R.; Gash, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144.

¹³³ Enders, D.; Vázquez, J.; Raabe, G. *Chem. Commun.* **1999**, 701.

TBSOTf) en condiciones de precomplejación. En ningún caso se observó la formación de productos de adición 1,2 y esto se puede atribuir, por un lado, al carácter *neutro* y *blando* del nucleófilo y por otro lado, a la fuerte congestión estérica en torno al carbono carbonílico como consecuencia de la complejación por el grupo sililo voluminoso, que juega un papel fundamental en el control de la regioselectividad.

Por otro lado, alquilidén malonatos¹³⁴ (**XXXII**) o compuestos cíclicos doblemente activados¹³⁵ (**XXXIII**) necesitaron cantidades equimoleculares de ioduro de magnesio.

La transformación de la función hidrazona presente en los aductos obtenidos permitió la síntesis estereoselectiva de diversos tipos de compuestos 1,4-dicarbonílicos, 4-oxoaldehídos, 4-oxonitrilos y 4-oxoácidos ópticamente enriquecidos de alto valor sintético.

Sin embargo, como ya se ha comentado, a pesar del éxito obtenido con sustratos carbonílicos α,β -insaturados de distinta naturaleza, la reacción empleando ésteres α,β -insaturados acíclicos no pudo ser desarrollada debido a la menor reactividad del sistema.

Es por ello que, en esta fase de la investigación, nos propusimos estudiar la posible activación catalítica enantioselectiva del sistema mediante ácidos de Lewis quirales que se habían mostrado eficaces para la activación en la adición de nucleófilos carbonados neutros a enoatos o equivalentes de los mismos.

II.2.1. Antecedentes de adiciones conjugadas enantioselectivas de nucleófilos neutros a enoatos y equivalentes catalizadas por ácidos de Lewis quirales.

Para el diseño de los sistemas a estudiar, en lo referente a sustratos y catalizadores, resulta conveniente un análisis de los resultados descritos en la bibliografía para las adiciones conjugadas enantioselectivas catalizadas por ácidos de Lewis quirales que involucran a enoatos y equivalentes como sustratos electrofílicos y nucleófilos carbonados neutros, que presentan una cierta similitud con las *N,N*-dialquilhidrazonas que pretendemos estudiar.

¹³⁴ Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Enders, D.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 498; Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Raabe, G.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2698.

¹³⁵ Vázquez, J.; Cristea, E.; Díez, E.; Lassaletta, J. M.; Prieto, A.; Fernández, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4115.

II.2.1.1. Enoatos y equivalentes como sustratos electrofílicos.

En lo que se refiere a los sustratos, el éxito de un gran número de las versiones catalíticas enantioselectivas descritas se basa en la utilización de compuestos carbonílicos α,β -insaturados bidentados. La posición de coordinación adicional de este tipo de sustratos hace que la activación por ácidos de Lewis sea más efectiva que en los casos en los que el electrófilo es monodentado, aumentando así la reactividad del sistema.¹³⁶ Además, la quelación confiere rigidez al complejo ácido de Lewis-sustrato (*Figura 37*), aspecto crucial para alcanzar elevadas enantioselectividades.

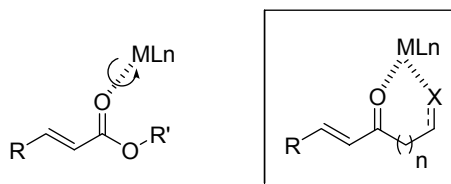


Figura 37. Coordinación metal-sustrato(monodentado) vs metal-sustrato(bidentado).

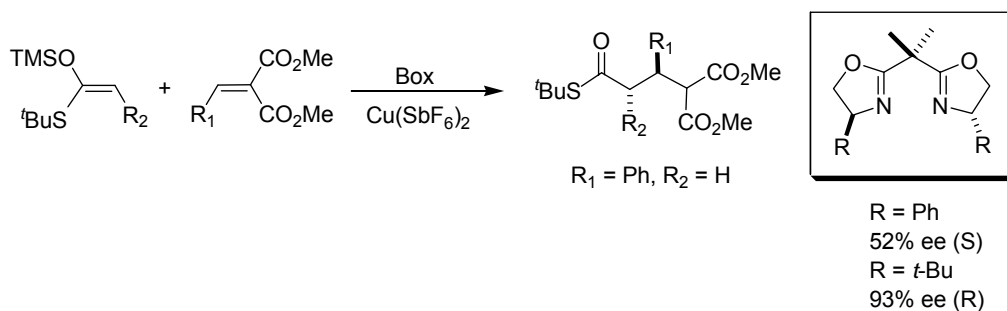
Entre los sustratos empleados con éxito en este tipo de reacciones se encuentran los siguientes:

Alquilidén y arilidén malonatos

Estos sustratos han sido empleados con éxito en la adición de Mukaiyama-Michael de sililenol éteres empleando como catalizadores complejos de Cu(II) de PhBox y *t*-BuBox (*Esquema 41*).¹³⁷

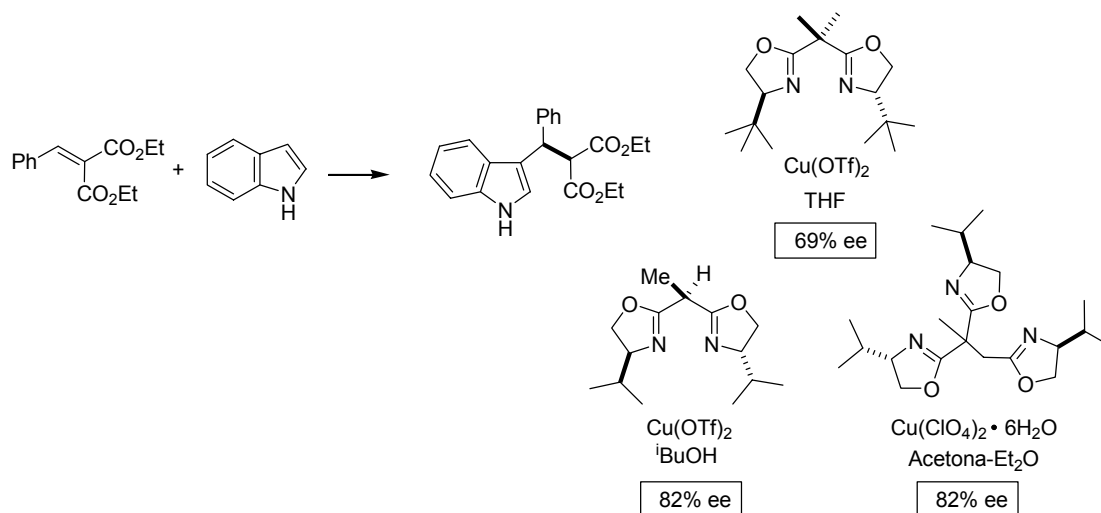
¹³⁶ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.

¹³⁷ a) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowsky, M. C.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994. b) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowsky, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134.



Esquema 41

Se han usado también en la adición catalítica enantioselectiva tipo Friedel-Crafts de enlaces C-H aromáticos y heteroaromáticos (arilidén malonatos,¹³⁸ Esquema 42). Los resultados iniciales empleando el sistema *t*-BuBox/Cu(OTf)₂ fueron mejorados mediante la utilización de *i*-Pr-bisoxazolininas¹³⁹ y ligandos trisoxazolininas¹⁴⁰ C₃ pseudosimétricas.



Esquema 42

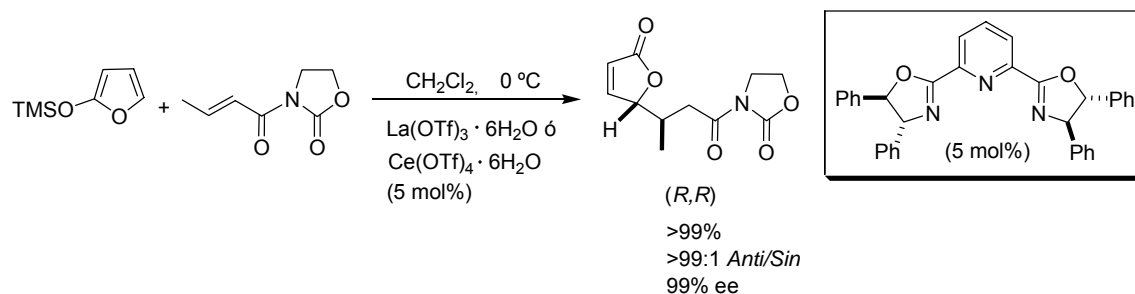
¹³⁸ a) Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117. b) Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K.A. *Chem. Commun.* **2001**, 347. c) Zhou, J.; Ye, M. C.; Tang, Y. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 301.

¹³⁹ Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 432.

¹⁴⁰ Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030.

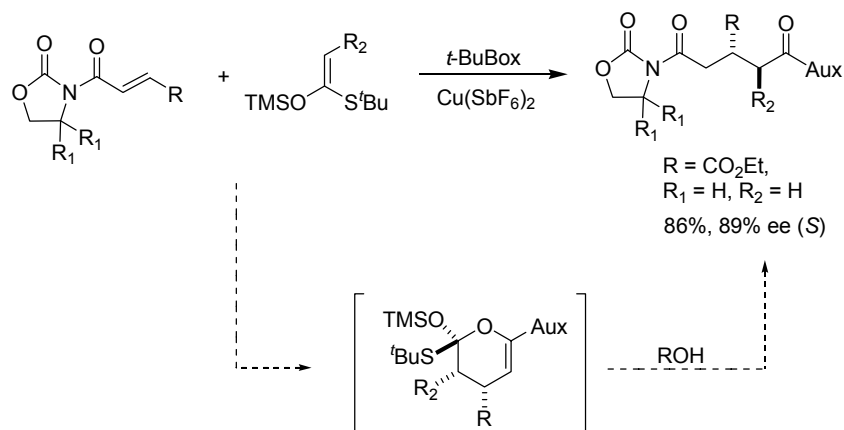
Alquenoil oxazolidinonas

Las alquenoil oxazolidinonas también son excelentes sustratos para la reacción de Mukaiyama-Michael de trialquilsililoxifuranos¹⁴¹ empleando lantánidos con ligandos PyBox como ácidos de Lewis (*Esquema 43*).



Esquema 43

También se encuentra descrita la adición de silil(tio)acetales de cetena¹⁴² a este tipo de sustratos en presencia de (*S*)-*t*-BuBox/ $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ (*Esquema 44*).



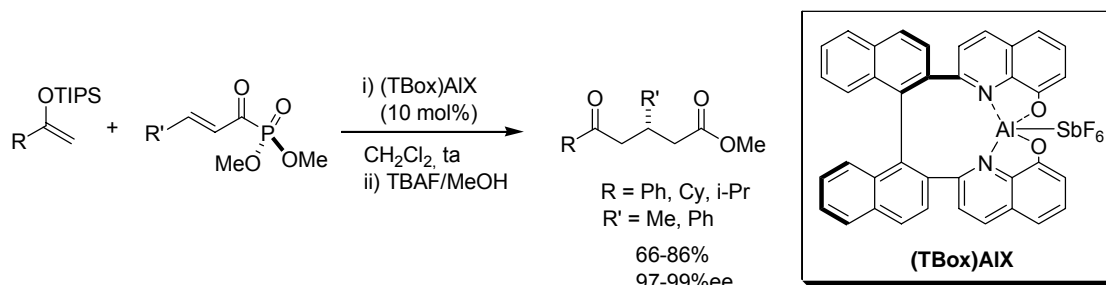
Esquema 44

¹⁴¹ a) Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Laurenti, A.; Mella, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3816.

¹⁴² a) Evans, D. A.; Willis, M. C.; Johnson, J. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865. b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnson, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480.

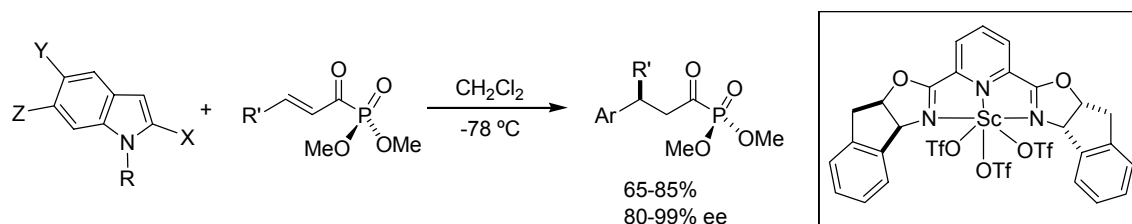
Acil fosfonatos α,β -insaturados

Recientemente, Yamamoto y col. han desarrollado la adición de sililenol éteres a acil fosfonatos α,β -insaturados empleando un nuevo catalizador basado en aluminio [(TBox)-AlSbF₆]¹⁴³ (Esquema 45).



Esquema 45

Por otra parte, acil fosfonatos¹⁴⁴ fueron también alquilados con indoles sustituidos en reacciones catalizadas por PyBox/Sc(III) (Esquema 46).



Esquema 46

Alquilidén glioxilatos

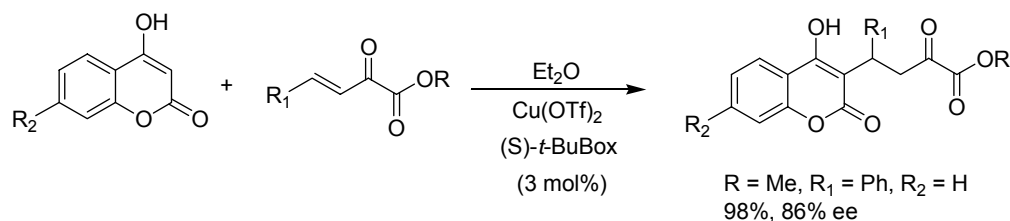
La adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos o derivados como pironas, 1,4-naftoquinonas, enaminas de 1,3-dicetonas cíclicas y 4-hidroxicumarinas¹⁴⁵ a alquilidén

¹⁴³ Takenaka, N.; Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 742.

¹⁴⁴ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.

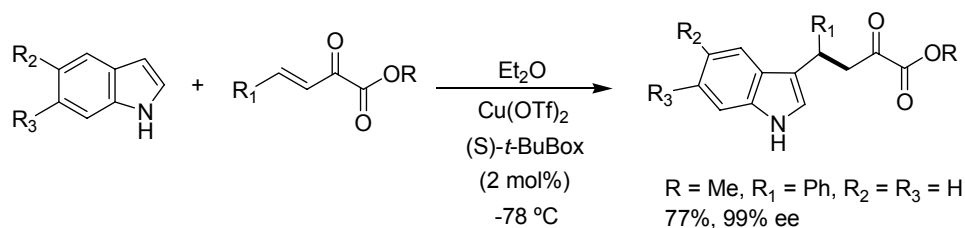
¹⁴⁵ Halland, N.; Velgaard, T.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5067.

glioxilatos (*Esquema 47*) ha sido objeto de numerosas investigaciones. Los mejores resultados se han obtenido con el sistema $\text{Cu}(\text{OTf})_2/(\text{S})\text{-}t\text{-BuBox}$ como ácido de Lewis quiral. Los resultados estereoquímicos obtenidos sugieren una coordinación bidentada de este tipo de sustratos.



Esquema 47

La adición catalítica enantioselectiva tipo Friedel-Crafts de enlaces C-H aromáticos y heteroaromáticos a alquilidén glioxilatos ha sido llevada a cabo con 1,3-dimetoxibenceno, 2-metilfurano, y con indoles empleando el mismo sistema catalítico (*Esquema 48*).¹⁴⁶



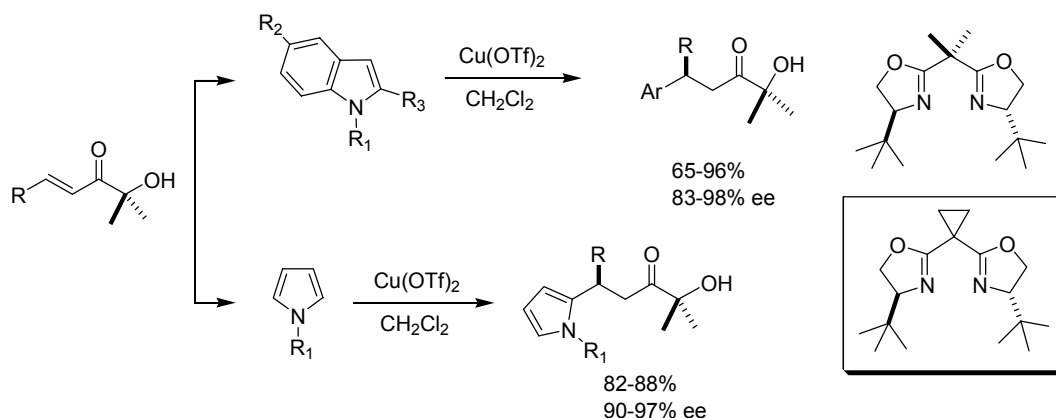
Esquema 48

α -Hidroxienonas

Las α -hidroxienonas constituyen excelentes electrófilos para la alquilación Friedel-Crafts de pirroles (*Esquema 49*). Mediante un modo de coordinación bidentada a través de sus dos átomos de oxígeno al sistema $(\text{S})\text{-}t\text{-BuBox}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ proporciona los

¹⁴⁶ a) Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117. b) Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160.

correspondientes productos de adición a pirroles e indoles con excelentes rendimientos y enantioselectividades ($> 90\%$).¹⁴⁷



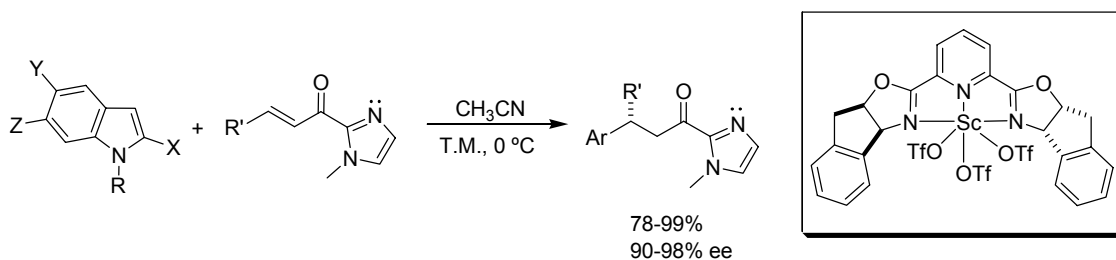
Esquema 49

Acil imidazoles α,β -insaturados

Los 2-acil imidazoles α,β -insaturados,¹⁴⁸ que pueden presentar una coordinación bidentada a través de un grupo carbonilo y el par de electrones del nitrógeno del anillo de imidazol, fueron también alquilados con indoles sustituidos (*Esquema 50*). La reacción catalizada por PyBox/Sc(III) proporciona los correspondientes productos de adición con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades ($> 90\%$ ee) para un amplio rango de sustratos.

¹⁴⁷ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.

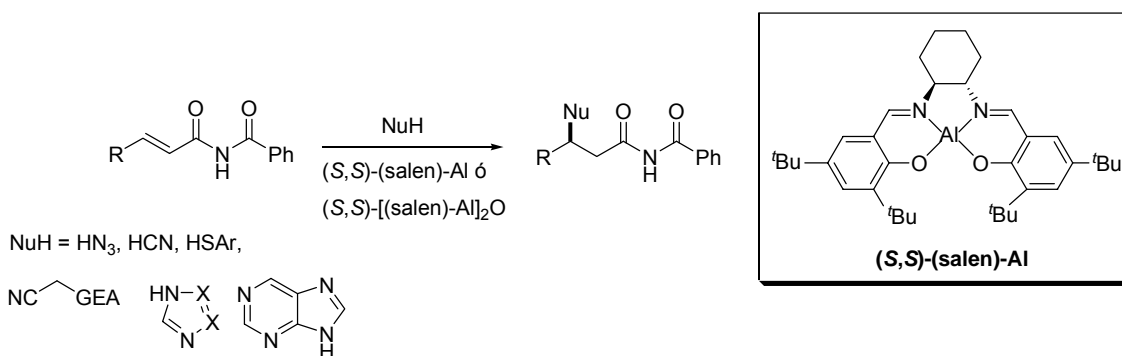
¹⁴⁸ Adición de indoles sustituidos: Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942. Adición de pirroles: Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249.



Esquema 50

Imidas α,β -insaturadas

Jacobsen y col. han descrito un gran número de adiciones conjugadas enantioselectivas de una variedad de nucleófilos (ácido hidrácico, cianuro, tioles y heterociclos nitrogenados) a imidas α,β -insaturadas empleando como catalizadores complejos Al/salen (*Esquema 51*).¹⁴⁹

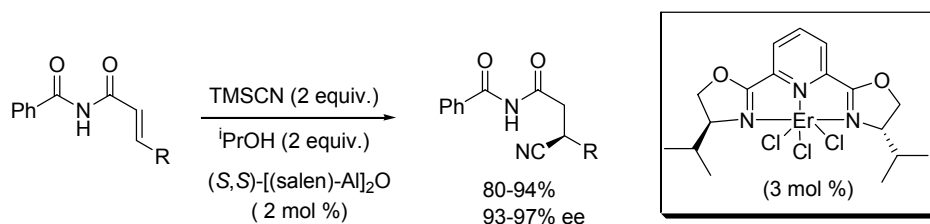


Esquema 51

Con objeto de aumentar la efectividad de estos procesos, los mismos autores han puesto a punto un concepto novedoso, la catálisis dual cooperativa,¹⁵⁰ en la cual dos complejos metálicos quirales distintos como Al/salen y Er/PyBox consiguen mejorar la ya alta enantioselectividad de estas adiciones 1,4 (*Esquema 52*).

¹⁴⁹ a) Myers, J. K.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959. b) Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442. c) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204. d) Gandelman, M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2393. e) Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810.

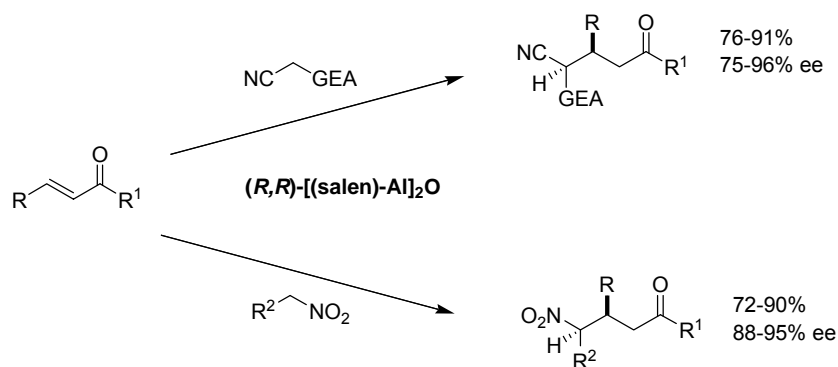
¹⁵⁰ Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928.



Esquema 52

Cetonas α,β -insaturadas

Se encuentra descrita la adición conjugada enantioselectiva de nitrilos y nitroalcanos a cetonas α,β -insaturadas¹⁵¹ (Esquema 53), que amplía el rango de sustratos que pueden ser activados por complejos Al/salen.



Esquema 53

II.2.1.2. Ácidos de Lewis quirales como catalizadores.

En lo que se refiere a los ligandos, en los antecedentes anteriormente expuestos se observa el total predominio de bisoxazolininas,¹⁵² ligandos tipo salen¹⁵³ (diiminas aromáticas

¹⁵¹ Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313.

¹⁵² Revisiones sobre bis-oxazolininas en catálisis asimétrica: a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 3561

obtenidas a partir de diaminas y derivados del aldehído salicílico) y ligandos de tipo PyBox,¹⁵⁴ que presentan un punto de coordinación adicional proporcionado por el N piridínico (*Figura 38*).

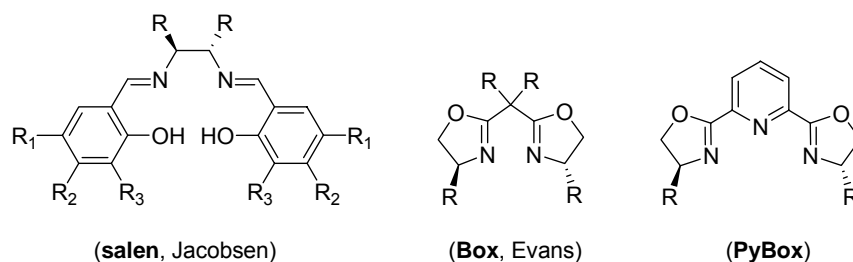


Figura 38. Representación de ligandos nitrogenados basados en la agrupación C=N.

Las estructuras generales que se muestran en la *Figura 38* representan ligandos nitrogenados cuya característica común reside en el doble enlace C=N¹⁵⁵ como punto de coordinación y consituyen, en principio, candidatos para la reacción en estudio.

Adicionalmente, en esta investigación consideramos conveniente el empleo alternativo de *N,N*-dialquilhidrazonas¹⁵⁶ como ligandos debido a su variabilidad estructural y posibilidades de modulación estérica y electrónica (*Figura 39*), características que las presentan como una familia interesante de ligandos potenciales en catálisis asimétrica.

¹⁵³ a) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics in Organometallic Chemistry*, **2004**, 6 (*Organometallics in Process Chemistry*), 123. Spriger, Berlin-Heidelberg. b) Revisión de apertura de epóxidos: Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421. c) Adición de Michael: Taylor, M.S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11204 y referencias allí citadas.

¹⁵⁴ Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3119.

¹⁵⁵ Fache, F.; Shulz, M.; Tommasino, L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.

¹⁵⁶ a) Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228 y referencias allí citadas. b) Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158. c) Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5201. d) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2893.

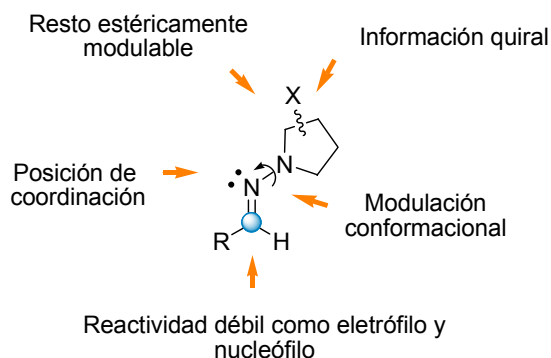


Figura 39. Variabilidad estructural y elementos modulables de *N,N*-dialquilhidrazonas.

En primer lugar, las hidrazonas disponen de una posición de coordinación en el N de tipo imina. El nitrógeno imínico de las hidrazonas posee un par de electrones no compartido en un orbital de hibridación sp^2 de energía similar al que poseen iminas y oxazolinas (Figura 40),¹⁵⁷ y, por tanto, sus propiedades donadoras deberían ser similares. Por otra parte, existe la posibilidad de introducir posiciones adicionales de coordinación en el esqueleto de la molécula, lo cual mejoraría la capacidad de quelación de especies metálicas.

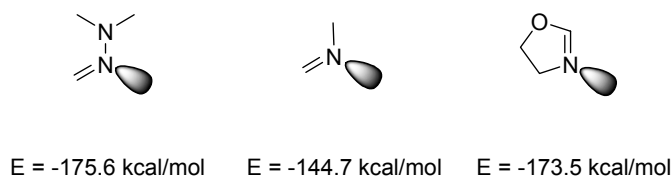


Figura 40. Comparación energética relativa de la capacidad donadora de hidrazonas, iminas y oxazolinas.

En segundo lugar, es importante destacar la enorme variedad de hidracinas quirales enantiopuras y estéricamente modulables que se pueden preparar a partir de productos de partida baratos y asequibles como aminas secundarias¹⁵⁸ (en particular prolina), carbohidratos,¹⁵⁹ dicetonas¹⁶⁰ y otros¹⁶¹ (Figura 41). Además, la posibilidad de condensar estas

¹⁵⁷ Valores obtenidos a partir de un cálculo B3LYP/6-31g*

¹⁵⁸ a) Enders, D.; Peter, F.; Kipphardt, H. *Org. Syntheses* **1987**, 65, 173. b) Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle, L. J.; Buhshan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 691.

¹⁵⁹ a) Shing, T. K. M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 7261. b) Defoin, A.; Brouillard-Poichet, A.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 103. c) Enders, D.; Wiedeman, J. *Synthesis* **1996**, 1443.

hidracinas con diferentes aldehídos o cetonas funcionalizados o no, supone la multiplicación de la variabilidad estructural de las hidrazonas resultantes. Este aspecto es fundamental en catálisis asimétrica donde la necesidad de optimizar para cada tipo de reacción la estructura del ligando quiral es una prioridad.

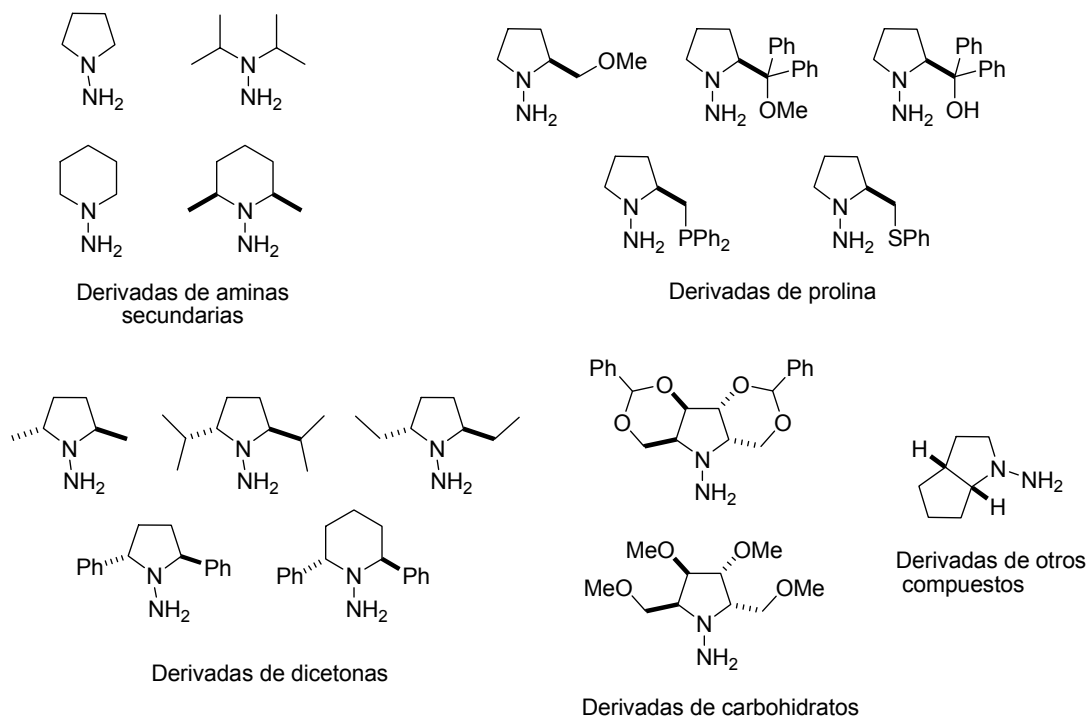


Figura 41. Diversidad estructural de hidracinas quirales.

Finalmente, un aspecto adicional de importancia es la relativa baja reactividad química del carbono azometínico de las *N,N*-dialquilhidrazonas. Esta característica puede permitir que los ligandos sean compatibles con multitud de reactivos y condiciones.

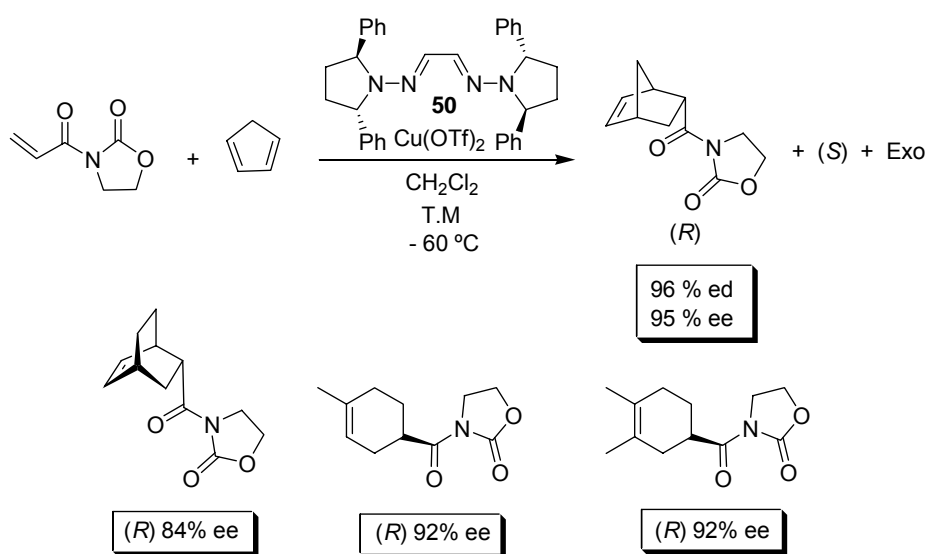
¹⁶⁰ Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

¹⁶¹ a) Enders, D.; Maaßen, R.; Runsink, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 2155 y referencias allí citadas.

b) Yamamoto, Y.; Hoshino, Y.; Fujimoto, Y.; Ohmoto, J. *Synthesis* **1993**, 298.

Sin embargo, mientras que el uso de iminas, oxazolininas y bisoxazolininas como ligandos en catálisis asimétrica está ampliamente extendido, resulta sorprendente la escasez de ejemplos en la bibliografía del uso de hidrazonas para este propósito.¹⁶²

Por todo ello, en nuestro grupo de investigación se inició recientemente un proyecto encaminado al desarrollo de nuevos ligandos nitrogenados basados en hidrazonas y bishidrazonas quirales. Los resultados iniciales fueron muy prometedores, ya que mediante el empleo de la bishidrazona del glioxal **50** derivada de la (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina como ligando en catalizadores formados *in situ* con Cu(OTf)₂, se consiguió llevar a cabo de manera eficiente reacciones de Diels-Alder enantioselectivas entre *N*-acrililoxazolidin-2-ona y una variada gama de dienos (*Esquema 54*). Los excesos enantioméricos obtenidos (ee > 90%) empleando dienos flexibles e incluso acíclicos se encuentran entre los mejores resultados descritos hasta la fecha.¹⁶³



Esquema 54

¹⁶² Sustitución alílica catalizada por Pd(0): a) Mino, T.; Shiotsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795. b) Mino, T.; Ogawa, T.; Yamashita, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122. c) Mino, T.; Segawa, H.; Yamashita, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2833. d) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *6*, 2839. Adición de dietilzinc a aldehidos aromáticos: Mino, T.; Suzuki, A.; Yamashita, M.; Narita, S.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4297.

¹⁶³ Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

Teniendo en cuenta estos precedentes,^{163,164} nos planteamos el estudio adicional de las posibilidades de la bishidrazona quiral derivada del glioxal **50** en la adición conjugada a desarrollar.

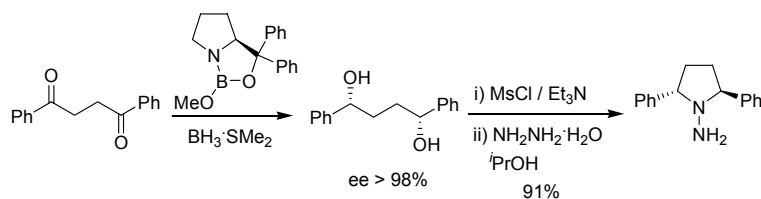
Decidimos completar el estudio con la bishidrazona **51** (*Esquema 55*) que contiene un anillo de piridina como espaciador. De este tipo de ligandos tridentados se espera una mayor capacidad de estabilización proporcionada por la posición adicional de coordinación, que permite con frecuencia el almacenamiento y la manipulación de sus complejos metálicos sin exclusión de humedad u oxígeno.¹⁶⁵ Una diferencia adicional a considerar es el mayor “hueco” que permite formar complejos más estables con metales más voluminosos, como es el caso de los lantánidos, que poseen características en catálisis que, en muchos casos, superan o complementan las mostradas por los metales de transición.

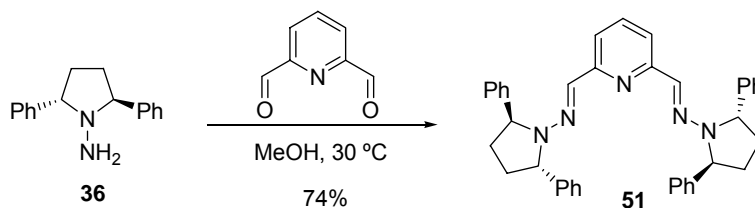
La síntesis de la bishidrazona **51** (*Esquema 55*) se llevó a cabo a partir de la diformilpiridina y la hidracina **36** de simetría C₂, que se sintetiza fácilmente a partir de la correspondiente dicetona.¹⁶⁶

¹⁶⁴ Ejemplos recientes del potencial de bishidrazonas del glioxal aquirales como ligandos en catálisis: a) Reacción de Suzuki-Miyaura: Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2003**, 882. Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191. b) Reacción de Mizoroki-Heck: Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834. c) Reacción de Sonogashira e Hiyama: Mino, T.; Shirae, Y.; Saito, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9499.

¹⁶⁵ Konemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Sakaguchi, S.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074.

¹⁶⁶ El procedimiento descrito permite la preparación de la hidracina enantiopura **36** en escala multigramo con sólo tres pasos de síntesis, sin separaciones cromatográficas y a partir de 1,4-difenilbutano-1,4-diona: Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.





Esquema 55

Es importante destacar, que se puede acceder a ambos enantiómeros de las hidracinas quirales precursoras de las bishidrazonas objeto de estudio, aspecto de particular importancia para el diseño de nuevos ligandos en catálisis enantioselectiva.

II.2.2. Adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a enoatos.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto se eligieron para los experimentos preliminares de la investigación sustratos bidentados como alquilidén malonatos, alquilidén glioxilatos y α -hidroxienonas.

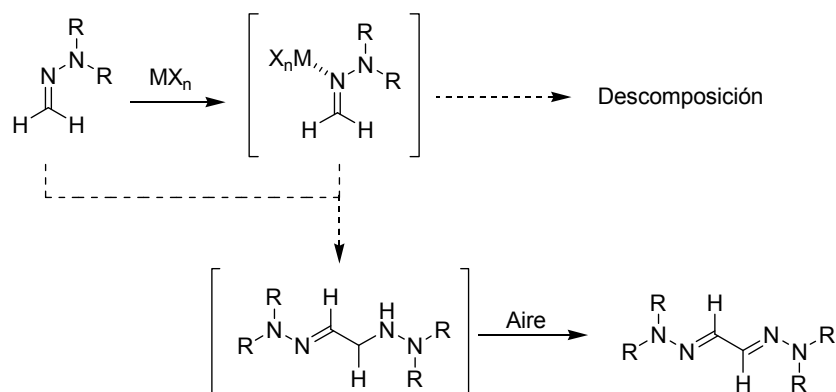
Los ensayos iniciales se llevaron a cabo empleando 1-metilenaminopirrolidina **52A** como reactivo formilante aquiral, elegido por la superior nucleofilia que le confiere el anillo de pirrolidina.¹⁶⁷

La activación del enoato proquiral mediante cantidades catalíticas de ácidos de Lewis se diseñó teniendo en cuenta la dificultad fundamental que supone emplear un reactivo nitrogenado que se coordina con facilidad a ácidos de Lewis formando complejos estables originando la descomposición¹⁶⁸ o reacciones secundarias indeseadas como la dimerización¹⁶⁹ (*Esquema 56*). En este sentido, los sustratos bidentados elegidos deberían ser capaces de quelatar al centro metálico evitando la pérdida de concentración efectiva del catalizador por la desactivación del ácido de Lewis y suministrando, al mismo tiempo, rigidez al entorno quiral generado en la especie activa.

¹⁶⁷ Como ocurre en las enaminas, el anillo de pirrolidina plano confiere una mayor nucleofilia asociada a la mejor conjugación electrónica en el sistema aza-enamina.

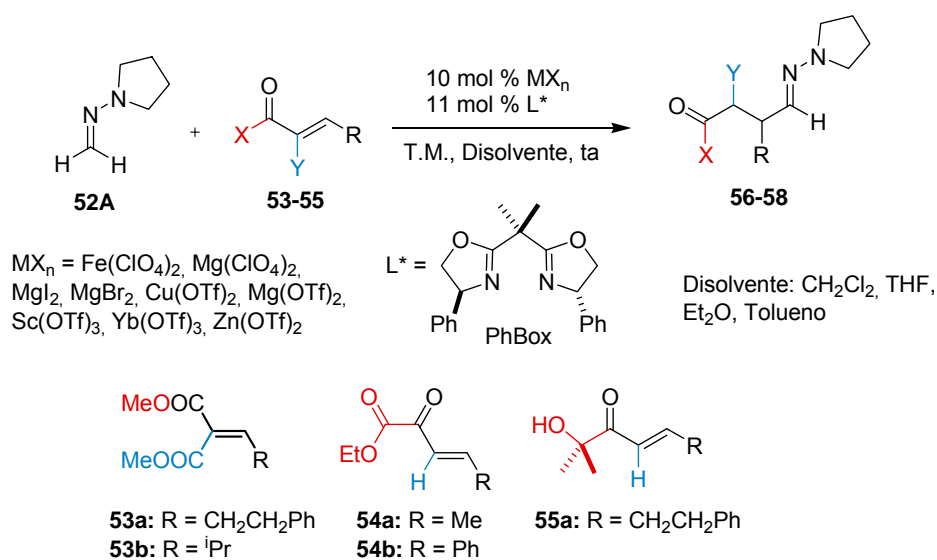
¹⁶⁸ Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gash, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis* **1996**, 48.

¹⁶⁹ Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158.



Esquema 56

Los catalizadores metálicos fueron generados *in situ* a partir de diversas sales metálicas [percloratos de Fe(II) y Mg(II), haluros de Mg(II) y triflatos de Cu(II), Mg(II), Sc(III), Yb(III) y Zn(II)] y la PhBox¹⁷⁰ como ligando nitrogenado (Esquema 57).



Esquema 57

¹⁷⁰ Revisiones sobre bisoxazolininas en catálisis asimétrica: a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 3561.

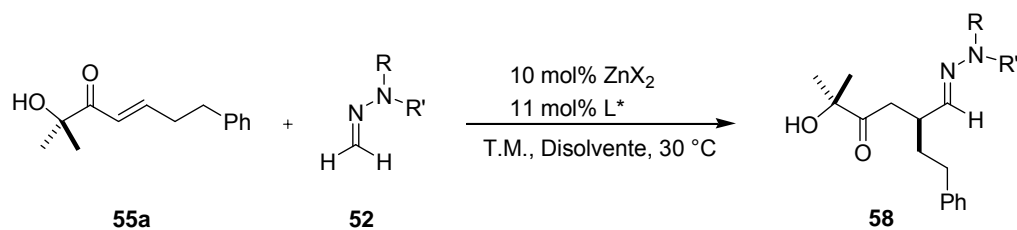
El estudio inicial reveló que los metales más prometedores eran Mg(II), Yb(III), Cu(II) y Zn(II). Se observaron reacciones rápidas, limpias y de alto rendimiento empleando Mg(OTf)₂ o Yb(OTf)₃ como fuente metálica, pero los productos **56-58** fueron racémicos en todos los casos. Excesos algo superiores (hasta el 30% ee del aducto **56Aa**, derivado del alquilidén malonato **53a**) se obtuvieron con Cu(OTf)₂ en CH₂Cl₂, pero fueron necesarias cantidades equimoleculares del complejo Cu(II)/PhBox para consumir los productos de partida. Adicionalmente, en estas condiciones, se observaron cantidades apreciables de subproductos derivados de la dimerización de la hidrazona. Estos hechos pueden explicarse por la mayor afinidad relativa del Cu(II) por ligandos nitrogenados. Así, a medida que transcurre la reacción, el catalizador podría quedar más “secuestrado” por los aductos **56-58** (ligandos N/O) viéndose dificultada la coordinación de nuevas moléculas de sustrato (ligandos O/O) (inhibición del catalizador por el producto).

Por otra parte, se observó una excelente reactividad empleando Zn(OTf)₂ en todos los disolventes ensayados. Sin embargo, los aductos derivados de alquilidén malonatos **56** fueron racémicos y los derivados de alquilidén glioxilatos **57** mostraron bajos excesos enantioméricos y cierta inestabilidad en las condiciones de reacción o en los procesos de purificación.

Finalmente, la adición de **52A** a la α -hidroxienona **55a** proporcionó el aducto **58Aa** con buen rendimiento (70%) y apreciable exceso enantiomérico (21% ee, en Et₂O a temperatura ambiente) como resultado inicial más prometedor.

II.2.3. Adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a la α -hidroxienona **55a**. Optimización de las condiciones de reacción.

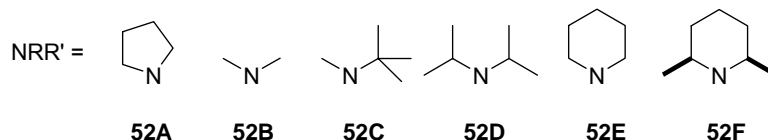
Tras el estudio de sustratos y cationes metálicos, se estableció el sistema Zn/hidroxienona como modelo para una posterior optimización de parámetros de reacción como el ligando quiral, el disolvente y el precatalizador ZnX₂. Estos parámetros fueron evaluados en la adición de **52A** a la α -hidroxienona **55a** derivada de dihidrocinamaldehído (*Esquema 58*). Adicionalmente, se estudió la influencia de distintos grupos *N,N*-dialquilamino empleando las DAHFs **52B-52F**.



X = OTf, I, BF₄, SbF₆, ClO₄

Disolvente = Et₂O, THF, CH₃CN,
DMF, Tolueno, CH₂Cl₂

L* = Binoles, Box, PyBox, Bishidrazonas



Esquema 58

II.2.3.1. Estudio de la reacción catalítica en ausencia de ligando.

En este punto de la investigación, resultaba conveniente el análisis de la reacción en ausencia de ligando,¹⁷¹ para evaluar la competencia de la posible versión racémica con la reacción enantioselectiva. De hecho, la reacción catalizada por Zn(OTf)₂ en Et₂O transcurre rápidamente (hasta un 80% de conversión tras 7 h) y más lentamente en tolueno (40% de conversión tras 20 h). Estos resultados indicaban *a priori* la conveniencia de emplear tolueno y exceso del ligando respecto al metal.

II.2.3.2. Elección del ligando quiral.

El estudio de la influencia de la estructura del catalizador se llevó a cabo en tolueno empleando Zn(OTf)₂ con ligandos conocidos de amplio uso en catálisis enantioselectiva, entre los que se incluyen binoles (XXXIV y XXXV), Box (XXXVI-XLI) y PyBox (XLII-XLIV) de diferentes características estéricas y electrónicas. También se evaluaron las bishidrazonas

¹⁷¹ También se comprobó por RMN (C₆D₆), la falta de reactividad del sistema en ausencia de metales, incluso en condiciones de activación térmica prolongada (80 °C, durante 4 h.).

quirales, con subestructuras derivadas de pirrolidina, **50** y **51** (sintetizada por primera vez en este trabajo) (Figura 42).

También se estudiaron triflatos de Cu(II) y Mg(II) con los ligandos bidentados (binoles, Box y bishidrazona del glioxal **50**), triflatos de Sc(III), Yb(III) y Eu(III) con los ligandos tridentados (PyBox y bishidrazona **51**) y Zr(^tBuO)₄ con binoles. Exceptuando los excesos enantioméricos inferiores al 30% (**58Aa**, conversión < 40%) obtenidos empleando Box/Cu(OTf)₂, ninguno de estos sistemas M/Ligando mostró enantioselectividad.

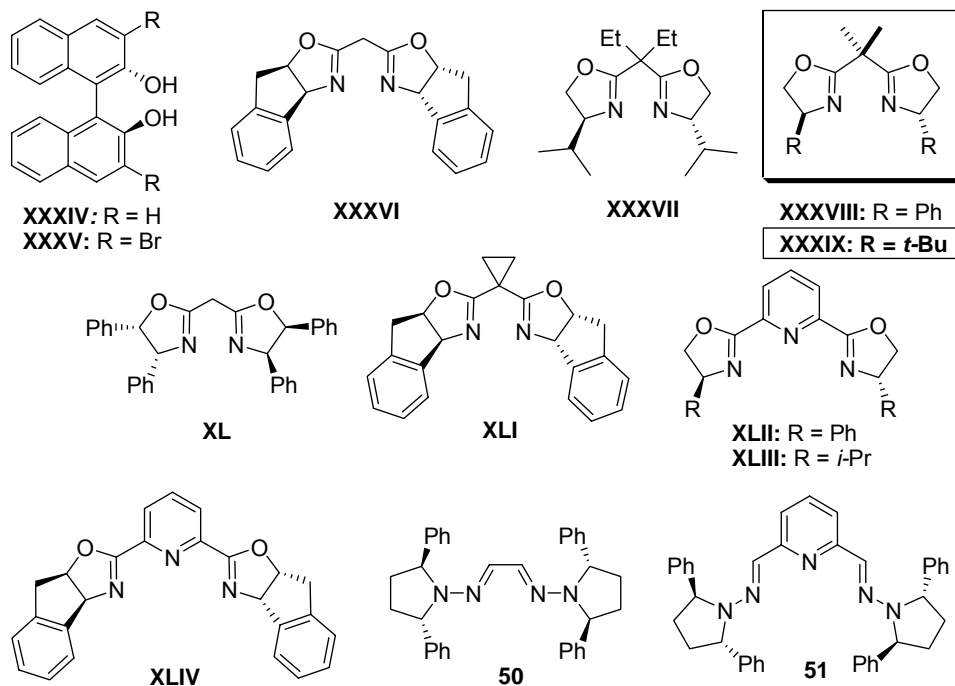


Figura 42. Ligandos quirales.

En comparación con los resultados obtenidos con Zn(OTf)₂/PhBox **XXXVIII** (entrada 5), cuando se emplearon binoles (**XXXIV** y **XXXV**, entradas 1 y 2), PyBox (**XLII-XLIV**, entradas 9-11), Box derivadas de aminoindanol (**XXXVI** y **XLI**, entradas 3 y 8) y la diPhBox **XL** (entrada 7) se observaron en general tiempos de reacción más largos o peores conversiones que condujeron en todos los casos a los productos racémicos (Tabla 9). Por otra parte, las bishidrazonas (**50** y **51**, entradas 12 y 13), y la *i*-PrBox **XXXVII** (entrada 4) originaron productos racémicos con elevados rendimientos.

Finalmente, se consiguió una mejora excelente de la reactividad con la *t*-BuBox **XXXIX**, así como de la enantioselectividad, alcanzándose un valor del 64% ee (*Tabla 9*, entrada 6).

Tabla 9. Estudio de ligandos quirales.

Entrada	Ligando	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	XXXIV	23	74	Rac.
2	XXXV	23	71	Rac.
3	XXXVI	25	74	Rac.
4	XXXVII	18	90	-10
5	XXXVIII	24	90	16
6	XXXIX	6	95	64
7	XL	26	18	Rac.
8	XLI	48	58	Rac.
9	XLII	25	63	Rac.
10	XLIII	23	78	Rac.
11	XLIV	26	33	Rac.
12	50	24	90	Rac.
13	51	20	90	Rac.

a) Determinada mediante ¹H-RMN. b) Determinado mediante HPLC.

II.2.3.3. Influencia del disolvente.

Una vez elegido el ligando quiral, procedimos al estudio de la reacción en distintos disolventes. Los resultados presentados en la *Tabla 10* muestran que, aunque la reacción puede llevarse a cabo de manera efectiva en Et₂O o CH₂Cl₂ (entradas 1 y 2), los mejores resultados en cuanto a la enantioselectividad corresponden al uso de tolueno (entrada 3).

Por otro lado, disolventes más polares como CH₃CN o DMF dieron lugar a reacciones más lentas, con inferiores conversiones conduciendo a productos racémicos o, incluso, ligeramente enriquecidos en el enantiómero opuesto (10% ee, entrada 5).

Finalmente, destacaremos que la reacción pudo llevarse a cabo en condiciones no estrictamente anhidras (sin tamiz molecular, sin atmósfera inerte y con tolueno no seco, entrada 4). En estas condiciones tras 6 h se observó una conversión del 60%, obteniéndose el aducto **58Aa** con un 44% ee. Este resultado es indicativo por una parte de la estabilidad relativa del

catalizador, y por otra, sugiere que el agua puede jugar un papel fundamental participando en la especie catalítica *t*-BuBox/Zn(OTf)₂ y/o compitiendo con la α -hidroxienona en la formación del intermedio reactivo catalizador/sustrato.

Tabla 10. Influencia del disolvente.

Entrada	Disolvente	ϵ^{172}	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	Et ₂ O	4.3	6	98	58
2	CH ₂ Cl ₂	8.9	6	98	58
3	Tolueno	2.4	6	95	64
4	Tolueno no seco		6	60	44
5	CH ₃ CN	37.5	21	65	-10
6	DMF	36.7	74	50	Rac.

a) Determinada mediante ¹H-RMN. b) Determinado mediante HPLC.

ϵ (constante dieléctrica).

II.2.3.4. Elección del precursor ZnX₂.

Elegido el ligando (*t*-BuBox) y el disolvente (Tolueno), el estudio se completó analizando la influencia del precursor ZnX₂ (Tabla 11). La naturaleza del mismo es decisiva, ya que puede modificar tanto las propiedades ácidas del centro metálico como la geometría del complejo dependiendo de la capacidad de coordinación y naturaleza del contraión X⁻ que acompaña al Zn(II).

Como puede deducirse de la Tabla 11, la elección de triflato resulta ser esencial para la velocidad y la enantioselectividad del proceso (entrada 1). Así, ninguno de los otros contraiones empleados (ioduro, tetrafluorborato, hexafluoroantimoniato o perclorato, entradas 2-5) mejoran los resultados obtenidos con Zn(OTf)₂, lo que sugiere una participación clave del triflato en el ciclo catalítico.

¹⁷² Smallwood, I. M. *Handbook of Organic Solvent Properties*, Arnold, London, 1996.

Tabla II. Influencia del contraión.

Entrada	ZnX ₂	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	Zn(OTf) ₂	6	95	64
2	ZnI ₂	98	15	Rac.
3	Zn(BF ₄) ₂ ·H ₂ O	27	45	Rac.
4	Zn(SbF ₆) ₂	54	50	Rac.
5	Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	48	64	24

a) Determinada mediante ¹H-RMN. b) Determinado mediante HPLC.

II.2.3.5. Optimización de la estructura de la hidrazona.

Adicionalmente, se analizó la influencia de la estructura del fragmento amínico de la *N,N*-dialquilhidrazona en el resultado global del proceso (*Figura 43*).

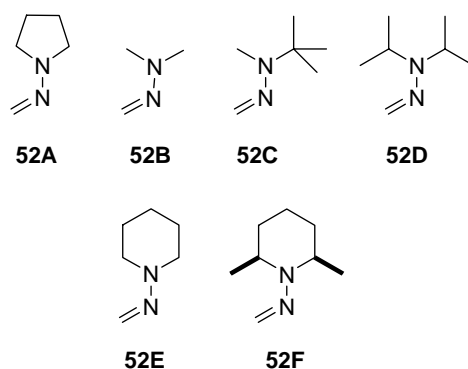


Figura 43. *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs).

Como era de esperar, los mejores resultados en cuanto a reactividad se obtuvieron con la 1-metilenaminopirrolidina **52A**. En esta hidrazona, la planaridad del anillo de pirrolidina potencia la conjugación del par de electrones libres del nitrógeno amínico con el doble enlace C=N (*Figura 44*), lo que hace posible la transferencia de carga y conlleva al aumento de la nucleofilia del carbono azometínico. El empleo de **52B**, **52C**, ó **52D** basadas en grupos dialquilamino acíclicos y **52E** ó **52F**, derivadas de piperidina, conlleva una disminución

marcada de la reactividad. Para **52E** y **52F**, en las que el N amínico del anillo de piperidina presenta un alto grado de piramidalización, la torsión del enlace N-N dificulta la conjugación y disminuye la nucleofilia, llegando incluso a potenciar un comportamiento electrofílico¹⁷³ del carbono azometínico (*Figura 44*).

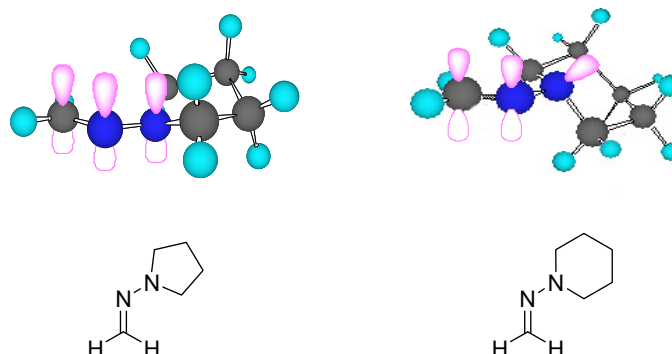


Figura 44. Comparación de los sistemas orbitálicos que intervienen en la reactividad de las DAHFs para la 1-metilenaminopirrolidina y la 1-metilenaminopiperidina.

En la *Tabla 12* se recogen los resultados optimizados de la adición de DAHFs **52A-52F** a **55a**. El empleo de **52B**, **52C** ó **52D** (entradas 2-5) proporcionó peores enantioselectividades a medida que disminuye la reactividad nucleofílica de la hidrazona, llegándose a obtener un valor especialmente bajo (24% ee) para el caso de la *N,N*-diisopropilhidrazona del formaldehído **52D** (entrada 5). Los tiempos de reacción se alargaron y se requirió un mayor número de equivalentes de reactivo (1.5 de **52C** y 2 de **52D**) para mantener un nivel de conversión aceptable.

Por otro lado, la relación reactividad-enantioselectividad observada en las hidrazonas acíclicas no se cumple para la hidrazona derivada de piperidina **52E**, con la que se mejoró ligeramente la enantioselectividad (68% ee, entrada 6), pero se requirieron 2 equivalentes de reactivo y la conversión, tras tiempos de reacción más prolongados (41 h), fue más baja que para el caso de la 1-metilenaminopirrolidina **52A**.

Finalmente, la hidrazona **52F** no reaccionó con **55a** tras 96 h (entrada 7) y se observaron productos secundarios entre los que se encontraba la bishidrazona derivada de **52F**.

¹⁷³ El comportamiento electrofílico de estas hidrazonas ha sido utilizado en nuestro grupo de investigación en otros contextos. Ejemplo de adición tipo Mannich: Díez, E.; Auxiliadora, P.; Monika, S.; Vazquez, J.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J.M. *Synthesis*, **2006**, 3, 540.

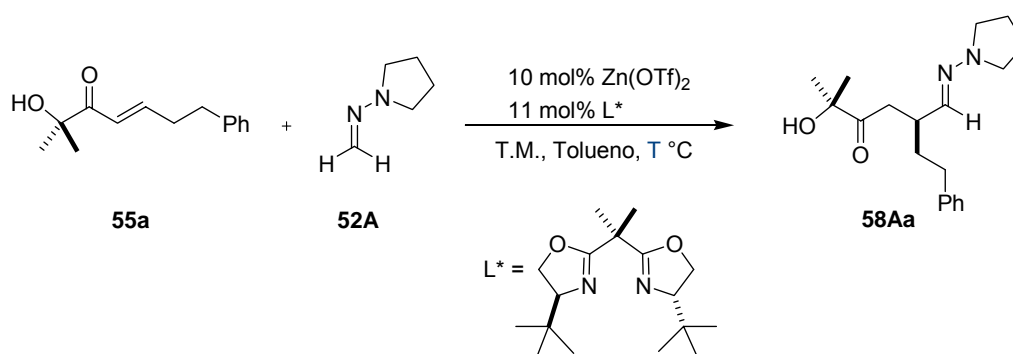
Tabla 12. Adición de 52A-52F a 55a.

Entrada	DAHFs (Equiv.)	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	52A (1.1)	6	95	64
2	52B (1.1)	19	95	60
3	52C (1.5)	17	75	44
4	52D (1.5)	24	60	25
5	52D (2)	25	70	24
6	52E (2)	41	80	68
7	52F (2)	96	---	--

a) Determinada mediante ¹H-RMN. b) Determinado mediante HPLC.

II.2.3.6. Influencia de la temperatura.

Finalmente, se analizó el efecto de la temperatura bajo las condiciones de reacción previamente optimizadas (*Esquema 59*).



Esquema 59

De los resultados mostrados en la *Tabla 13* destacaremos la estabilidad térmica del catalizador, que se mantuvo operativo en el rango de temperatura ensayado comprendido entre -5 y 50 °C. La reacción modelo mostró una dependencia inusual de la enantioselectividad con la temperatura. Así, la selectividad observada a temperatura ambiente (entrada 3) pudo ser

mejorada a 5-10 °C (entradas 4 y 5), pero los excesos enantioméricos disminuyeron a temperaturas inferiores (entradas 6 y 7).¹⁷⁴ Por tanto, la temperatura óptima de trabajo para llevar a cabo la extensión de la metodología quedó delimitada entre 5 y 10 °C.

Tabla 13. Estudio de la temperatura en la reacción modelo.

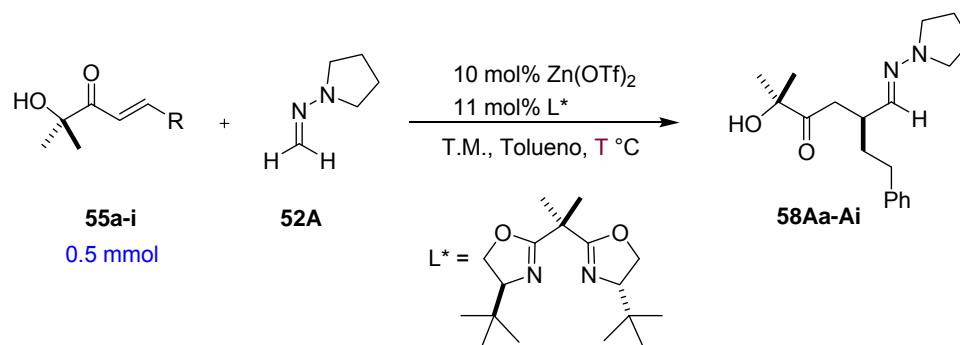
Entrada	T (°C)	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	50	4	> 98	58
2	40	4	> 98	58
3	30	6	95	64
4	10	6	75	68
5	5	20	85	70
6	0	20	80	58
7	- 5	23	80	54

a) Determinada mediante ¹H-RMN. b) Determinado mediante HPLC.

II.2.4. Adición catalítica enantioselectiva de 52A a α -hidroxienonas diferentemente sustituidas.

Empleando las condiciones de reacción deducidas de la reacción modelo, se extendió la metodología a diversas α -hidroxienonas **55a-i** diferentemente sustituidas (*Esquema 60, Tabla 14*).

¹⁷⁴ Análisis de un caso similar: Sibi, M. P.; Gorikunti, U.; Liu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8357 y referencias allí citadas.



Esquema 60

Tabla 14. Adición nucleofílica de **52A** a las α -hidroxienonas **55a-i**.

Entrada	Enona	R	T (°C)	t(h)	58 , Rdto ^a (%)	ee ^b (%)	Conf.
1	55a	CH ₂ CH ₂ Ph	5	41	58Aa , 78	72	(S)
2	55b	<i>i</i> -Pr	30	17	58Ab , 90	74	(R)
3	55b	<i>i</i> -Pr	10	27	58Ab , 75	82	(R)
4	55b	<i>i</i> -Pr	5	17	58Ab , 62	82	(R)
5	55c	Ciclohexil	10	72	58Ac , 73	82	(R)
6	55d	<i>n</i> -Pentil	10	27	58Ad , 85	84	(S)
7	55d	<i>n</i> -Pentil	10	48	58Ad , 90	76	(S)
8	55e	<i>i</i> -Bu	10	26	58Ae , 95	80	(S)
9	55e	<i>i</i> -Bu	5	20	58Ae , 78	78	(S)
10	55e	<i>i</i> -Bu	5	48	---	-	
11	55e	<i>i</i> -Bu	5	46	58Ae , 60	72	(S)
12	55f	Me	10	15	58Af , 82	64	(S)
13	55f	Me	10	17	58Af , 93	62	(S)
14	55f	Me	5	17	58Af , 93	66	(S)
15	55g	<i>t</i> -Bu	5	168	58Ag , 50	82	(R)
16	55h	Ph	50	120	---	-	
17	55i	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	30	40	58Ai , 30	20	(R)

a) Producto aislado tras cromatografía. b) Determinado mediante HPLC. Entrada 4: 0.25 mmol de **55b** (0.1M), 20 mol% Zn(OTf)₂, 22 mol% *t*-BuBox. Entrada 7: Adición de la hidrazona diluida. Entrada 9: 0.25 mmol de **55e**. Entrada 10: 0.25 mmol de **55e**, + 10 mol% de Et₃N. Entrada 11: 0.25 mmol de **55e**, + 10 mol% de HFIP. Entrada 13: 1 mmol de **55f**. Entrada 17: 3 equivalentes de hidrazona **52A**.

En este conjunto de sustratos se analizó adicionalmente la influencia de otros parámetros.

Así, un aumento de la carga catalítica al 20 mol%, empleando el sustrato **55b** en condiciones de reacción más diluidas (entrada 4, *Tabla 14*), condujo al aducto **58Ab** con inferior rendimiento y el mismo valor de ee (82% ee).

Por otra parte, la dilución resulta tener en sí misma un efecto negativo sobre la velocidad y la enantioselectividad de la reacción (entrada 6 vs 7).

Por último, la adición de cantidades catalíticas de aditivos como Et₃N o hexafluoroisopropanol (HFIP) en la reacción de **52A** con **55e** influyó negativamente tanto en la reactividad como en la enantioselectividad del proceso (entradas 9, 10 y 11). La presencia de Et₃N (10 mol%) provocó la desactivación del ácido de Lewis. Por otro lado, el empleo de HFIP,¹⁷⁵ al igual que la presencia de H₂O, provocó un aumento del tiempo de reacción, presumiblemente debido a la competencia del alcohol con la α -hidroxienona por la coordinación al centro metálico (*Figura 45*), obteniéndose **58Ae** con menor rendimiento (60%) y enantioselectividad (72% ee).

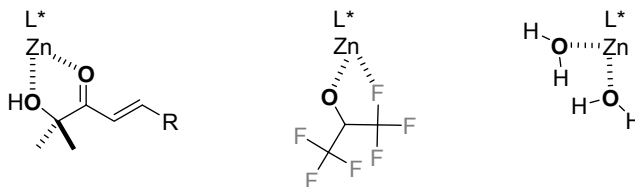


Figura 45. Competencia de especies oxigenadas por la coordinación al Zn(II).

En la *Tabla 14* se recogen los resultados obtenidos para α -hidroxienonas alifáticas diferentemente sustituidas (**55a-g**) y α -hidroxienonas aromáticas (**55h-i**) en las condiciones optimizadas.¹⁷⁶ En cuanto a la reactividad, los sustratos alifáticos fueron mucho más reactivos que los aromáticos.

Las reacciones empleando los sustratos alquílicos **55a-g** condujeron, en todos los casos, a los correspondientes aductos **58Aa-Ag** con buenos rendimientos (50-95%) y enantioselectividades de moderadas a buenas (66-84% ee). Para **55g**, la hidroxienona más

¹⁷⁵ Aditivo utilizado en procesos catalíticos para favorecer el “turnover”: Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowsky, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134.

¹⁷⁶ Aunque los ensayos de optimización se llevaron a cabo empleando 0.25 mmol del sustrato α,β -insaturado, el escalado de la reacción a 0.5 mmol conlleva, en general, un aumento de los tiempos de reacción, pero se mantienen tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos.

impedida estéricamente (R = *t*-Bu), tras 7 días fue posible obtener el aducto **58Ag** con un 50% de rendimiento (entrada 15), recuperándose un 15% de **55g** sin reaccionar.

La hidroxienona **55h**, derivada de benzaldehído, no reaccionó tras 5 días a 50 °C (entrada 16), aislándose la correspondiente bishidrazona (15%) como producto secundario. La activación por un grupo nitro en *para* de la α -hidroxienona **55i**, unida al empleo de 3 equivalentes de hidrazona **52A**, permitió la obtención del aducto **58Ai**, aunque con bajo rendimiento y enantioselectividad (Tabla 14, entrada 17).

II.2.5. Transformación de las funcionalidades presentes en los aductos 58.

Los aductos **58** son valiosos intermedios para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos. La disponibilidad de métodos eficientes para la transformación del grupo hidrazona¹⁷⁷ y del grupo 2-hidroxi-2-propil,¹⁷⁸ mediante procedimientos suaves y libres de racemización, dan validez y versatilidad al método desarrollado proporcionando una potencial entrada a compuestos bifuncionales como diácidos, ácidos 4-oxobutanoicos, 4-oxoaldehídos y 4-oxonitrilos, de interés sintético y farmacológico.

Es por ello que en una siguiente etapa de la investigación abordamos la optimización de algunos de estos procesos.

II.2.5.1. Desprotección de la función hidrazona a carbonilo.

Los ensayos iniciales estuvieron dirigidos a la desprotección de la función hidrazona de los aductos **58** para la liberación de la función carbonílica.

¹⁷⁷ a) Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 157. b) Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141. c) Fernández, R.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Magriz, A.; Martín-Zamora, E.; Díez, E.; Lassaletta, J.M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 737.

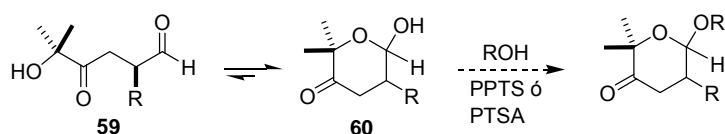
¹⁷⁸ a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Arceo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gómez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188. c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; García, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154. d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Arceo, E.; García, J. M.; López, R.; González, A.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6187. e) Palomo, C.; Pazos, R.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1161.

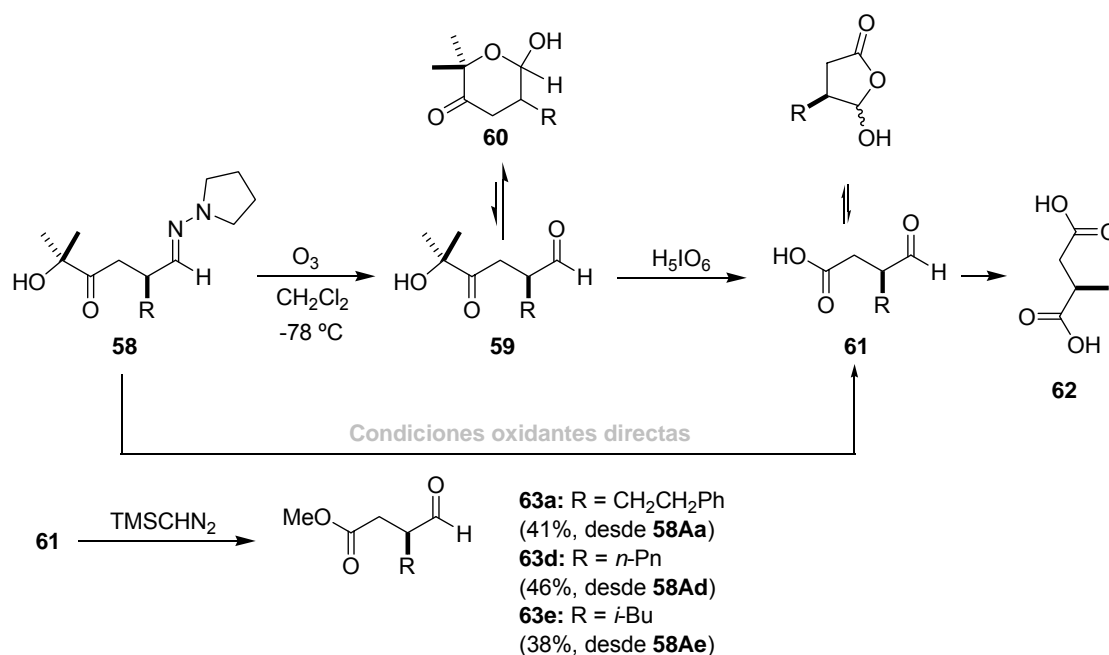
II.2.5.1.1. Ensayos de desprotección oxidante.

La desprotección mediante ozonólisis de los aductos **58**, que en otros sustratos relacionados había permitido llevar a cabo esta transformación de una manera limpia y eficiente,¹⁷⁹ presentó, en este caso, una especial dificultad. Si bien se observó la conversión total de los productos de partida, no fue posible aislar y purificar los 4-oxoaldehídos **59**, productos primarios de la reacción en las distintas condiciones ensayadas (CH₂Cl₂, MeOH, mezclas diclorometano-MeOH, etc). Por otra parte, los intentos de captura del aldehído en forma del correspondiente acetal por reacción con etilenglicol también fracasaron, probablemente debido a la formación *in situ* de las correspondientes formas hemiacetálicas **60** (*Esquema 61*), que pueden detectarse en los espectros de ¹H-RMN de las mezclas obtenidas junto con los correspondientes aldehídos. Los intentos de desplazar completamente los equilibrios hacia esta forma cíclica **60**¹⁸⁰ fueron infructuosos, por lo que los hidroxicetoaldehídos **59** se obtuvieron finalmente como una mezcla del hidroxialdehído de cadena abierta deseado y de las correspondientes formas hemiacetálicas.

¹⁷⁹ Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002; Díez, E.; Fernández, R.; Gash, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144. Enders, D.; Vázquez, J.; Raabe, G. *Chem. Commun.* **1999**, 701. Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228.

¹⁸⁰





Esquema 61

Por otra parte, los intentos de desprotección simultánea de los grupos 2-hidroxi-2-propil y el doble enlace C=N empleando ácido peryódico (1.05-5.0 mmol H₅IO₆/mmol de hidrazona, NaIO₄, NaIO₄ soportado sobre SiO₂¹⁸¹) tampoco proporcionaron resultados satisfactorios. Estas reacciones, en las que se observó una desprotección más rápida de la función hidrazona, originaron mezclas complejas de productos en distintos estados de oxidación, en las que en muchos casos pudo observarse el equilibrio entre formas cíclicas y abiertas de los 4-formilácidos **61**.¹⁸² Para **58Af** (R = Me), empleando 2.5 mmol de H₅IO₆/mmol de hidrazona, en Et₂O y a 0 °C, se pudo aislar el ácido 2-metilsuccínico (**62**) con un rendimiento del 56%.

Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron por tratamiento con ácido peryódico de los hidroxicetoaldehídos **59** brutos, provenientes de la ozonólisis de las hidrazonas **58**. La desprotección del grupo 2-hidroxi-2-propil originó los formilácidos **61** que fueron caracterizados como los correspondientes formilésteres **63**, productos que, según se encuentra

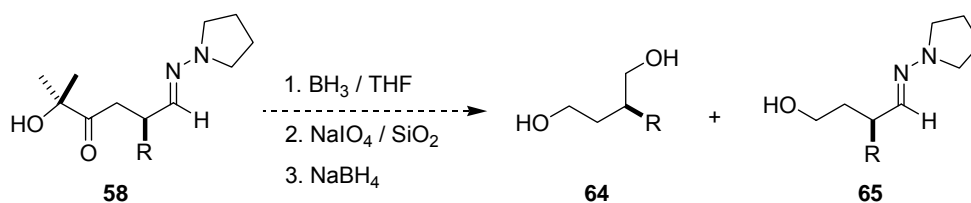
¹⁸¹ NaIO₄(SiO₂): Zhong, Y.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.

¹⁸² Intentos de purificación de 4-formilácidos **61**: a) Lavado con Na₂SO₃ y extracción con Et₂O b) cromatografía sobre gel de sílice. c) Lavado con NaCl y cromatografía sobre fluorisil. c) Lavado con NaHCO₃, acidificación de la fase acuosa y extracción con CH₂Cl₂ d) Precipitación con imidazol. e) Protección del aldehído con etilenglicol.

descrito en la bibliografía, son de una estabilidad muy limitada.¹⁸³ A pesar de ello, mediante esta secuencia de reacción, los formilésteres **63a**, **63d** y **63e** se obtuvieron con rendimientos del 38-46% correspondientes a los tres pasos de reacción.

II.2.5.1.2. Ensayos de desprotección reductora.

Como vía alternativa, se ensayó una desprotección reductora encaminada a la síntesis de los 1,4-dialdehídos mediante una secuencia consistente en la reducción del grupo carbonilo de los compuestos **58** con BH_3 en THF, y posterior tratamiento del diol resultante con NaIO_4 soportado sobre SiO_2 .¹⁸⁴ Aunque el aldehído esperado se detectó por ^1H -RMN, la reducción inmediata con NaBH_4 para su aislamiento como el correspondiente 1,4-diol **64** originó mezclas complejas de las que se pudo aislar **65** como producto minoritario (*Esquema 62*).



Esquema 62

II.2.5.2. Síntesis de ditiolanos 66.

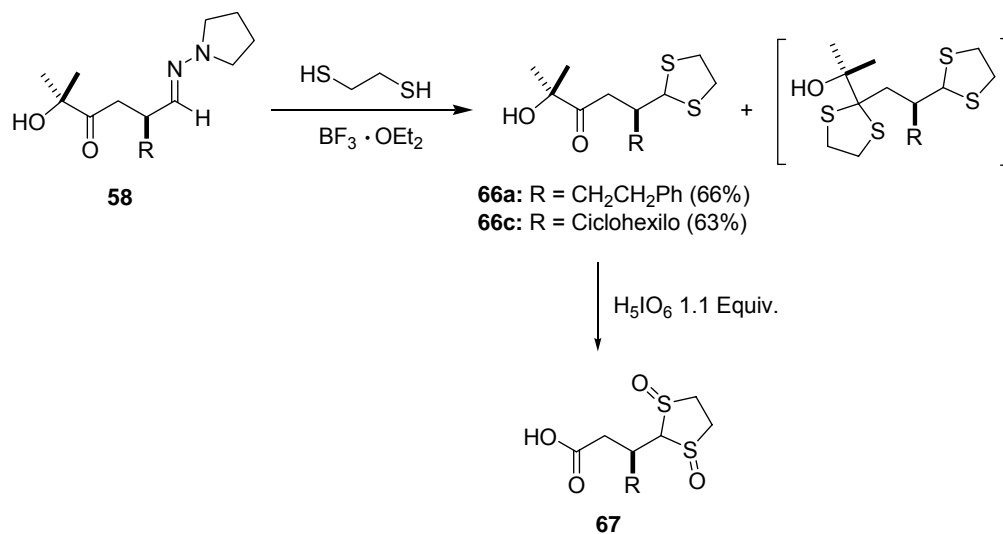
Otra transformación de gran utilidad del grupo hidrazona es la conversión en ditiacetales¹⁸⁵ por tratamiento con etanoditiol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Esta desprotección llevada a cabo sobre las hidrazonas **58Aa** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) y **58Ac** ($\text{R} = \text{Ciclohexilo}$), originó los correspondientes ditiacetales **66** con rendimientos moderados (**66a**, 66% y **66c**, 63%,

¹⁸³ a) $\text{R} = \text{Me, Et, iPr, Ph}$ en Reissig, H. U.; Reichelt, I.; Kunz, T. *Organic Syntheses* **1993**, *71*, 189. b) Kunz, T.; Janowitz, A.; Reissig, H. U. *Synthesis* **1990**, *1*, 43. c) Asami, M.; Mukaiyama, T. *Chemistry Letters*, **1979**, *5*, 569. d) Kunz, T.; Reissig, H. U. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2079.

¹⁸⁴ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.

¹⁸⁵ Díez, E.; López, A. M.; Pareja, C.; Martín, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7955.

Esquema 63), probablemente debido a la ditioacetilación simultánea del grupo carbonilo de la cetona, que conduciría a los correspondientes bisditiolanos detectados en el medio de reacción.



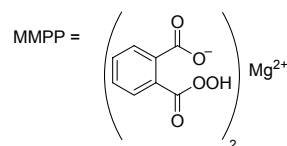
Esquema 63

Como era previsible, la desprotección del grupo 2-hidroxi-2-propil por tratamiento de los ditiolanos **66a** y **66c** con ácido peryódico proporcionó los ácidos buscados con oxidación simultánea a los correspondientes bis-sulfóxidos **67** (*Esquema 63*).

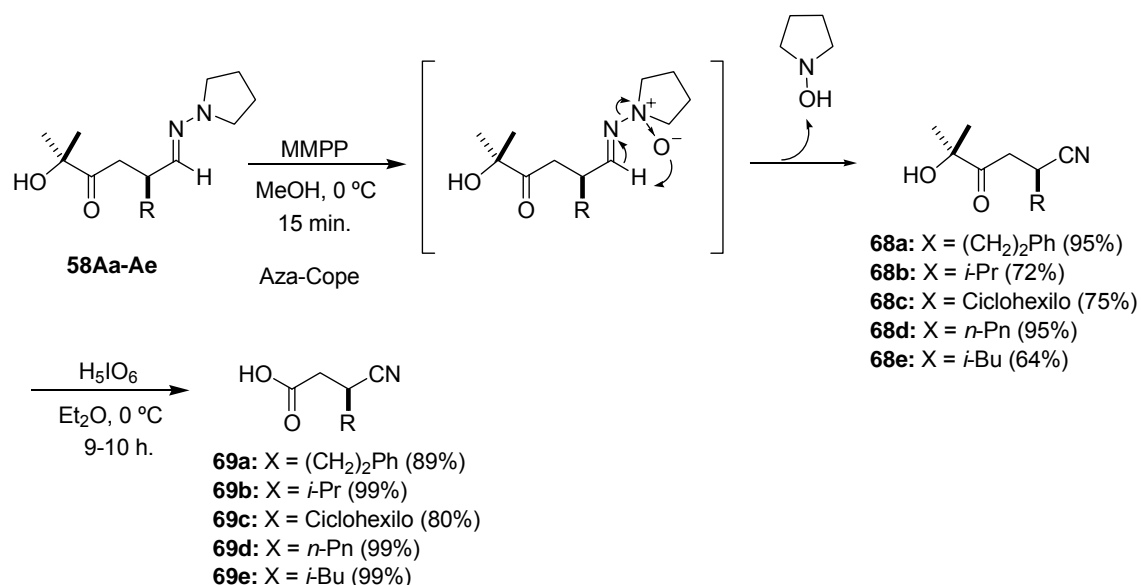
II.2.5.3. Transformación del grupo hidrazona en nitrilo: Síntesis de los 4-oxonitrilos **68** y los cianoácidos **69**.

La rotura oxidante, selectiva del enlace N-N de hidrazonas, promovida por monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) desarrollada en nuestro grupo de investigación¹⁸⁶

¹⁸⁶ Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141.



(Esquema 64) proporcionó fácilmente (15 min) los nitrilos **68a-e** a partir de las hidrazonas **58Aa-Ae**. Estos compuestos fueron transformados, con buenos rendimientos, en los correspondientes β -cianoácidos **69a-e** mediante oxidación con 1.2 equivalentes de ácido peryódico (Esquema 64). La ausencia de racemización del proceso global de síntesis de los β -cianoácidos **69** se comprobó mediante HPLC¹⁸⁷ y CG¹⁸⁸ quiral.



Esquema 64

Los cianoácidos **69a-e** son precursores directos de ácidos γ -aminobutíricos (GABAs), compuestos bioactivos de gran interés. En particular, se puede llevar a cabo la síntesis formal de la Pregabalina **70**,¹⁸⁹ medicamento para el tratamiento del dolor neuropático y la epilepsia,¹⁹⁰ a

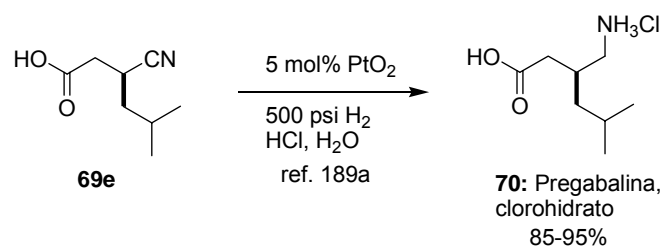
¹⁸⁷ Nitrilos **68a** y **68b**

¹⁸⁸ Los cianoácidos **69a**, **69d** y **69e** se transformaron, con esta finalidad, en sus correspondientes ésteres metílicos mediante tratamiento con TMSCHN₂.

¹⁸⁹ Síntesis catalíticas previas: a) Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442. b) Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10219. c) Hoge, G.; Wu, H. P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966. d) Mita, T.; Sasaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514.

¹⁹⁰ Belliotti, T. R.; Capiris, T.; Ekhato, I. V.; Kinsora, J. J.; Field, M. J.; Heffner, T. G.; Meltzer, L. T.; Schwarz, J. B.; Taylor, C. P.; Thorpe, A. J.; Vartanian, M. G.; Wise, L. D.; Zhi-Su, T.; Weber, M. L.; Wustrow, D. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2294.

partir de **69e** empleando un procedimiento de hidrogenación descrito en la bibliografía^{189a} (*Esquema 65*).



Esquema 65

II.2.6. Determinación de la configuración absoluta de los aductos **58Aa-Ag**. Transcurso estereoquímico de la adición de **52A** a α -hidroxienonas.

La configuración absoluta *S* del nuevo centro estereogénico creado en el aducto **58Ae** se determinó por correlación química del nitrilo **69e**¹⁹¹ (*Figura 46*). Por analogía, se asignó la configuración absoluta de los restantes aductos y derivados, asumiendo un camino de la reacción uniforme.

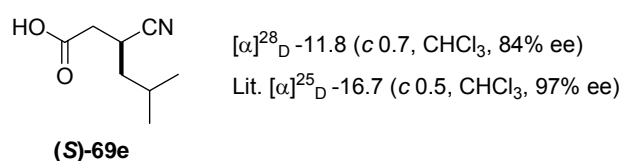


Figura 46. Comparación del valor de rotación óptica del compuesto **69e** con su valor descrito en la bibliografía.

El sentido de la estereoselectividad observado en las adiciones nucleofílicas a las α -hidroxienonas en procesos activados por catalizadores basados en Cu(II)¹⁹² resulta ser el

¹⁹¹ a) Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442. b) Mita, T.; Sasaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514.

¹⁹² a) Diels-Alder: Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Arceo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942. b) Adición conjugada de carbamatos: Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gómez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188. c) Friedel-Crafts: Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; García, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154. d) Cicloadición 1,3-dipolar: Palomo, C.; Oiarbide, M.; Arceo, E.; García, J. M.; López, R.; González, A.;

mismo que el que se presenta en la adición de **52A** empleando $\text{Zn}(\text{OTf})_2/t\text{-BuBox}$, a pesar de las diferentes geometrías esperadas para la coordinación de ambos metales [plano cuadrada para $\text{Cu}(\text{II})$, y tetragonal, trigonal piramidal u octaédrica para $\text{Zn}(\text{II})$]. Por otro lado, el marcado efecto ejercido por la naturaleza del contraión en la selectividad del proceso (Sección **II.2.3.4.**), sugiere que al menos uno de los ligandos triflato permanece coordinado al $\text{Zn}(\text{II})$ en el complejo activo catalizador-sustrato. Para confirmar esta hipótesis, se intentó cristalizar, sin éxito, el complejo hidroxienona/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2/t\text{-BuBox}$ para su análisis estructural. En su lugar, se obtuvo el diacu complejo $[\text{Zn}(t\text{-BuBox})(\text{H}_2\text{O})_2\text{TfO}]^+\text{TfO}^-$ (**71**) cuya estructura se determinó mediante difracción de rayos X (Figura 47).

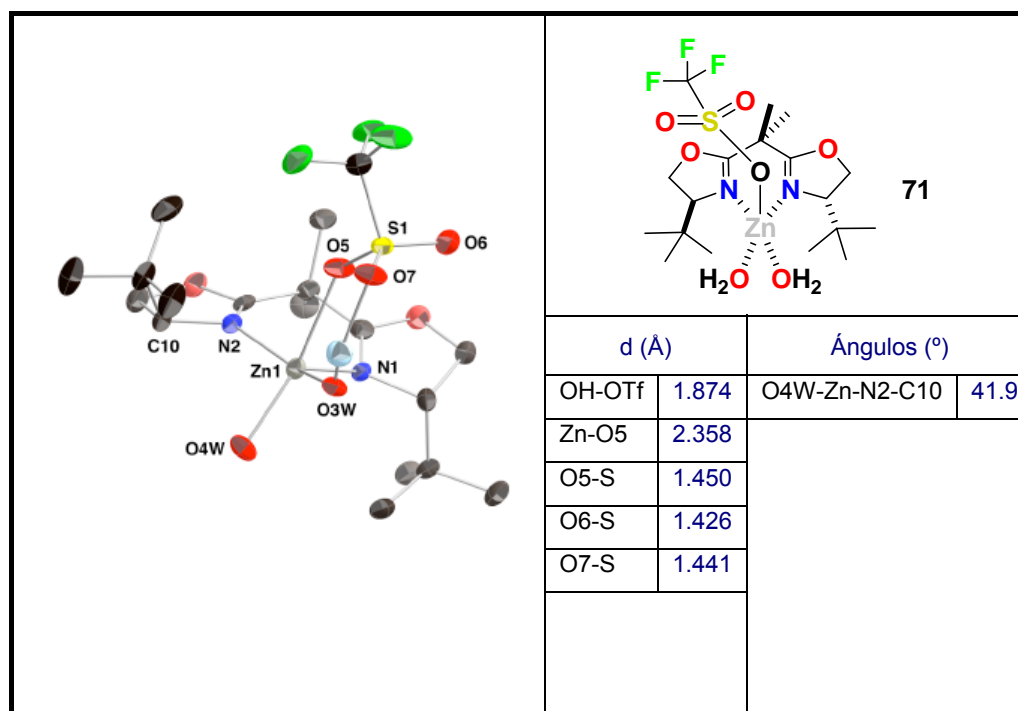


Figura 47. Diagrama ORTEP del catión $[\text{Zn}(t\text{-BuBox})(\text{H}_2\text{O})_2\text{TfO}]^+$ del complejo **71**. La mayoría de los átomos de hidrógeno y el contraión TfO^- han sido omitidos.

Este complejo sirvió como modelo para predecir la geometría del complejo catalizador-sustrato, simplemente sustituyendo las dos moléculas de agua por una de

Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6187. e) Adición conjugada de nitrometano: Palomo, C.; Pazos, R.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1161.

α -hidroxienona **55**, cuya orientación vendría fijada por una interacción estabilizante tipo puente de hidrógeno OH-OTf¹⁹³ ($d = 1.874 \text{ \AA}$, en el diaco complejo). El intermedio resultante presentaría, de este modo, una geometría de bipiramide trigonal distorsionada. El ángulo diedro O4W-Zn-N2-C10 de tan sólo 41.9° , observado en el complejo **71**, situaría la cara *re* de la hidroxienona en una zona ocupada por un grupo *tert*-butilo voluminoso, dejando la cara *si* menos impedida para el ataque de la hidrazona (Figura 48). Esta situación, cuya geometría se asemeja a la de complejos enzima-sustrato aislados para ciertas Aldolasas tipo II,¹⁹⁴ justifica el papel determinante del contraión triflato en la enantioselectividad observada.

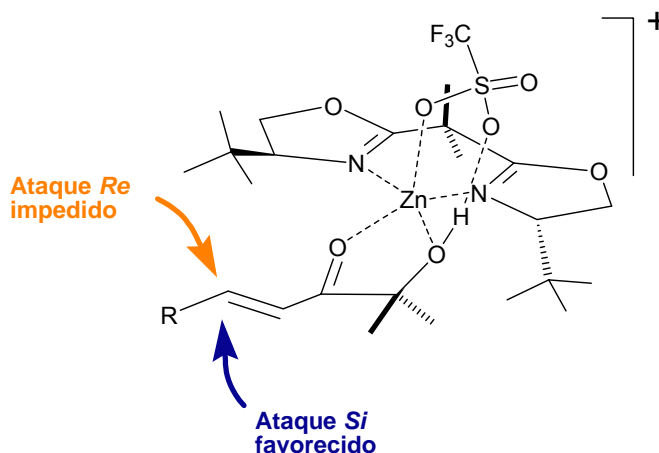


Figura 48. Modelo estereoquímico para el complejo catalizador-sustrato.

¹⁹³ El empleo de otros contraiones más coordinantes que favorezcan esta interacción por puente de hidrógeno será objeto de estudio en futuras investigaciones.

¹⁹⁴ a) Fessner, W. D.; Schneider, A.; Held, H.; Sinerius, G. Walter, C.; Hixon, M.; Schloss, J. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2219. b) Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2375.

II.3. Estudio de la adición de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído aquirales a ésteres α,β -insaturados o equivalentes de enoato empleando activación organocatalítica.

II.3.1. Introducción.

Como alternativa a la catálisis mediada por metales ensayada con éxito en la formilación nucleofílica de α -hidroxienonas (**II.2.**), consideramos la posible aplicación de la organocatálisis enantioselectiva¹⁹⁵ a la reacción en estudio.

En las últimas cuatro décadas, la estrategia dominante para la catálisis enantioselectiva de las reacciones nucleófilo-electrófilo ha involucrado la activación electrofílica por ácidos de Lewis quirales, siendo numerosos los metales que se han empleado como elemento central de esta estrategia. En el campo de la adición a enlaces múltiples C=X (X = O, N) los pares de electrones libres del heteroátomo pueden considerarse como posiciones con carácter de bases de Lewis duras. La coordinación de estos pares de electrones libres a los ácidos de Lewis disminuye la densidad electrónica del heteroátomo, y con ello la energía del LUMO (Orbital $\pi_{C=X}^*$), activando al grupo carbonilo o imino para el ataque nucleofílico. Los ácidos de Lewis duros y pequeños son especialmente efectivos en este tipo de activación. Si se considera al hidrógeno como el tipo más pequeño posible de estos elementos centrales, no es de extrañar el gran interés que la activación de compuestos carbonílicos o iminas mediante donadores de H o ácidos de Brønsted quirales ha despertado en los últimos años en el campo de la organocatálisis.

A primera vista, la catálisis mediada por ácidos de Lewis metálicos podría presentar varias ventajas claves frente a la activación proporcionada por pequeñas moléculas donadoras de enlaces de hidrógeno (*Figura 49*). Los ácidos de Lewis son fácilmente modulables, aspecto crítico en el diseño catalítico. La variación de la especie metálica ácida, el contraión, y el ligando quiral permiten la optimización fina del entorno estérico y electrónico del catalizador. Los métodos para modular los enlaces R*B-H, manteniendo la capacidad donadora de H, parecen bastante limitados en términos comparativos. Además, muchas interacciones ácido/base de Lewis son considerablemente más fuertes y más direccionales que los enlaces de hidrógeno, características que deberían permitir potenciar la disminución de la energía del LUMO y hacer más efectiva la comunicación de la información estereoquímica desde el catalizador al estado de transición.

¹⁹⁵ Revisiones sobre organocatálisis: a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. d) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

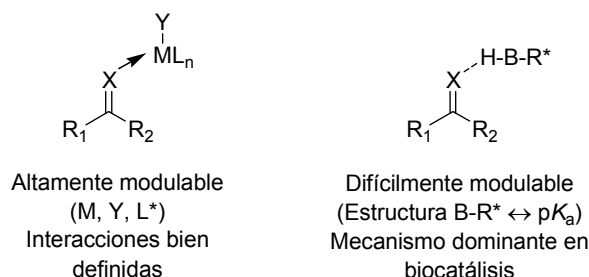


Figura 49. Ácido de Lewis vs ácido de Brønsted. Activación de un electrófilo genérico (X = O, N), L_n = Ligando quiral, Y = contraión, R*BH = Ácido de Brønsted quiral.

A pesar de estas consideraciones, en la práctica la activación electrofílica empleando organocatalizadores donadores de H se ha convertido en un importante paradigma de la catálisis enantioselectiva, con nuevas aplicaciones que aparecen a una velocidad creciente.¹⁹⁶

En principio, son posibles tres modos de activación de compuestos carbonílicos o iminas mediante catálisis por donadores de H (Figura 50): doble enlace de hidrógeno, enlace de hidrógeno simple, y catálisis de tipo ácido de Brønsted, bien entendido que la frontera que delimita un modo de interacción de otro no es muy clara.

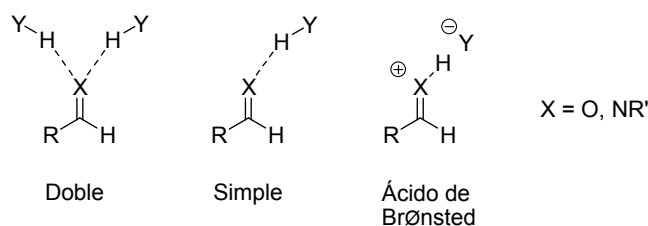


Figura 50. Modos de activación mediante donadores de H.

¹⁹⁶ Artículos de revisión: a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 289. b) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062. c) Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffrers, I.; Zani, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758. d) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. e) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999. f) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. g) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. g) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.

Organocatalizadores con doble donación por enlaces de hidrógeno

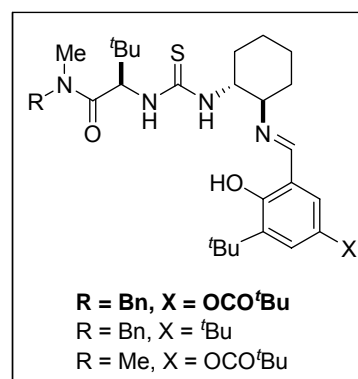
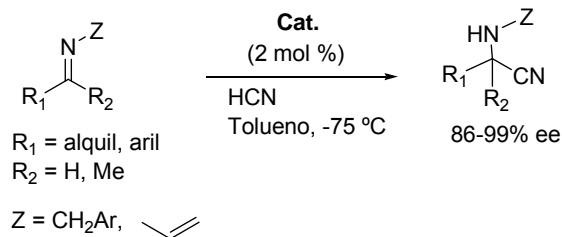
Especies capaces de donar dos enlaces de hidrógeno como las ureas y las tioureas, y en menor medida, los iones amidinio y guanidinio, se han convertido en una nueva clase de catalizadores privilegiados que han encontrado aplicaciones en transformaciones mecanísticamente diversas. La donación simultánea de dos enlaces de hidrógeno ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente para la activación electrofílica tanto en enzimas como en sistemas catalíticos sintéticos. Varias propiedades de este enlace de hidrógeno “bifurcado” pueden contribuir a su utilidad en catálisis. Estas interacciones se benefician de una superior fuerza y direccionalidad, en comparación con los enlaces de hidrógeno simples. De una manera análoga, la existencia de dos puntos de anclaje es una estrategia tremendamente poderosa en la síntesis asimétrica con ácidos de Lewis metálicos.¹⁹⁷ Sin embargo, mientras que los requerimientos para la coordinación multidentada a un ácido de Lewis quiral imponen frecuentes limitaciones en lo referente a la estructura del sustrato, en principio cualquier base de Lewis es capaz de quedar involucrada en enlaces de hidrógeno bifurcados.

Los ejemplos más destacados de este tipo de catalizadores son las ureas y las tioureas, compuestos ampliamente estudiados en el campo del reconocimiento molecular debido precisamente a su facilidad para formar puentes de hidrógeno. Su aplicación en catálisis asimétrica data de 1998 cuando Jacobsen y col. descubrieron que determinadas bases de Schiff catalizan la hidrocianación de una variedad de iminas (*Esquema 66*).¹⁹⁸ Estos compuestos habían sido diseñados originalmente como ligandos potenciales de ácidos de Lewis metálicos, pero sorprendentemente, se observó una mayor enantioselectividad en ausencia de metal.¹⁹⁹ Diversos estudios mecanísticos eran consistentes con una activación del electrófilo para el ataque del cianuro basada en un doble enlace de H entre los protones ácidos de los grupos NH y el par de electrones libre de la imina. De una manera similar a la catálisis enzimática, en la que existen interacciones por puentes de hidrógeno en los estados de transición, este tipo de catálisis puede describirse como una *catálisis ácida general*.

¹⁹⁷ Johnson, J.S.; Evans, D.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.

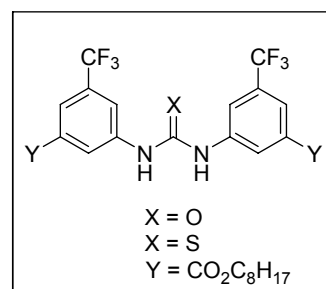
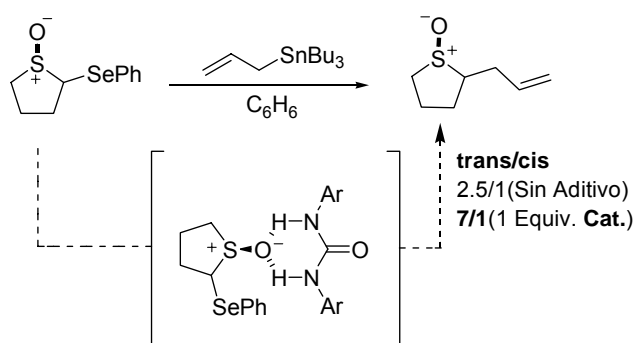
¹⁹⁸ a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279. c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 870. d) Su, J. T.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197. e) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.

¹⁹⁹ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.



Esquema 66

Es justo mencionar que los precedentes más directos de estos resultados corresponden a la catálisis por ureas y tioureas aquirales aromáticas, con grupos atractores de electrones en el anillo aromático, de varias transformaciones orgánicas de importancia, como la alilación radicalaria de sulfóxidos²⁰⁰ (Esquema 67), la transposición de Claisen de alil vinil éteres²⁰¹ (Esquema 68), la reacción de Diels-Alder²⁰² (Esquema 69) o la cicloadición dipolar de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

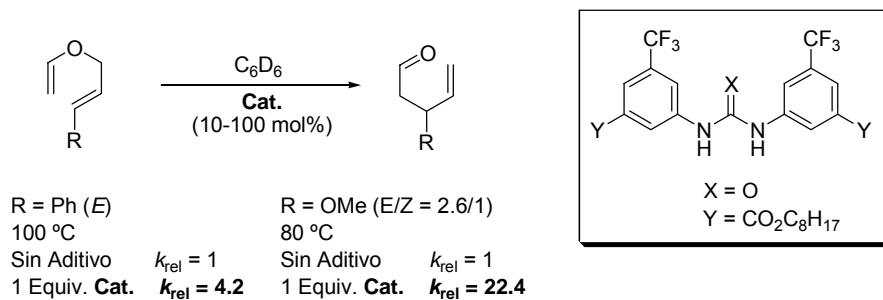


Esquema 67

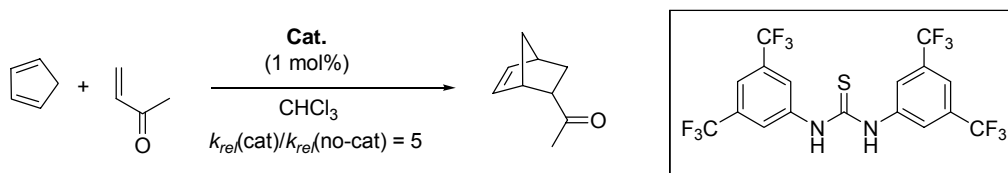
²⁰⁰ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.

²⁰¹ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647.

²⁰² a) Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430. b) Blake, J. F.; Lim, D.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *31*, 803.



Esquema 68

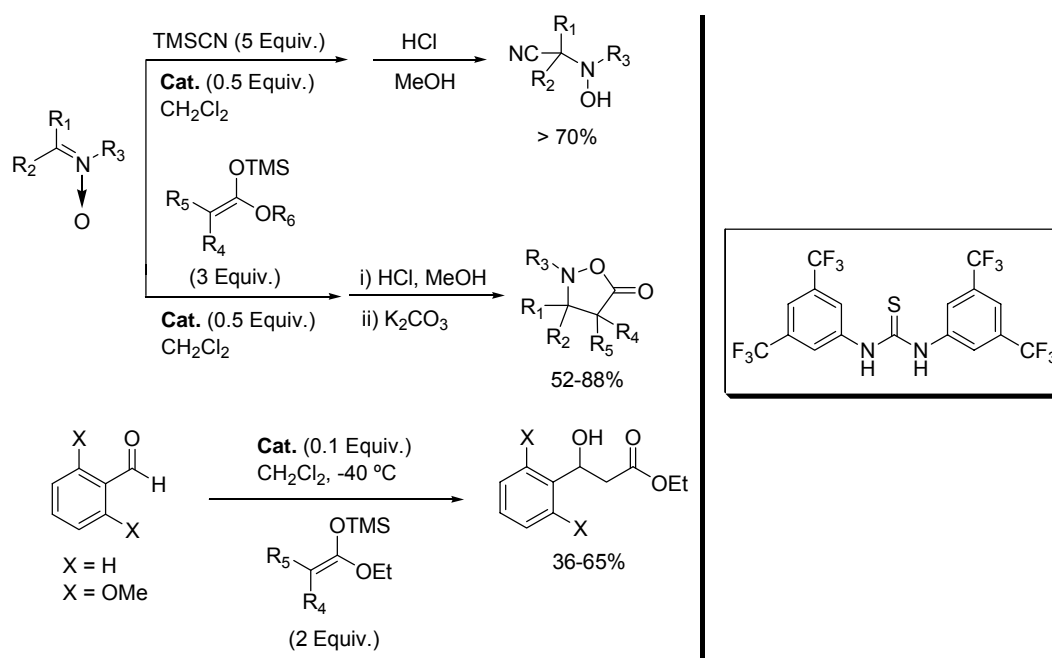


Esquema 69

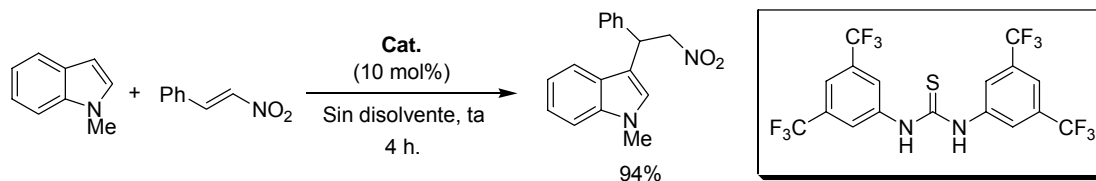
Más recientemente, se ha descrito la eficiencia de estos catalizadores en la adición de TMSCN y silil acetales de ceteno a nitronas y aldehídos²⁰³ (*Esquema 70*) y la adición de *N*-metilindol al β-nitroestireno²⁰⁴ (*Esquema 71*).

²⁰³ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2817.

²⁰⁴ Dessole, G.; Herrera, R. P.; Ricci, A. *Synlett* **2004**, 2374.



Esquema 70



Esquema 71

El análisis de todos estos ejemplos de catálisis con diaril ureas o tioureas aquirales revela que la máxima aceleración se consigue con derivados que poseen grupos fuertemente atractores de electrones en las posiciones *meta* (3 y 5) del anillo aromático. Diversos factores pueden contribuir al comportamiento especial de estos compuestos. La presencia de grupos atractores de electrones serviría para disminuir el pK_a de los enlaces N-H, aumentando su capacidad donadora de H. También se ha sugerido que la introducción de grupos atractores de electrones, que no sean capaces de formar puentes de hidrógeno (Ej. CF_3), en las posiciones *meta* de los anillos aromáticos podría aumentar la eficiencia catalítica debido a la rigidez conformacional que se consigue por interacciones intramoleculares S-H entre los H en orto del

anillo aromático, relativamente ácidos, y el heteroátomo de la urea o tiourea (*Figura 51*), que minimizarían la pérdida de entropía producida en la complejación de los compuestos carbonílicos.²⁰⁵

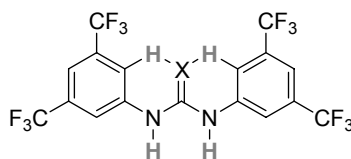


Figura 51. Conformación rígida debido a interacciones S-H.

Volviendo al campo de la organocatálisis asimétrica, en principio se podría pensar que las ureas y tioureas quirales ricas en electrones del tipo de las propuestas por Jacobsen como catalizadores de la reacción de Strecker, al ser donadores de H mucho más débiles, tendrían una aplicabilidad restringida a un conjunto pequeño de reacciones. Sin embargo, las ureas y tioureas de este tipo catalizan una gran variedad de adiciones enantioselectivas a iminas (*Esquema 72*), como la reacción de Mannich asimétrica,²⁰⁶ la hidrofosfonilación,²⁰⁷ la reacción de aza Baylis-Hillman²⁰⁸ y la acil-cianación.²⁰⁹

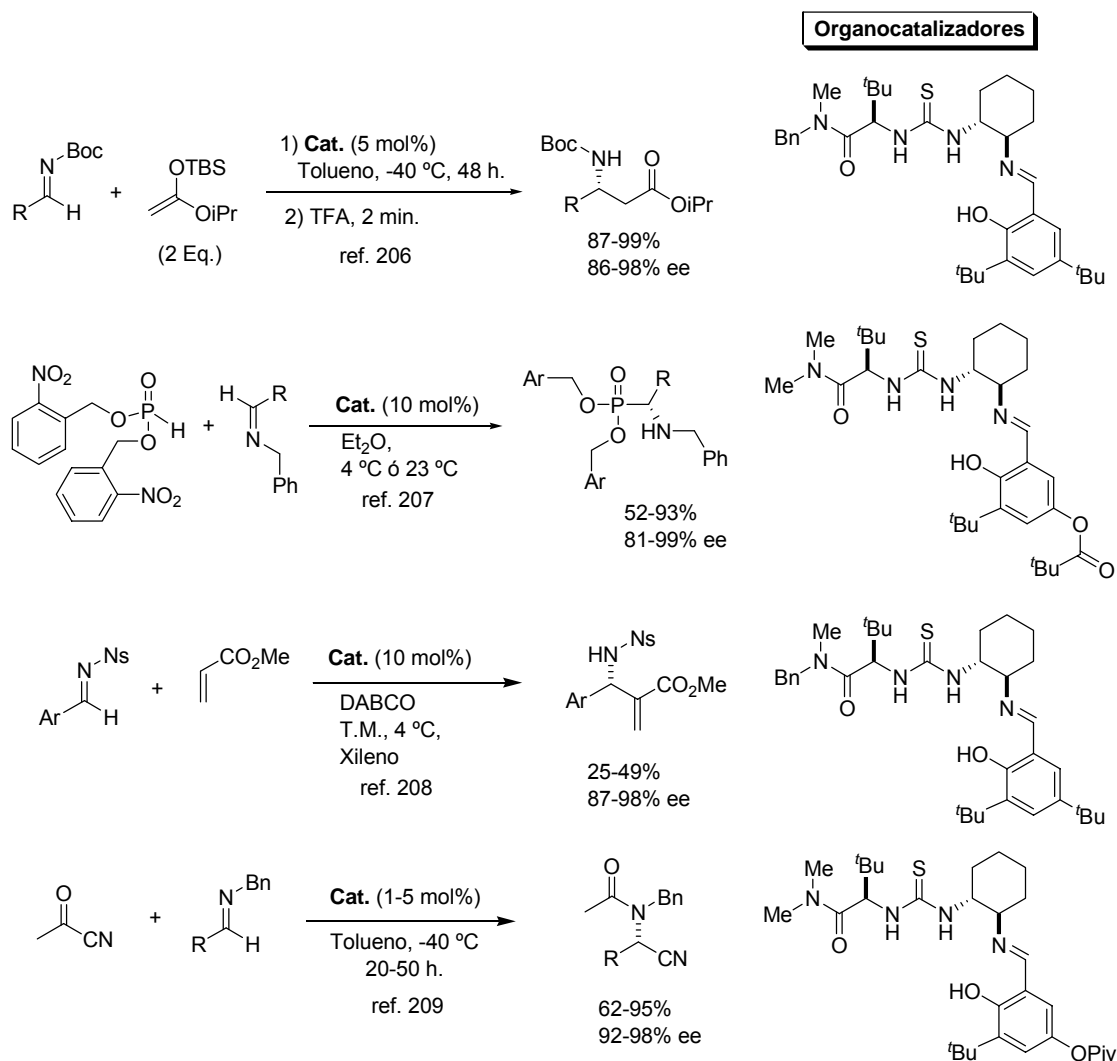
²⁰⁵ Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.

²⁰⁶ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

²⁰⁷ Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.

²⁰⁸ Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.

²⁰⁹ Pan, S. C.; Zhou, J.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612.

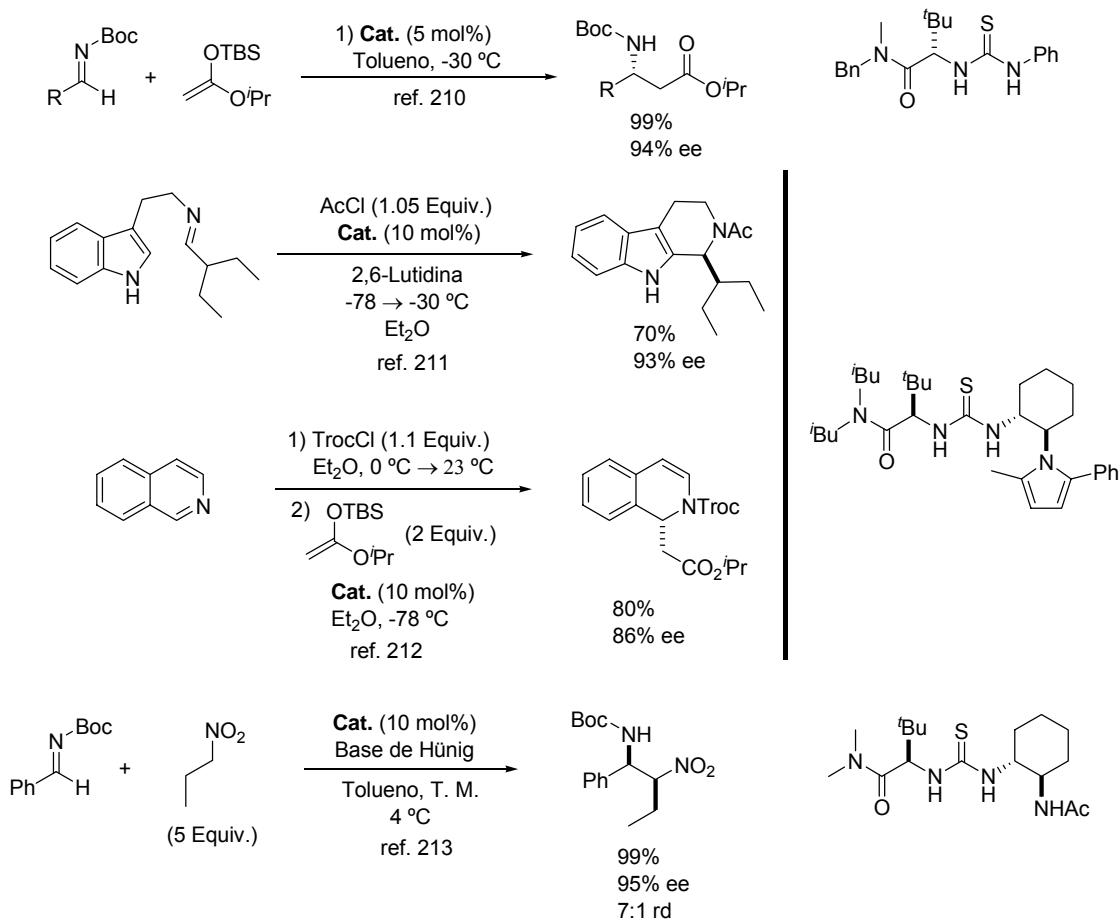


Esquema 72

Recientemente, se ha demostrado que es posible llevar a cabo una considerable simplificación estructural de los catalizadores de Jacobsen, desarrollándose tioureas modificadas de estructura optimizada carentes del fragmento de salicilaldimina. Estos nuevos catalizadores se han mostrado efectivos para reacciones como la Mannich,²¹⁰ la Pictet-Spengler asimétrica,²¹¹ la acil-Mannich²¹² y la nitro-Mannich²¹³ (Esquema 73).

²¹⁰ Wenzel, A. G.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Synlett* **2003**, 12, 1919.

Organocatalizadores



Esquema 73

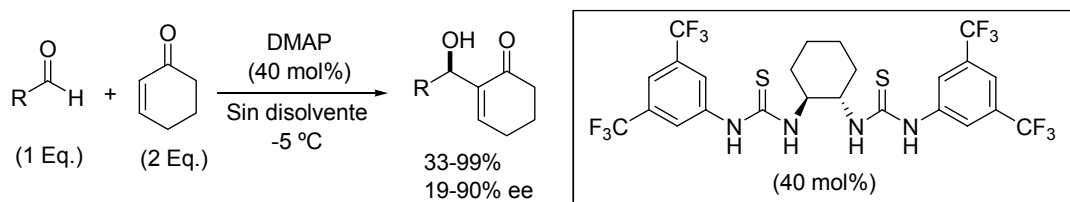
Catalizadores de tipo bistiourea han sido recientemente empleados en la reacción de Baylis-Hillman asimétrica²¹⁴ (Esquema 74).

²¹¹ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.

²¹² Taylor, M. S.; Torunaga, N.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700.

²¹³ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

²¹⁴ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 5589.



Esquema 74

Las ureas y tioureas presentan una serie de características estructurales que determinan su capacidad para catalizar reacciones enantioselectivas de un variado tipo de nucleófilos y electrófilos. Por una parte, y según se deduce de estudios llevados a cabo en estado sólido y en disolución, la doble interacción por puentes de H permite a las ureas activar aceptores estructuralmente diversos. Adicionalmente, estos compuestos son fácilmente asequibles y modulables. Así, la modificación de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno permite un alto grado de variabilidad de las propiedades electrónicas y estéricas del catalizador.

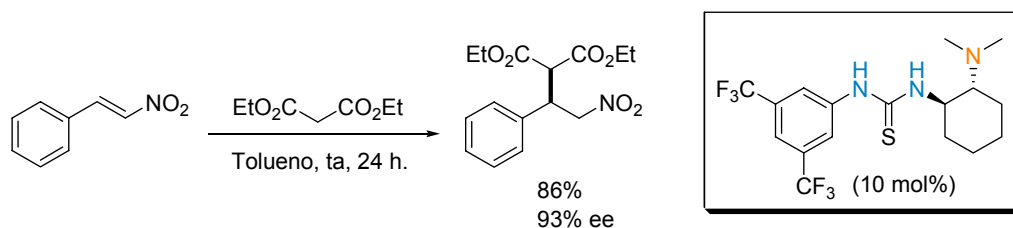
Por otra parte, las tioureas presentan algunas ventajas frente a los derivados de urea:

- Son, en general, más solubles en los disolventes habituales.
- Más fáciles de preparar (el tiofosgeno es mucho más fácil de manejar y menos tóxico que el fosgeno).
- El grupo tiocarbonilo es un aceptor de puentes de hidrógeno mucho más débil,²¹⁵ lo que minimiza la pérdida de concentración efectiva de catalizador por interacción consigo mismo.

La síntesis de este tipo de compuestos empleando aminas que incorporan grupos básicos o ácidos adicionales en posiciones estratégicas del esqueleto permite el diseño de catalizadores bifuncionales. Esta catálisis bifuncional se inspira en los sistemas enzimáticos naturales, en los que la activación de un electrófilo y un nucleófilo ocurren simultáneamente. El primer catalizador tiourea bifuncional, que incorporaba un grupo dimetilamino de carácter básico, fue desarrollado por Takemoto y col. para la adición conjugada de malonatos a β -nitroestirenos²¹⁶ (Esquema 75).

²¹⁵ a) Wilcox, C. S.; Kim, E.-I.; Romano, D.; Kuo, L. H.; Burt, A. L.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 621. b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217. c) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

²¹⁶ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.



Esquema 75

La amina terciaria básica y el centro reactivo de la tiourea actúan de manera sinérgica en la catálisis de este proceso, activando al nucleófilo mediante una catálisis básica general y al electrófilo mediante puentes de H con el grupo nitro (*Figura 52*). La función amina tiene un efecto significativo en la velocidad de la reacción, pero sólo una ligera influencia sobre la enantioselectividad.

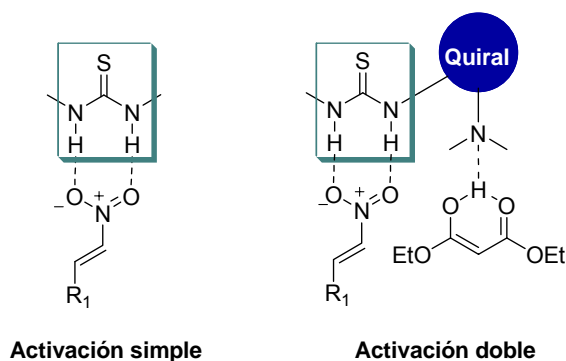


Figura 52. Modelo de activación del organocatalizador bifuncional.

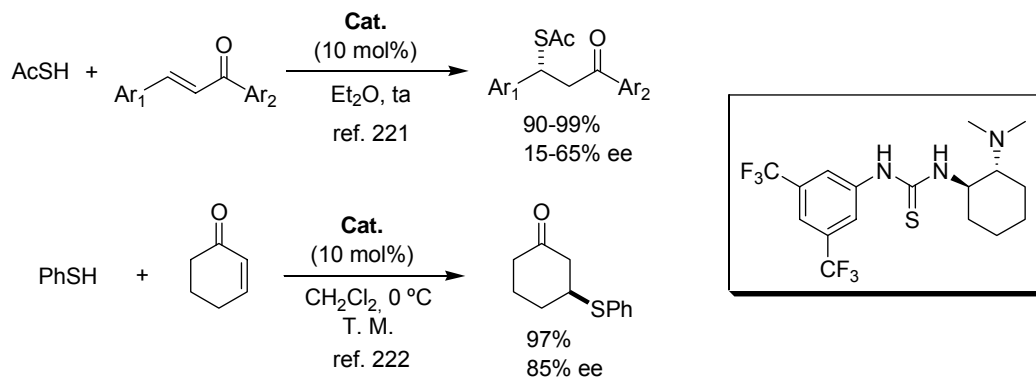
Esta reactividad ha sido extendida posteriormente a adiciones diastereo- y enantioselectivas de cetoésteres sustituidos y a dobles adiciones de Michael a β -cetoésteres γ,δ -insaturados.^{217,218} También se encuentran descritas reacciones catalizadas por esta misma tiourea que involucran nucleófilos y electrófilos de naturaleza diferente, como las adiciones de

²¹⁷ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

²¹⁸ Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185; Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365.

ácido tioacético a nitroalquenos²¹⁹ o la reacción de tipo aza-Henry de *N*-fosfinoil iminas con nitroalcanos.²²⁰

Otros resultados recientes sugieren que las tioureas bifuncionales pueden catalizar de manera eficiente la adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Ejemplos de este comportamiento son la adición 1,4 de ácido tioacético a chalconas²²¹ y de tioles aromáticos a cicloalquenonas²²² (*Esquema 76*) y la adición de Michael de tioles, malononitrilo y varios compuestos metilénicos activos a imidas α,β -insaturadas^{223,224} (*Esquema 77*). Estos resultados demuestran que tanto los grupos carbonilo cetónicos como los derivados de ácido pueden ser activados por estas especies.



Esquema 76

²¹⁹ Adición de ácido tioacético a β -nitroestirenos: Li, H.; Wang, J.; Zu, L.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2585.

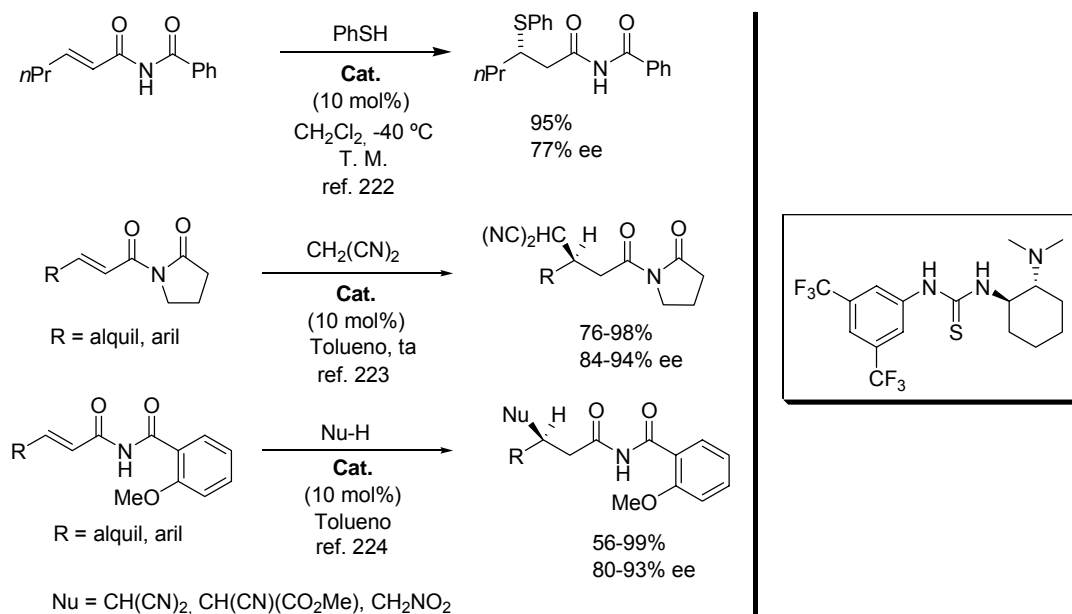
²²⁰ Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.

²²¹ Li, H.; Zu, L.; Wang, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3145.

²²² Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, *4*, 603.

²²³ Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413.

²²⁴ Hoashi, Y.; Okino, T.; T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032.



Esquema 77

En la *Figura 53* se representa el estado de transición propuesto por los autores para la reacción de adición de malononitrilo a imidas α,β -insaturadas, que basado en datos de espectroscopia de RMN sugiere la mencionada doble activación mediante enlaces de hidrógeno.

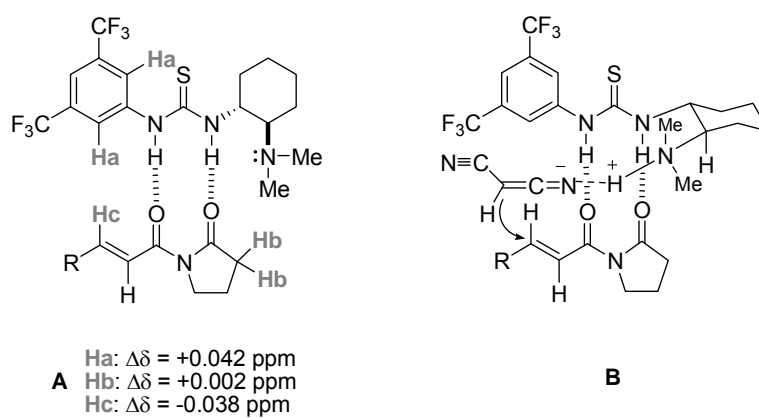
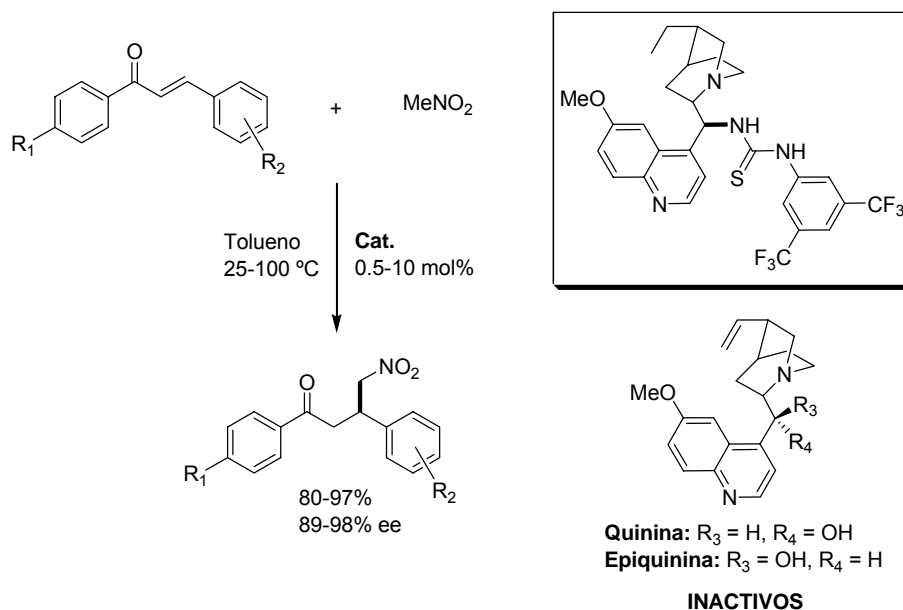


Figura 53. Datos espectroscópicos ^1H -RMN del complejo catalizador-sustrato (**A**) y estado de transición propuesto (**B**) para la adición de Michael catalizada por tiourea bifuncional.

Dentro de este grupo de reacciones de adición a compuestos carbonílicos α,β -insaturados como aceptores de Michael, cabe destacar los resultados obtenidos con una tiourea bifuncional que incorpora un fragmento amínico básico derivado de la epiquinina. Así, Soós y col. encontraron que catalizadores bifuncionales de tipo tiourea-chincona eran muy efectivos en la adición de nitrometano a chalconas²²⁵ (Esquema 78). Curiosamente, catalizadores análogos hidroxilados también bifuncionales derivados de quinina, que han demostrado su efectividad como organocatalizadores bifuncionales en procesos relacionados, resultaron ser inactivos en esta reacción, demostrando la importancia de una orientación relativa adecuada de los grupos funcionales ácido y básico en la molécula del catalizador.



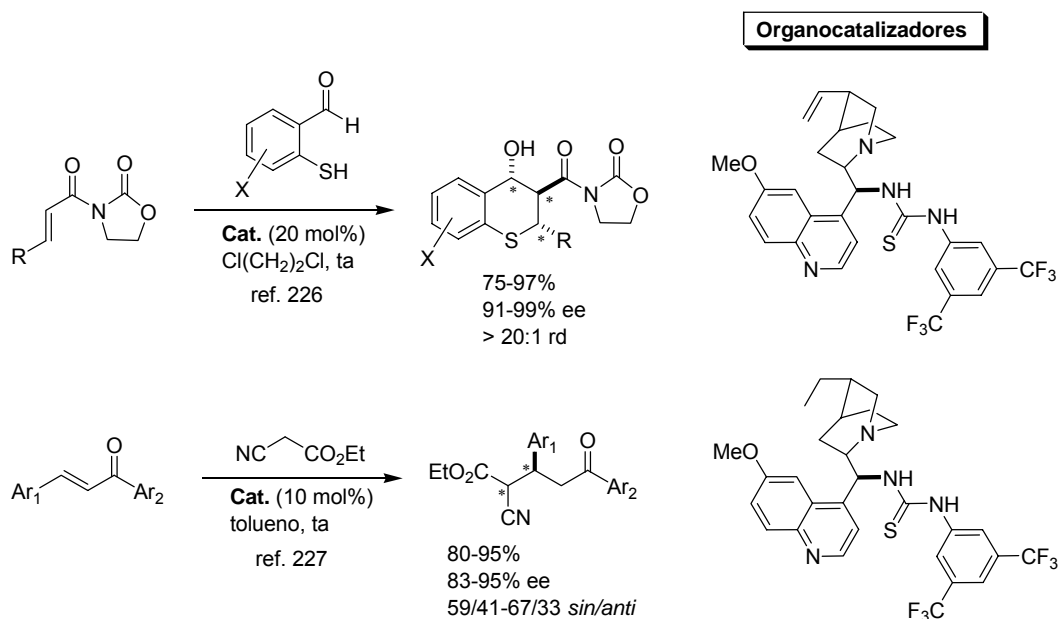
Esquema 78

Catalizadores bifuncionales tiourea-chincona han sido también empleados con éxito en reacciones en cascada Michael/aldólicas,²²⁶ y en la adición conjugada de α -cianoacetato de etilo a chalconas²²⁷ (Esquema 79).

²²⁵ Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

²²⁶ Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Xie, H.; Jiang, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1036.

²²⁷ Gu, C.; Liu, L.; Sui, Y.; Zhao, J.; Wang, D.; Chen, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 455.



Esquema 79

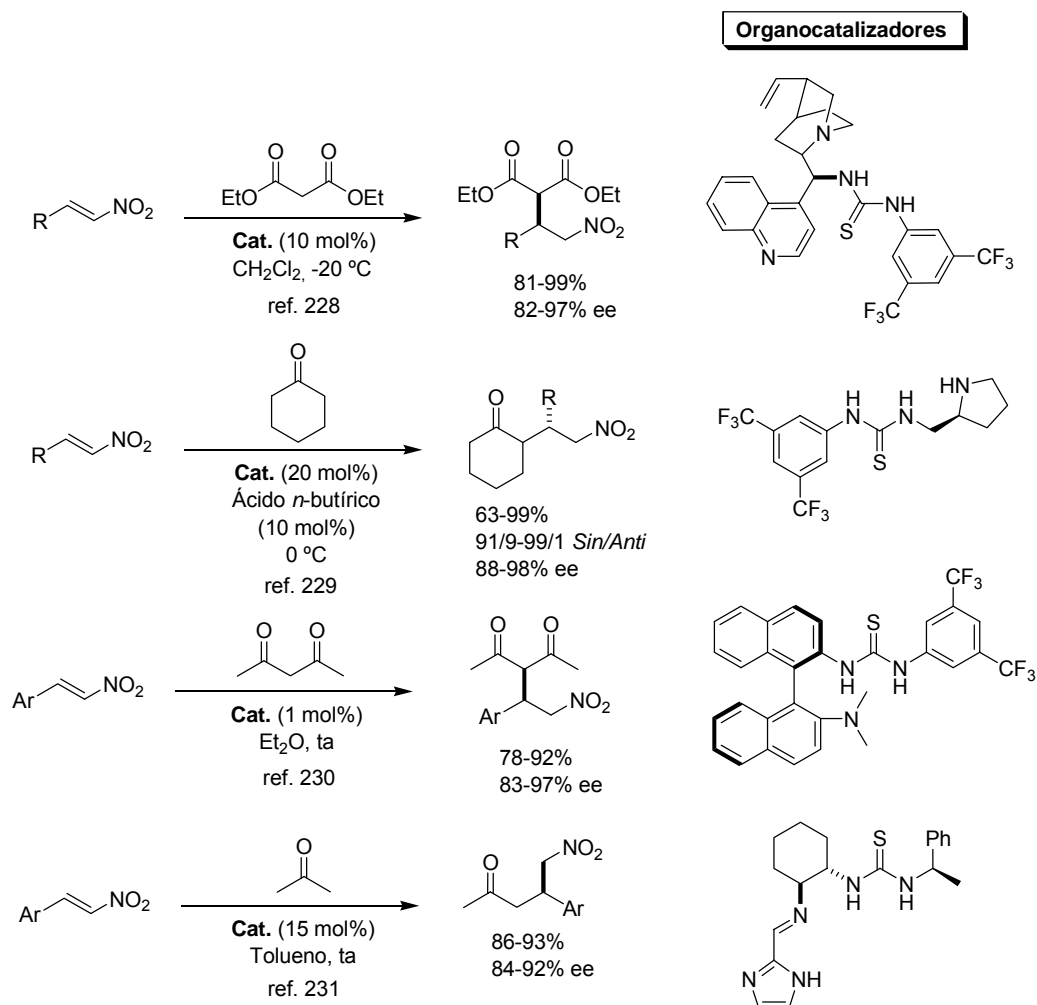
Catalizadores de tipo tiourea bifuncionales de una gran variedad estructural han sido ensayados con éxito en reacciones de adición conjugada a nitroalquenos empleando como nucleófilos distintos compuestos metilénicos activos, como el malonato de dietilo (catalizador tiourea-chincona),²²⁸ ciclohexanona (catalizador pirrolidina-tiourea),²²⁹ 2,4-pentanodiona (catalizador tiourea con quiralidad axial),²³⁰ y acetona (catalizador tiourea-imidazol)²³¹ (Esquema 80).

²²⁸ Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481; McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.

²²⁹ Cao, Y.; Lu, H.; Lai, Y.; Lu, L.; Xiao, W. *Synthesis* **2006**, *22*, 3795; Cao, C.; Ye, M.; Sun, X.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901.

²³⁰ Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713. Este mismo catalizador se ha mostrado efectivo en la reacción de Baylis-Hillman enantioselectiva: Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293.

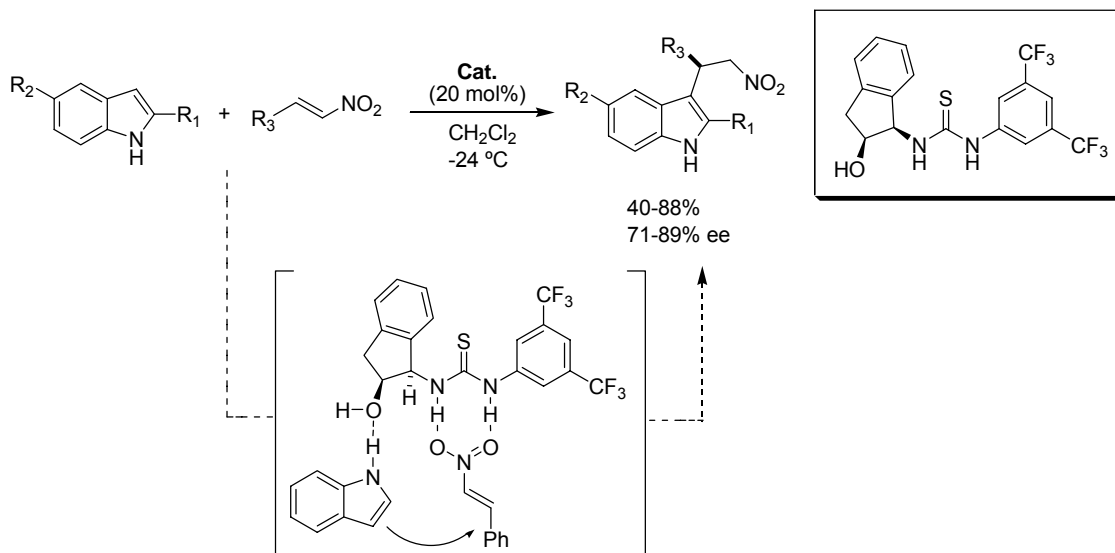
²³¹ Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4995; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826.



Esquema 80

Una mención especial requieren los resultados descritos para la adición de indoles a nitroalquenos promovidas por una tiourea bifuncional derivada de (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-ol²³² (Esquema 81). En este caso, teniendo en cuenta los pobres resultados obtenidos en la reacción del *N*-metil indol, se propuso que los dos hidrógenos de la tiourea debían activar al nitroalqueno y que la función hidroxilo interaccionaría con el protón indólico mediante un enlace de hidrógeno débil, dirigiendo el ataque del nucleófilo por la cara *si* de la nitroolefina.

²³² Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.



Esquema 81

Catalizadores con donación simple de enlace de hidrógeno

Estrategias eficientes para obtener altos excesos enantioméricos usando un solo enlace de hidrógeno, involucrando interacciones no covalentes para aportar una mayor rigidez al complejo catalizador-sustrato, comienzan a emerger. Entre los organocatalizadores de este tipo se encuentran fundamentalmente dioles, bifenoles e hidroxiácidos.

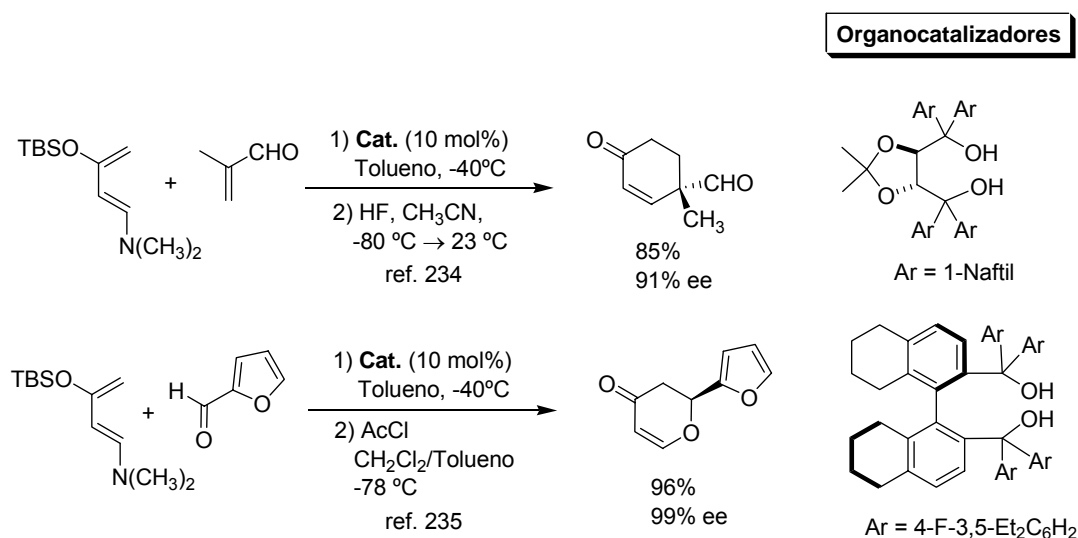
Los dioles quirales y bifenoles han ocupado una posición de importancia en el campo de la catálisis asimétrica. Los derivados del 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) y del $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL) son ligandos tremendamente útiles en la catálisis enantioselectiva mediada por ácidos de Lewis.²³³ Sin embargo, su aplicación como organocatalizadores es reciente.

Los primeros resultados del empleo de dioles quirales derivados del TADDOL en el campo de la organocatálisis enantioselectiva corresponden a la reacción hetero Diels-Alder de aminodienos con aldehídos alifáticos y aromáticos²³⁴ (Esquema 82). Modificaciones del

²³³ Artículos de revisión: a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92. b) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

²³⁴ Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146.

esqueleto han llevado a dioles con quiralidad axial que originan buenos resultados en las reacciones de este tipo empleando una amplia variedad de aldehídos.²³⁵



Esquema 82

Aunque estos catalizadores podrían actuar como donadores de un doble enlace de hidrógeno, numerosos estudios sugieren que, en la mayoría de los casos, existe un enlace de hidrógeno intramolecular entre los dos hidroxilos. Como resultado de esta interacción, el protón que no interviene en el enlace de hidrógeno incrementa su acidez y al mismo tiempo se define su orientación (*Figura 54*), quedando finalmente involucrado en un enlace de hidrógeno simple con el aceptor.

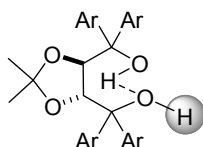
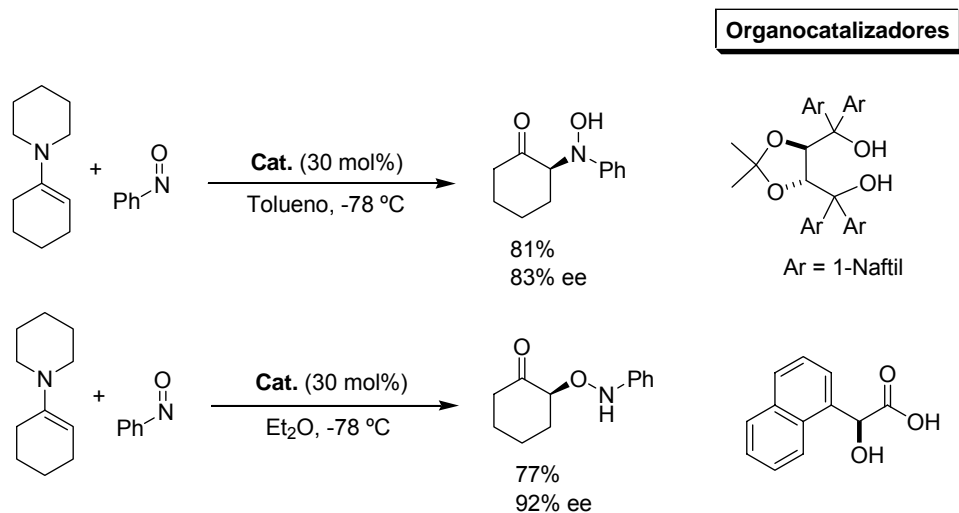


Figura 54. Enlace de hidrógeno intramolecular en el TADDOL.

²³⁵ Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.

El empleo de hidroxiácidos derivados del ácido glicólico como organocatalizadores en la reacción nitroso aldólica de enaminas conduce al producto *O*-nitroso aldólico, en claro contraste con los resultados obtenidos empleando TADDOL, que favorece una reacción de tipo *N*-nitroso aldólica²³⁶ (Esquema 83).



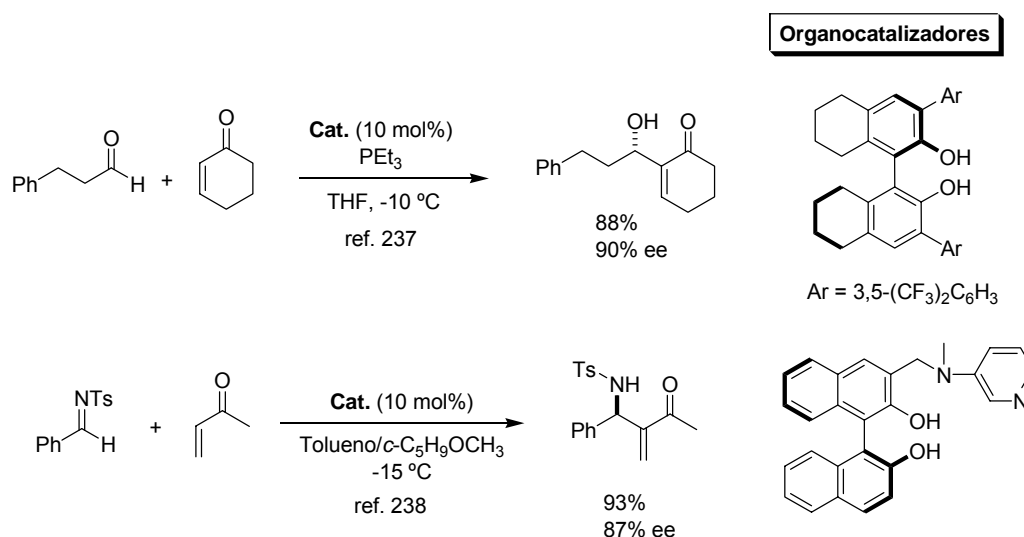
Esquema 83

La capacidad de los derivados del BINOL con quiralidad axial para actuar como donadores de hidrógeno se descubrió en el contexto de la reacción Morita-Baylis-Hillman enantioselectiva en la que la optimización del catalizador llevó a estructuras de tipo octahidro-BINOL.²³⁷ En este caso, no está totalmente claro si el catalizador actúa como donador de hidrógeno simple o doble. También se han descrito reacciones de tipo aza-Baylis-Hillman catalizadas por derivados de BINOL con un resto de piridina²³⁸ (Esquema 84). Estos catalizadores parecen jugar un papel de tipo bifuncional, en el que el protón del hidroxilo fenólico activa al electrófilo y el grupo piridino actúa como nucleófilo para generar el enolato.

²³⁶ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080.

²³⁷ Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165.

²³⁸ Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680.



Esquema 84

Derivados de ácidos fosfóricos quirales

Los ácidos fosfóricos con quiralidad planar derivados del binaftol demostraron su eficiencia en la catálisis de la reacción de Mannich enantioselectiva de iminas en el año 2004.²³⁹ La activación de iminas por ácidos fosfóricos (Esquema 85) constituye también la base de las reacciones de aza-Friedel-Crafts de furanos,²⁴⁰ la amidoalquilación de compuestos α -diazocarbonílicos,²⁴¹ la hidrofosfonilación asimétrica de aldiminas,²⁴² la aza-hetero Diels-Alder de iminas²⁴³ y la hidrogenación por transferencia de cetoiminas,²⁴⁴ quinolinas²⁴⁵ y cetonas α,β -insaturadas²⁴⁶ (Esquema 86).

²³⁹ a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

²⁴⁰ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.

²⁴¹ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360.

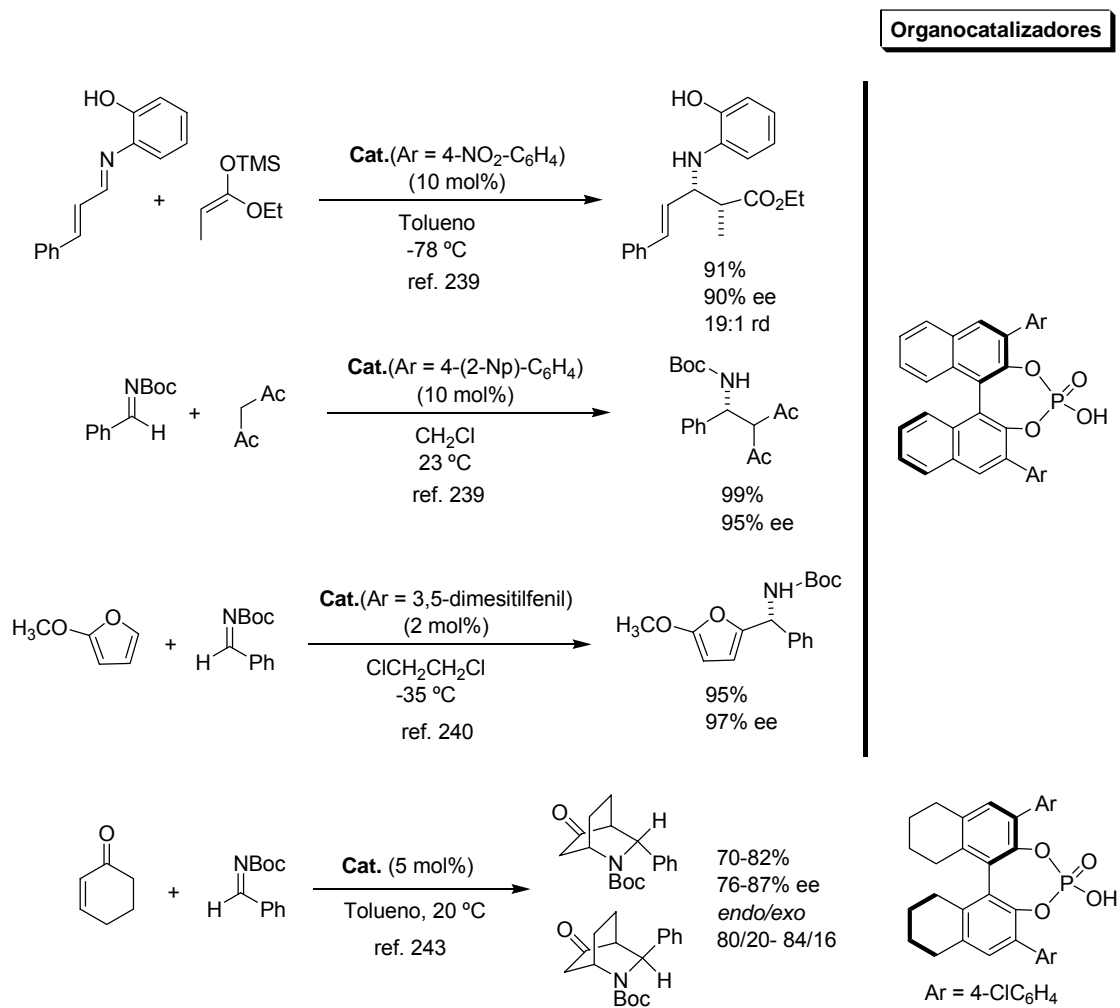
²⁴² Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.

²⁴³ Liu, H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023.

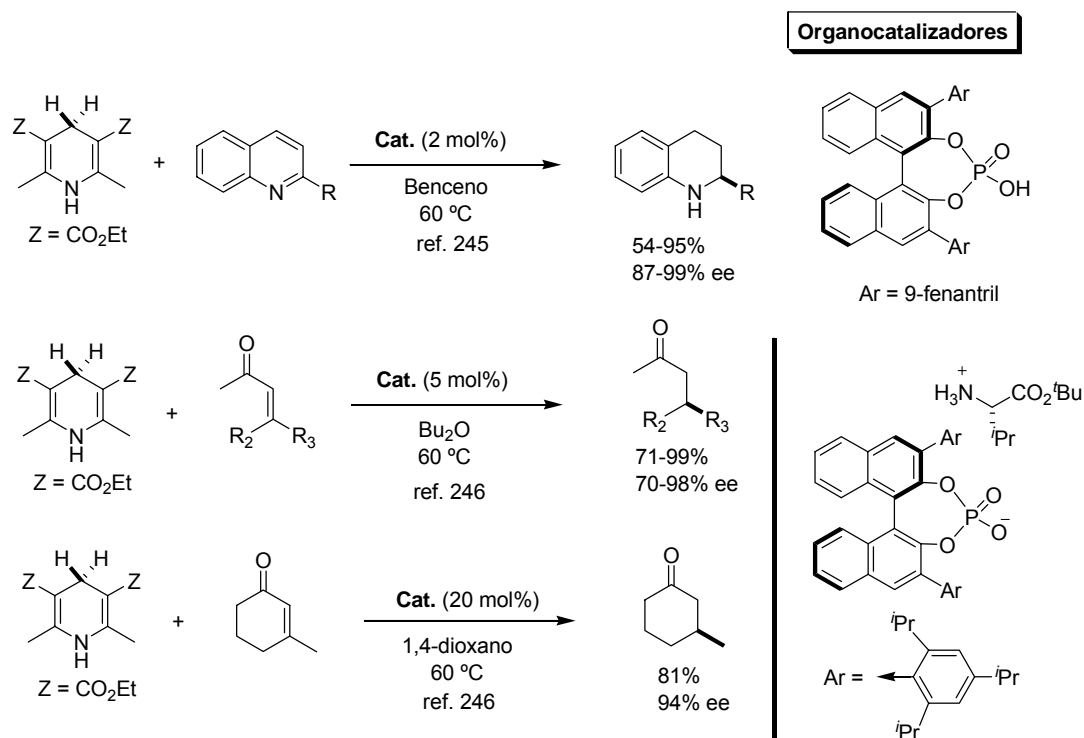
²⁴⁴ a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781. b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.

²⁴⁵ Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.

²⁴⁶ Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.



Esquema 85

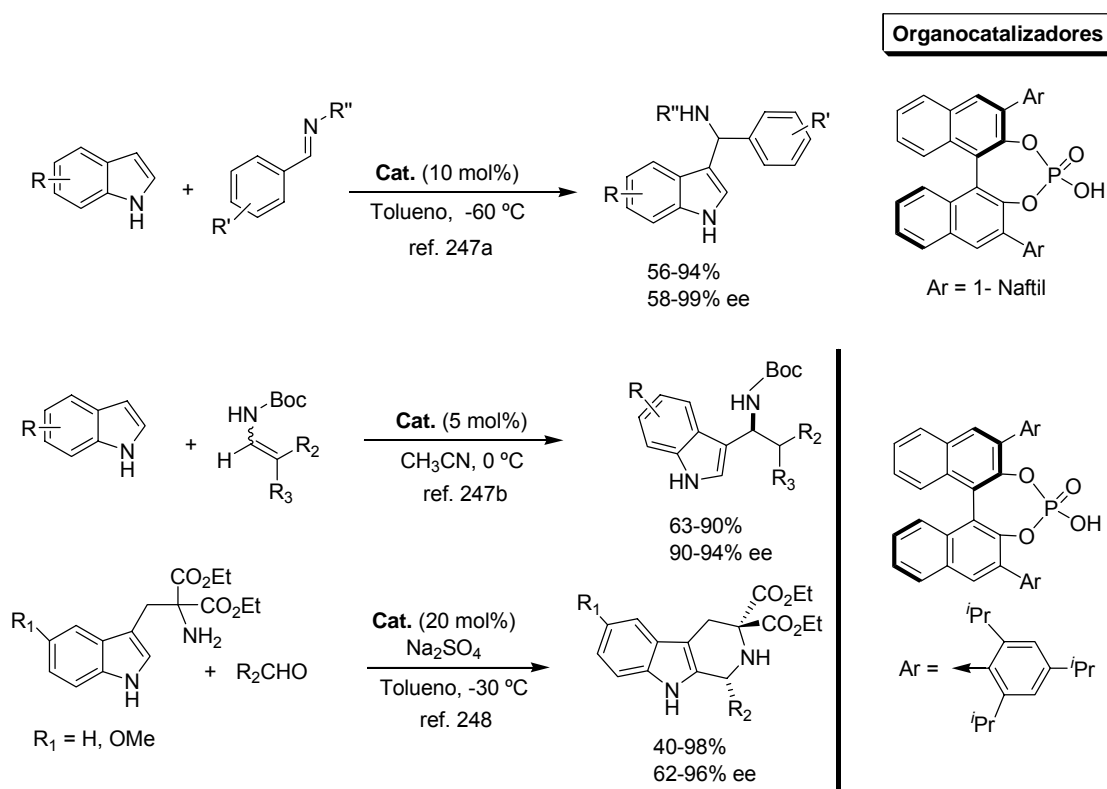


Esquema 86

Adicionalmente, estos compuestos han demostrado recientemente su efectividad catalítica en reacciones de Friedel-Crafts de indoles²⁴⁷ y en la reacción de Pictet-Spengler asimétrica²⁴⁸ (Esquema 87).

²⁴⁷ a) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484. b) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.

²⁴⁸ Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086.



Esquema 87

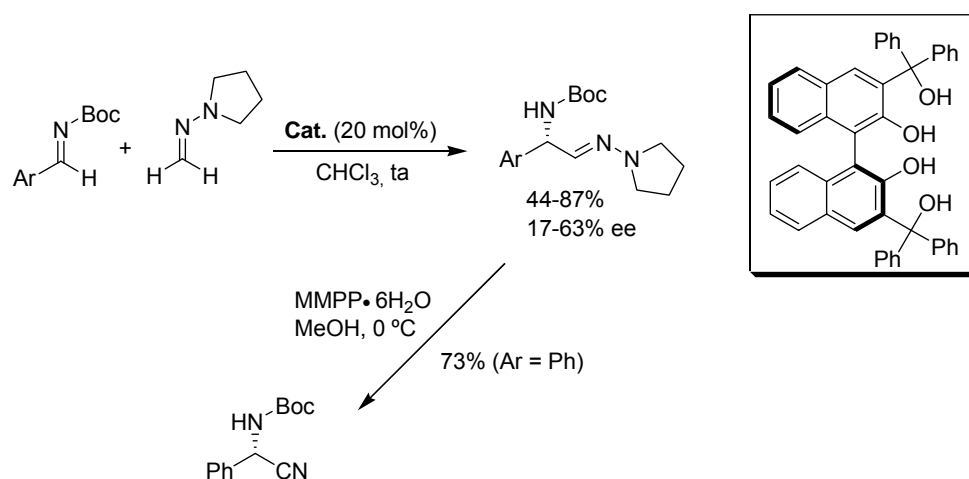
En cada una de estas reacciones, la presencia de sustituyentes aromáticos en las posiciones 3 y 3' del esqueleto del catalizador resultó ser crucial para conseguir elevadas enantioselectividades, y pequeñas variaciones en las propiedades estéricas y electrónicas de estos grupos aromáticos resultaron tener unos efectos muy pronunciados. Estas observaciones, así como la aparente limitación de esta química a sustratos aromáticos o aldehídos α,β -insaturados, sugieren que estos grupos juegan un papel importante en la orientación del sustrato probablemente a través de interacciones de tipo π - π .

II.3.2. Antecedentes de adición nucleofílica organocatalítica de *N,N*-dialquilhidrazonas.

Durante una década, las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas en síntesis asimétrica se han asociado a la eficiencia de auxiliares quirales como el SAMP y otros relacionados derivados de prolina. La difícil compatibilidad de estos reactivos con los ácidos de

Lewis ha demorado el desarrollo de reacciones enantioselectivas catalizadas por metales. Sin embargo, la activación por especies más suaves como organocatalizadores se presenta *a priori* particularmente apropiada para las características de estos reactivos, habiendo aparecido recientemente los primeros ejemplos de esta aproximación.

Así, la primera adición enantioselectiva catalizada por ácidos de Brønsted de la 1-metilenaminopirrolidina a iminas aromáticas *N*-Boc sustituidas se ha llevado a cabo en presencia de catalizadores derivados del 3,3'-bismetanol-2,2'-binaftol (BIMBOLs) en una reacción asimétrica de tipo imino énica.²⁴⁹ Se obtuvieron los aductos correspondientes con rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a buenos (*Esquema 88*). No se observó reacción en ausencia del catalizador, y el propio BINOL mostró una baja actividad catalítica. Por tanto, se requería la presencia de los grupos hidroxilo adicionales del BIMBOL para aumentar la acidez del sistema catalítico. Adicionalmente, las funciones aromáticas de las posiciones 3,3' resultaron ser esenciales para la efectividad del catalizador. La oxidación suave del producto de la adición empleando MMPP·6H₂O originó el correspondiente nitrilo en una reacción limpia, de alto rendimiento y sin racemización.



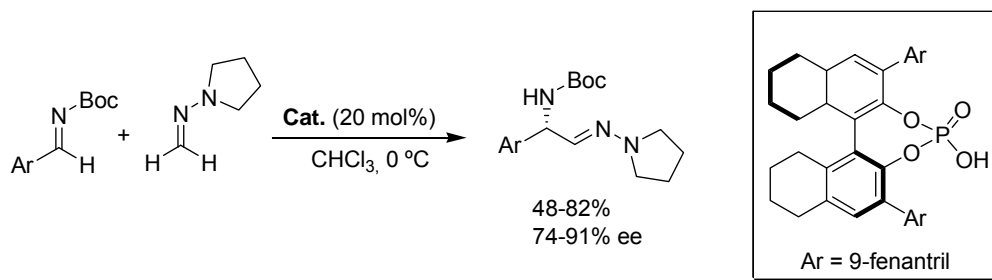
Esquema 88

Para esta misma reacción, se obtuvieron mejores resultados empleando ácidos fosfóricos derivados del 3,3'-di(fenantril)-H8-BINOL²⁵⁰ (*Esquema 89*), que originaron las

²⁴⁹ Dixon, D. J.; Tillman, L. *Synlett*, **2005**, *17*, 2635.

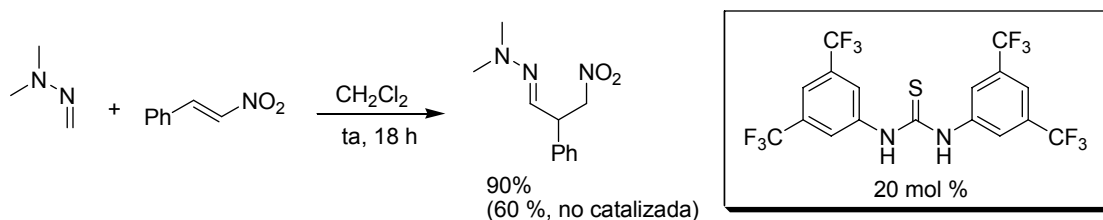
²⁵⁰ Rueping, M.; Sugiono, E.; Theissmann, T. Kuenkel, A.; Köckritz, A.; Pews-Davtyan, A.; Nemati, N.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065.

correspondientes aminohidrazonas con buenos rendimientos y enantioselectividades (hasta el 91% ee).



Esquema 89

Sin embargo, el punto de partida de la investigación que se proyectó en esta Tesis Doctoral, empleando *N,N*-dialquilhidrazonas como nucleófilos en procesos organocatalíticos lo constituye un trabajo previo a los anteriormente comentados llevado a cabo en colaboración con el grupo del Prof. Alfredo Ricci, en el que se demostró, por primera vez, la posibilidad de llevar a cabo la activación de electrófilos como los nitroalquenos para la adición conjugada de hidrazonas empleando tioureas como organocatalizadores. Así, mientras que la adición de la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído al β -nitroestireno en ausencia de catalizador originaba los correspondientes aductos con una conversión incompleta después de 18 horas, el uso de la 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea como organocatalizador (20%) condujo a la conversión total del producto de partida, aislándose el correspondiente aducto con un 90% de rendimiento tras el mismo tiempo de reacción²⁵¹ (Esquema 90).



Esquema 90

²⁵¹ Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Fini, F.; Sgarzani, V.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Ricci, A. *Synlett* **2006**, 239.

II.3.3. Adición organocatalítica de DAHFs a enoatos. Elección del sustrato y el organocatalizador.

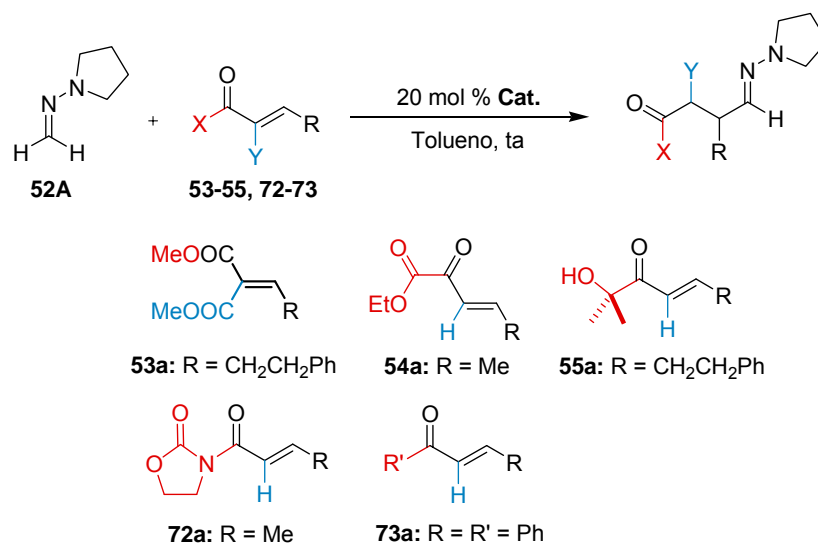
En la etapa inicial del estudio de la aproximación organocatalítica se investigó la adición conjugada de la 1-metilenaminopirrolidina **52A** a los mismos derivados de ácido α,β -insaturados o equivalentes de enoato (alquilidén malonato²⁵² **53a**, alquilidén glioxilato²⁵³ **54a** y α -hidroxienona²⁵⁴ **55a**) que se habían estudiado en las adiciones nucleofílicas asimétricas mediante catálisis con complejos metálicos (Apartado II.2.3.). Se estudiaron adicionalmente como sustratos la alquenoiloxazolidinona²⁵⁵ **72a** y la chalcona (**73a**) (*Esquema 91*).

²⁵² Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117; Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347. Zhou, J.; Ye, M. C.; Tang, Y. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 301; Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994; Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134.

²⁵³ Halland, N.; Velgaard, T.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5067; Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117; Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 160; Van Lingen, H. L.; Zhuang, W.; Hansen, T.; Rutjies, F. P. J. T.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1953.

²⁵⁴ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; García, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154; Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gomez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188; Palomo, C.; Pazos, R.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1161.

²⁵⁵ Sibi, M. P.; Gorikunti, U.; Liu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8357; Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnson, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480; Evans, D. A.; Willis, M. C.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865; Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203; Kitajima, H.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 568; Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17015.



Esquema 91

Teniendo en cuenta los precedentes mencionados de activación organocatalítica de sistemas carbonílicos α,β -insaturados para la adición de nucleófilos de distinta naturaleza, se llevó a cabo un estudio de diversos organocatalizadores de tipo ácido de Brønsted o donadores de hidrógeno (XLV-XLIX, Figura 55).

Cat. =

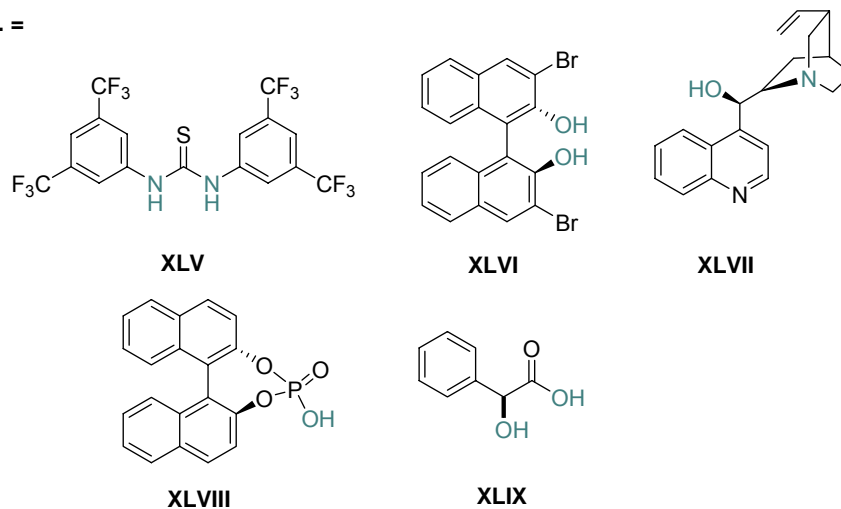


Figura 55. Organocatalizadores donadores de hidrógeno.

En la *Tabla 15* se recogen los resultados obtenidos del estudio inicial de reactividad para la adición de la hidrazona **52A** a los equivalentes de enoato (**53a-55a**, **72a-73a**) activados por 20 mol % de organocatalizadores **XLV-XLIX**, en reacciones llevadas a cabo en tolueno y a temperatura ambiente.

El sustrato más prometedor del estudio inicial fue el alquilidén glioxilato **54a**, que reaccionó incluso en ausencia de catalizador (entrada 3), mientras que, ninguno de los otros sustratos mostró reactividad en estas condiciones. El aducto **57Aa** (derivado de **54a**) resultó ser más estable en estas condiciones de reacción que en los experimentos llevados a cabo en presencia de ácidos de Lewis (Apartado **II.2.3.**), pudiendo ser aislado mediante cromatografía sobre gel de sílice previamente tratado con Et₃N.

La adición de cantidades subestequiométricas de los ácidos **XLVIII** (derivado de ácido fosfórico) y **XLIX** (derivado de ácido hidroxicarboxílico) disminuyó la velocidad del proceso, presumiblemente debido a una protonación parcial de la hidrazona **52A**. El derivado de BINOL **XLVI** y la chinconidina **XLVII** mostraron capacidad para activar el sustrato, pero el aducto obtenido fue racémico. Los mejores resultados se obtuvieron empleando la tiourea aquiral **XLV**, que podría actuar mediante una doble activación por puentes de hidrógeno con las dos funciones oxigenadas presentes en el α -cetoéster β,γ -insaturado **54a**.

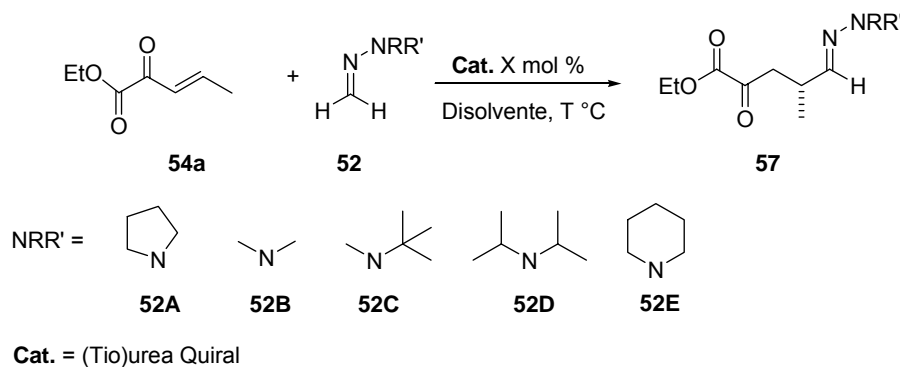
Tabla 15. Adición de **52A** a **53-55**, **72-73** en ausencia y presencia de los organocatalizadores (**XLV-XLIX**).

Entrada	Sustrato	Catalizador	t(h)	Conversión ^a (%)
1	53a	--	72	---
2	53a	XLV-XLIX	72	---
3	54a	--	24	50
4	54a	XLV	24	>99
5	54a	XLVI, XLVII	24	80
6	54a	XLVIII, XLIX	24	30
7	55a	--	72	---
8	55a	XLV-XLIX	72	---
9	72a	--	72	---
10	72a	XLV-XLIX	72	---
11	73a	--	72	---
12	73a	XLV-XLIX	72	---

a) Determinada mediante ¹H-RMN.

II.3.4. Adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs al alquilidén glioxilato **54a**. Optimización de las condiciones de reacción.

Tras un primer estudio de sustratos y de tipos de donadores de H, se estableció el alquilidén glioxilato **54a** como modelo para el estudio de la versión enantioselectiva de la adición de DAHFs, empleando como organocatalizadores ureas y tioureas quirales (*Esquema 92*).

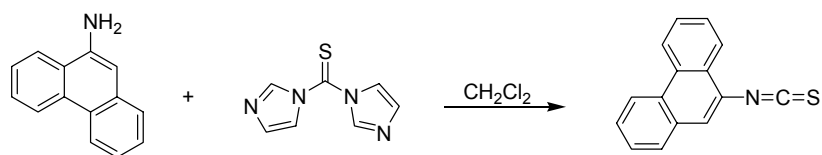


Esquema 92

II.3.4.1. Estudio de (tio)ureas quirales.

Se estudió el comportamiento de las (tio)ureas quirales **74a-h** (*Figura 56*), que se prepararon fácilmente en un solo paso de reacción con rendimientos casi cuantitativos, mediante reacciones de acoplamiento entre 3,5-bis(trifluorometil)feniliso(tio)cianato o 9-isotiocianatofenantreno²⁵⁶ y las correspondientes aminas o aminoalcoholes quirales (comercialmente asequibles). Estos compuestos mantienen el motivo estructural del catalizador **XLV**, necesario para la activación bidentada por puentes de hidrógeno del sustrato **54a**.

²⁵⁶ Se prepara a partir de tiocarbonildiimidazol (alternativa al tiosfogeno):



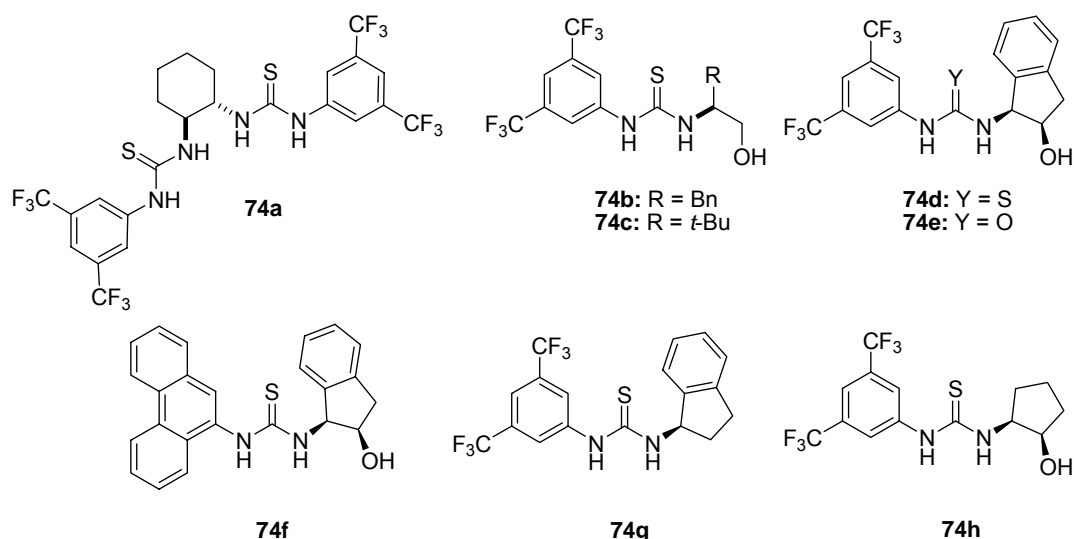


Figura 56. (Tio)ureas quirales.

En los ensayos llevados a cabo con los catalizadores **74a-h** (20 mol%) para la adición de DAHFs a **54a**, en tolueno y a temperatura ambiente (Tabla 16, entradas 1-8), se observó, en todos los casos, un aumento de la reactividad con respecto a la adición no catalizada (50% de conversión, 24 h). Sin embargo, sólo los catalizadores **74d-f**, derivados de (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol, mostraron niveles de enantioselectividad prometedores (30, 32 y 28% ee, respectivamente, Tabla 16, entradas 4-6).

Los ensayos llevados a cabo en distintos disolventes indicaron que el uso de CHCl₃, THF o CH₃CN influía negativamente en la enantioselectividad del proceso (entradas 10-12), mientras que CH₂Cl₂ proporcionaba un ligero aumento de la misma, obteniéndose el aducto **57Aa** con un exceso enantiomérico del 33% (entrada 9).

Tabla 16. Adición enantioselectiva de **52A** a **54a** catalizada por (tio)ureas **74a-h**.

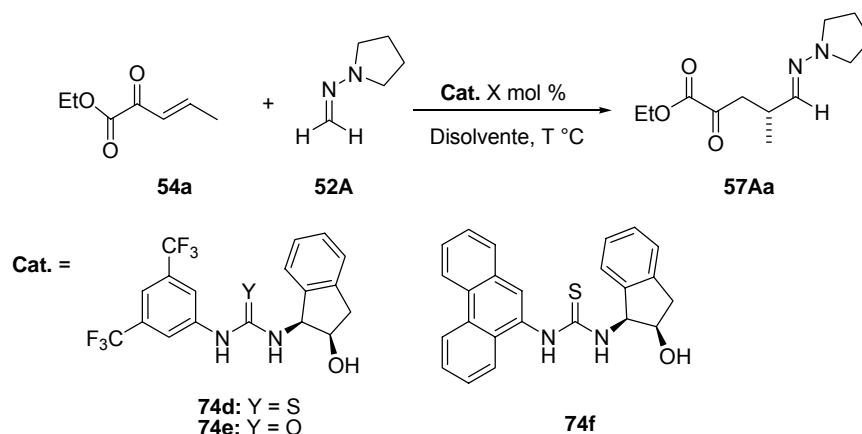
Entrada	Catalizador	Disolvente	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	74a	Tolueno	18	>99	Rac.
2	74b	Tolueno	18	>99	10
3	74c	Tolueno	18	>99	14
4	74d	Tolueno	18	>99	30
5	74e	Tolueno	18	>99	32
6	74f	Tolueno	18	>99	28
7	74g	Tolueno	18	>99	14
8	74h	Tolueno	18	>99	17
9	74d	CH ₂ Cl ₂	18	>99	33
10	74d	CHCl ₃	18	>99	24
11	74d	THF	18	>99	14
12	74d	CH ₃ CN	18	>99	14

a) Determinada mediante ¹H-RMN. b) Determinado mediante HPLC.

Por otra parte, se analizó la influencia de la estructura del fragmento amínico de la *N,N*-dialquilhidrazona, observándose para las reacciones de las hidrazonas **52B-E** tiempos de reacción más prolongados y productos de adición casi racémicos.

II.3.4.2. Efecto de la temperatura y la concentración del catalizador.

En la siguiente etapa de la investigación se analizó la influencia de la temperatura y la carga catalítica (Tabla 17) sobre la reacción modelo de la hidrazona **52A** y el alquilidén glioxilato **54a** catalizada por **74d-f**, empleando fundamentalmente CH₂Cl₂ como disolvente (Esquema 93).



Esquema 93

Como se puede observar en la *Tabla 17*, el descenso de la temperatura tuvo un efecto muy favorable sobre la enantioselectividad del proceso. En primer lugar, en las reacciones llevadas a cabo a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se observó un aumento considerable del exceso enantiomérico, que pasó a ser del orden del 60% para las reacciones en CH_2Cl_2 , valores ligeramente superiores a los obtenidos en tolueno a esta misma temperatura (entradas 1 y 2).²⁵⁷ El descenso de la temperatura hasta $-45\text{ }^\circ\text{C}$ no sólo tuvo un efecto positivo adicional en la enantioselectividad (hasta 64-68% ee, entradas 5-6), sino que permitió diferenciar entre los tres catalizadores ensayados. Así, los mejores resultados combinando reactividad y enantioselectividad se obtuvieron con la tiourea **74d** que contiene el grupo bistrifluorometilfenilo (comparar entradas 5, 6 y 11).

El aumento del tiempo de reacción observado cuando se emplea la urea **74e** (96 h) respecto a la tiourea **74d** (48 h) desfavorece el empleo del catalizador **74e** en menor concentración o su uso a temperaturas inferiores. La menor actividad observada en el caso de la urea **74e** podría deberse, teniendo en cuenta lo descrito en la bibliografía para reacciones catalizadas por este tipo de compuestos, a la pérdida de concentración efectiva del organocatalizador por autocomplejación²⁵⁸ o bien a problemas de solubilidad.

²⁵⁷ Para trabajar a baja temperatura se eligió CH_2Cl_2 debido a la mejor solubilidad de los catalizadores. Sin embargo, eventualmente se llevaron a cabo reacciones en tolueno sin pérdidas significativas de reactividad o enantioselectividad. Comparar entradas 1 vs 2 y 10 vs 11 (*Tabla 16*).

²⁵⁸ La menor electronegatividad del azufre respecto al oxígeno provoca que la autocomplejación (interacción de los grupos NH con el grupo carbonilo o tiocarbonilo de otra molécula) en **74d** sea menos favorable.

Por otra parte, una disminución de la carga catalítica de **74d** hasta el 10% resultó en una mejora de la enantioselectividad del producto **57Aa** (70% ee), manteniéndose un adecuado nivel de conversión (entrada 7). El escalado de la reacción desde 0.1 hasta 0.25 mmol de sustrato no tuvo consecuencias en cuanto a la reactividad, obteniéndose el aducto **57Aa** con un 76% ee (entrada 8). Finalmente, en las condiciones optimizadas, la reacción se llevó a cabo a -60 °C, obteniéndose **57Aa** con un exceso enantiomérico del 80% (entrada 14).

Tabla 17. Efecto de la temperatura y la carga catalítica en la adición enantioselectiva de **52A** a **54a** catalizada por (tio)ureas **74d-f**.

Entrada	Catalizador (mol %)	Disolvente	T (°C)	t(h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	74d (20)	CH ₂ Cl ₂	-20	18	>99	61
2	74d (20)	Tolueno	-20	18	>99	58
3	74d (20)	CH ₂ Cl ₂	-30	18	>99	62
4	74d (10)	CH ₂ Cl ₂	-30	18	>99	64
5	74d (20)	CH ₂ Cl ₂	-45	48	>99	64
6	74e (20)	CH ₂ Cl ₂	-45	96	>99	68
7	74d (10)	CH ₂ Cl ₂	-45	72	98	70
8 ^c	74d (10)	CH ₂ Cl ₂	-45	72	98	76
9	74d (5)	CH ₂ Cl ₂	-45	84	95	72
10	74f (20)	Tolueno	-45	72	98	60
11	74f (20)	CH ₂ Cl ₂	-45	72	>99	62
12	74f (5)	CH ₂ Cl ₂	-45	72	90	38
13	74d (20)	CH ₂ Cl ₂	-60	53	95	72
14 ^c	74d (10)	CH ₂ Cl ₂	-60	72	90	80

a) Determinada mediante ¹H-RMN.

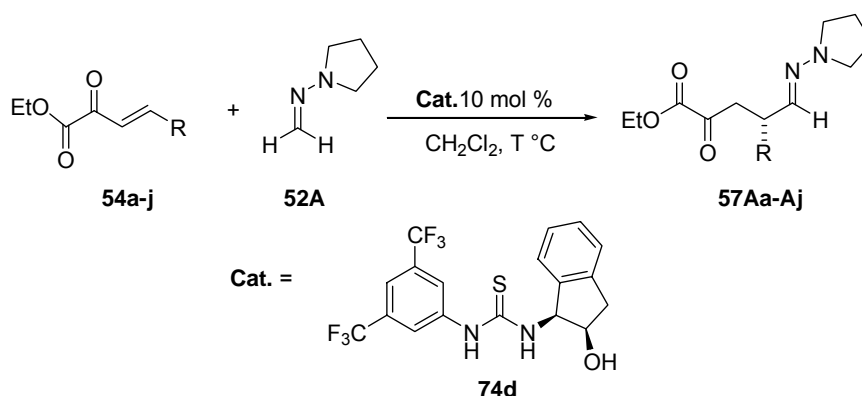
b) Determinado mediante HPLC.

c) 0.25 mmol de (E)-2-oxopent-3-enoato de etilo **54a**.

II.3.5. Adición organocatalítica enantioselectiva de **52A** a alquilidén glioxilatos diferentemente sustituidos **54aj**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para el sustrato **54a**, se extendió la metodología a alquilidén glioxilatos con diferentes sustituyentes alifáticos y aromáticos (*Esquema 94*). Se obtuvieron de esta manera los correspondientes aductos alifáticos **57Aa**,

57Ac-Ai con buenos rendimientos y enantioselectividades (*Tabla 18*). Los derivados aromáticos **57Ab** y **57Aj** resultaron ser más inestables²⁵⁹ y se obtuvieron en reacciones llevadas a cabo a -30 °C con excesos enantioméricos en torno al 40% (entradas 3 y 11).



Esquema 94

En la *Tabla 18* se recogen las condiciones de reacción optimizadas para cada sustrato. La temperatura óptima de reacción osciló entre -30 y -60 °C, observándose enantioselectividades notablemente inferiores en los sustratos más impedidos y por tanto menos reactivos (conversiones inferiores al 95% tras 72 horas, R = *t*-Bu, CH₂-*t*-Bu y ciclopropilo, entradas 6, 8 y 10 respectivamente).²⁶⁰

²⁵⁹ Los aductos **57Ab** y **57Aj**, aislados tras purificación cromatográfica se descomponen rápidamente.

²⁶⁰ Se observó que cuando la conversión del alquilidén glioxilato no es completa (reacciones a baja temperatura y sustratos más impedidos estéricamente o, eventualmente, menores tiempos de reacción), la enantioselectividad del proceso disminuye. Probablemente, la diferencia de reactividad del sistema a temperatura ambiente respecto a baja temperatura provoca que, durante el proceso de purificación, el alquilidén glioxilato activado todavía por la tiourea reaccione con la hidrazona **52A** de manera menos enantioselectiva.

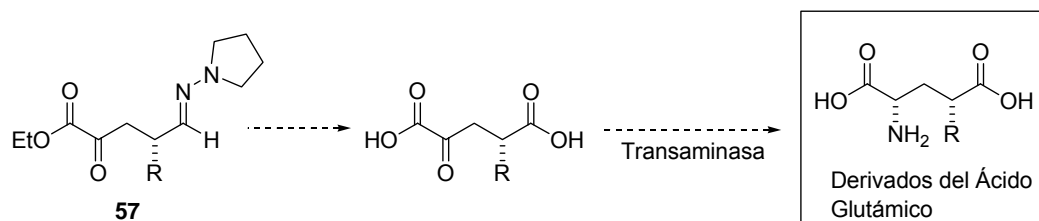
Tabla 18. Adición enantioselectiva de **52A** a alquilidén glioxilatos **54a-j** catalizada por la tiourea **74d**.

Entrada	Sustrato	R	T (°C)	t(h)	Aducto, Rdto ^a (%)	ee ^b (%)	Conf.
1	54a	Me	-45	72	57Aa , 70	76	<i>R</i>
2	54a	Me	-60	72	57Aa , 60	80	<i>R</i>
3	54b	Ph	-30	24	57Ab , 65	36	<i>S</i>
4	54c	<i>i</i> -Pr	-45	72	57Ac , 80	78	<i>S</i>
5	54d	<i>i</i> -Bu	-45	72	57Ad , 75	78	<i>R</i>
6 ^c	54e	<i>t</i> -Bu	-60	72	57Ae , 57	50	<i>S</i>
7 ^c	54f	n-Pentilo	-60	72	57Af , 61	70	<i>R</i>
8	54g	CH ₂ - <i>t</i> -Bu	-45	72	57Ag , 64	58	<i>R</i>
9	54h	Ciclohexilo	-45	72	57Ah , 82	72	<i>S</i>
10	54i	Ciclopropilo	-45	72	57Ai , 60	54	<i>S</i>
11 ^c	54j	2-Tiofenil	-30	24	57Aj , 50	40	<i>R</i>

a) Producto aislado. b) Determinado mediante HPLC. c) 20 mol % de Cat.

II.3.6. Transformaciones de interés. Síntesis de los nitrilos **75a** y **75c** y del diéster **76a**.

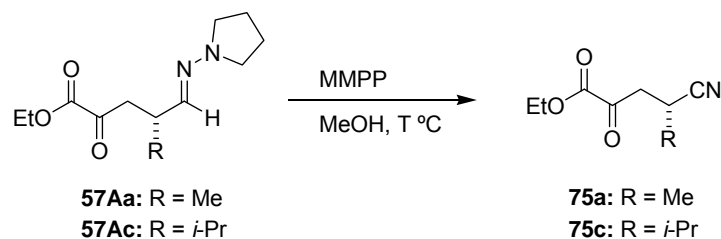
Los aductos **57** son productos 1,4-dicarbonílicos enmascarados, intermedios útiles para la síntesis de moléculas de interés biológico, y en especial como precursores de análogos del ácido glutámico (*Esquema 95*).



Esquema 95

Con objeto de demostrar su versatilidad, los aductos **57Aa** y **57Ac** se transformaron en los correspondientes nitrilos **75a** y **75c** (*Esquema 96*) mediante rotura oxidante del grupo

hidrazono con MMPP,²⁶¹ transformación que constituye nuevamente un ejemplo de la utilidad de *N,N*-dialquilhidrazonas como equivalentes neutros de cianuro.



Esquema 96

En la *Tabla 19* se recogen los resultados de la optimización de esta transformación, que requirió el empleo de 0.6 mmoles de MMPP por mmol de hidrazona a -25 °C, en MeOH. La ausencia de racemización del proceso se comprobó mediante CG en fase quiral de los nitrilos **75a** y **75c**.

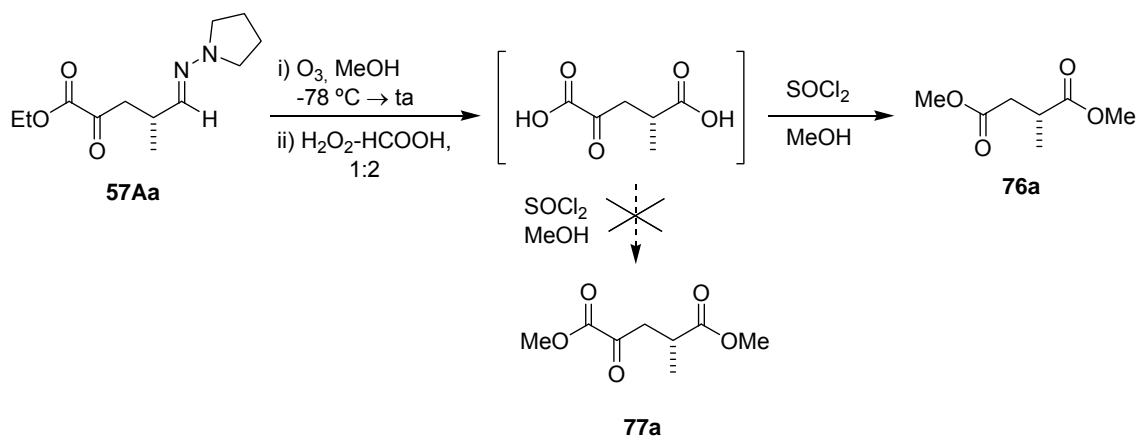
Tabla 19. Optimización de la síntesis de **75a** y **75c**.

Entrada	Aducto	R	MMPP (mmol/mmol 57)	T (°C)	t(h)	Nitrilo, Rdto ^a (%)	ee ^b (%)
1	57Aa	Me	1.2	0	0.5	75a , 53	80
2	57Aa	Me	0.6	-25	20	75a , 74	80
3	57Ac	<i>i</i> -Pr	1.2	0	0.5	75c , 56	68 ^c
4	57Ac	<i>i</i> -Pr	0.6	-25	20	75c , 88	68 ^c

a) Producto aislado. b) Determinado mediante CG. c) Partiendo de **57Ac** con 68% ee.

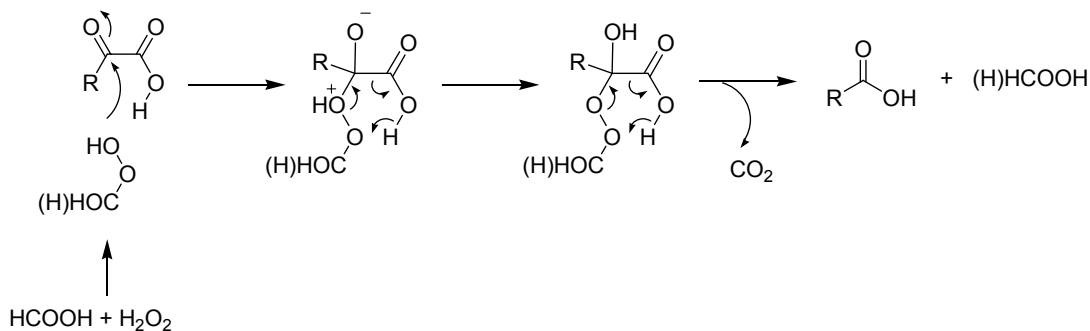
Adicionalmente, se abordó la desprotección de la función hidrazona mediante ozonólisis. Esta reacción tuvo lugar rápidamente, originando el compuesto 1,4-dicarbonílico, relativamente inestable, que se intentó caracterizar como su correspondiente ácido carboxílico obtenido mediante oxidación (empleando una mezcla H₂O₂-HCOOH, 1:2). Sin embargo, la posterior esterificación *in situ* del producto resultante de esta transformación con cloruro de tionilo en MeOH originó el (*R*)-metilsuccinato de dimetilo **76a** (56%, 3 pasos) en lugar del producto esperado **77a** (*Esquema 97*).

²⁶¹ Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141.



Esquema 97

La formación de **76a** involucra una rotura oxidante del fragmento 1,2-dicarbonílico, que podría comenzar con el ataque sobre el carbonilo cetónico del ácido α -cetocarboxílico por el peróxido de hidrógeno, o más probablemente por el peroxiácido formado por reacción del mismo con ácido fórmico.²⁶² El intermedio de tipo Baeyer-Villiger así formado sufriría una descarboxilación que conduciría a la formación del ácido observado²⁶³ (Esquema 98).



Esquema 98

²⁶² Hamilton, G. A. *Prog. Bioorg. Chem.* **1971**, *83*, 1; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed. Benjamin, W. A.; Park, M. **1972**, California.

²⁶³ Ejemplos de descarboxilación oxidante de α -cetoácidos: Isbell, H. S.; Frush, H. L.; Orhanovic, Z. *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 283; Tamion, R. *U.S. Patent 6*, **2001**, 245, 940; Tamion, R. *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 252662; Moriarty, R. M.; Melnick, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1017.

Esta descarboxilación simultánea al proceso de oxidación presenta un especial interés, porque permite la síntesis directa de derivados del ácido succínico enantioméricamente enriquecidos,²⁶⁴ de gran potencial farmacológico y clínico. Así, determinados ácidos succínicos son potentes inhibidores de IMP-1 metalo- β -lactamasa,²⁶⁵ enzima detectada en ciertos agentes patógenos resistentes a antibióticos β -lactámicos, y varios mono- o di-ésteres succínicos presentan actividad insulino-trópica.²⁶⁶

II.3.7. Determinación de la configuración absoluta de los aductos 57Aa-Aj. Transcurso estereoquímico de la adición de 52A a alquilidén glioxilatos.

La configuración absoluta *R* del nuevo centro estereogénico creado en el aducto **57Aa** se determinó por correlación química del diéster **76a**, comercialmente asequible en ambas formas enantioméricas. La configuración absoluta de los restantes aductos y derivados se asignó por analogía, asumiendo un camino de reacción uniforme.

Un análisis comparativo de los resultados obtenidos con la tiourea **74d** (con resto de indanilamina) y las tioureas **74g** (con un grupo indanilamina pero carente de grupo hidroxilo) y **74h** (con resto de aminociclopentanol, no aromático) sugieren un modo de acción bifuncional del catalizador **74d** (*Figura 57*). La conversión en todos los casos es total (ver *Tabla 16*, entradas 4, 7-8), sugiriendo una activación del sustrato por doble donación de enlaces de hidrógeno por parte de la tiourea, presente en todos ellos. Por otra parte, el grupo hidroxilo parece ejercer un papel fundamental sobre el control estereoquímico del proceso.

²⁶⁴ Se comprobó la ausencia de racemización en el proceso global mediante CG quiral.

²⁶⁵ Toney, J. H.; Hammond, G. G.; Fitzgerald, P. M. D.; Sharma, N.; Balkovec, J. M.; Rouen, G. P.; Olson, S. H.; Hammond, M. L.; Greenlee, M. L.; Gao, Y. *J. Biological Chemistry* **2001**, *276*, 31913.

²⁶⁶ MacDonald, M. J.; Fahien, L. A. *Diabetes*, **1988**, *37*, 997.

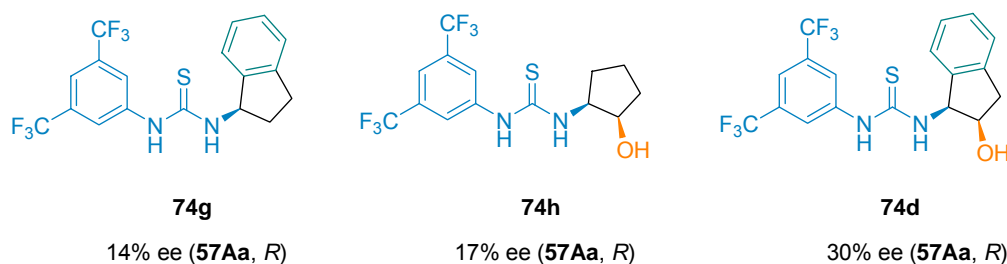


Figura 57. Comparación de la enantioselectividad alcanzada, a temperatura ambiente, por las tioureas **74d**, **74g-h** en la adición de **52A** a **54a**.

Con objeto de obtener información sobre la estructura del complejo catalizador-sustrato, que apoye la formulación de una posible propuesta mecanística, se analizó la interacción tiourea-sustrato mediante $^1\text{H-RMN}^{267}$ a distintas temperaturas. En las Figuras **58-60** se recogen los espectros del sustrato **54a**, el catalizador **74d** y una mezcla catalizador-sustrato 1:1, todos ellos en CD_2Cl_2 a 243K. Se observó que la interacción sustrato-catalizador no supuso una modificación significativa de las señales del alquilidén glioxilato **54a**. Por el contrario, sí se observaron variaciones significativas en el espectro del catalizador **74d**, especialmente en los valores de desplazamiento químico de los protones de grupo NH, protones aromáticos del anillo de bis(trifluorometil)benceno, CHNH , y los del grupo hidroxilo (*Figura 61*).²⁶⁸

²⁶⁷ 0.04 mmol del sustrato **54a**, 0.04 mmol del catalizador **74d**, 0.6 mL de CD_2Cl_2 (500 MHz).

²⁶⁸ Desafortunadamente, los experimentos tipo NOE no proporcionaron información sobre la disposición relativa de ambas moléculas.

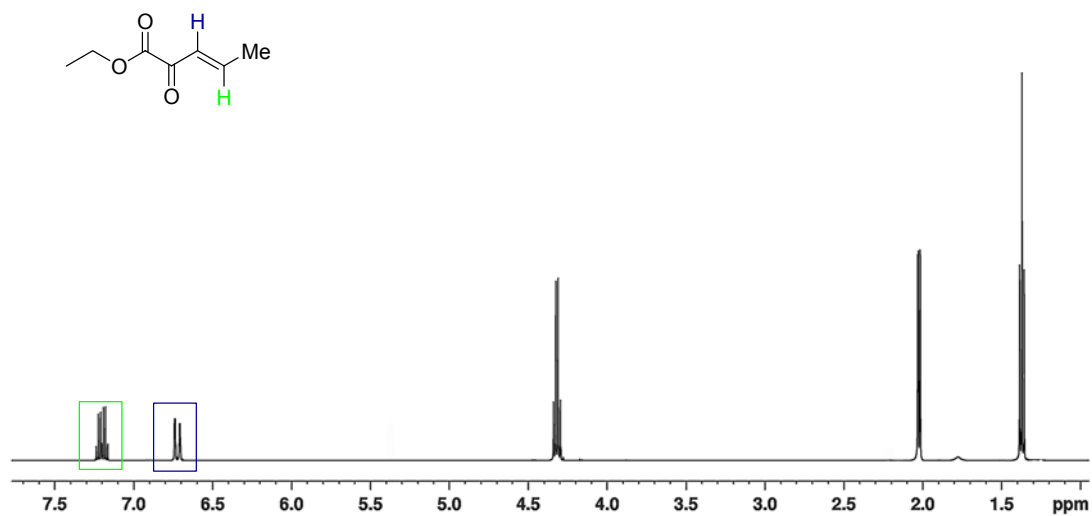


Figura 58. Espectro de ¹H-RMN del sustrato **54a** (500 MHz, CD₂Cl₂, 243K).

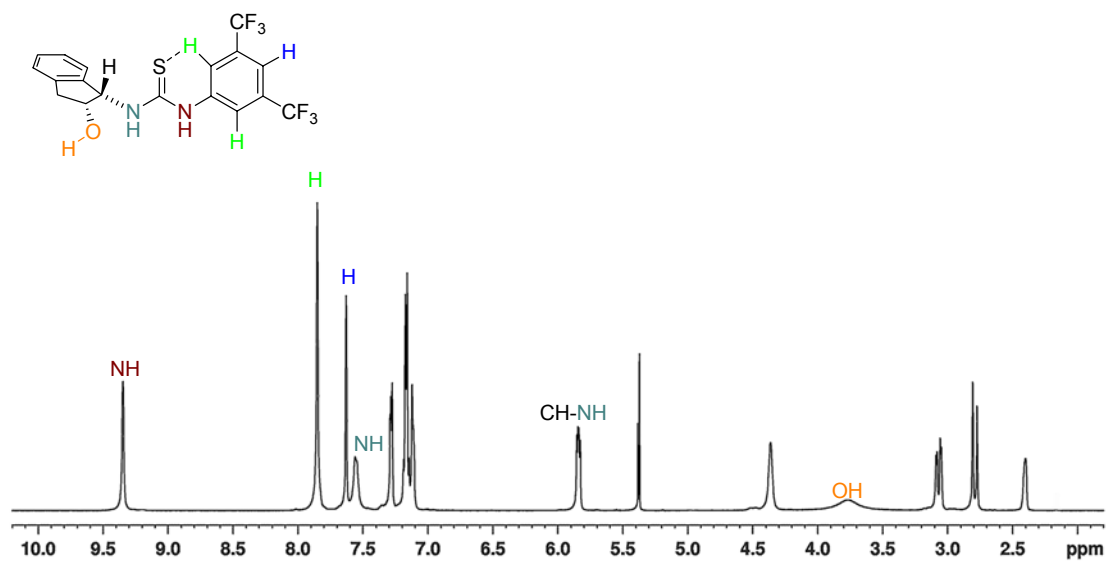


Figura 59. Espectro de ¹H-RMN del catalizador **74d** (500 MHz, CD₂Cl₂, 243K).

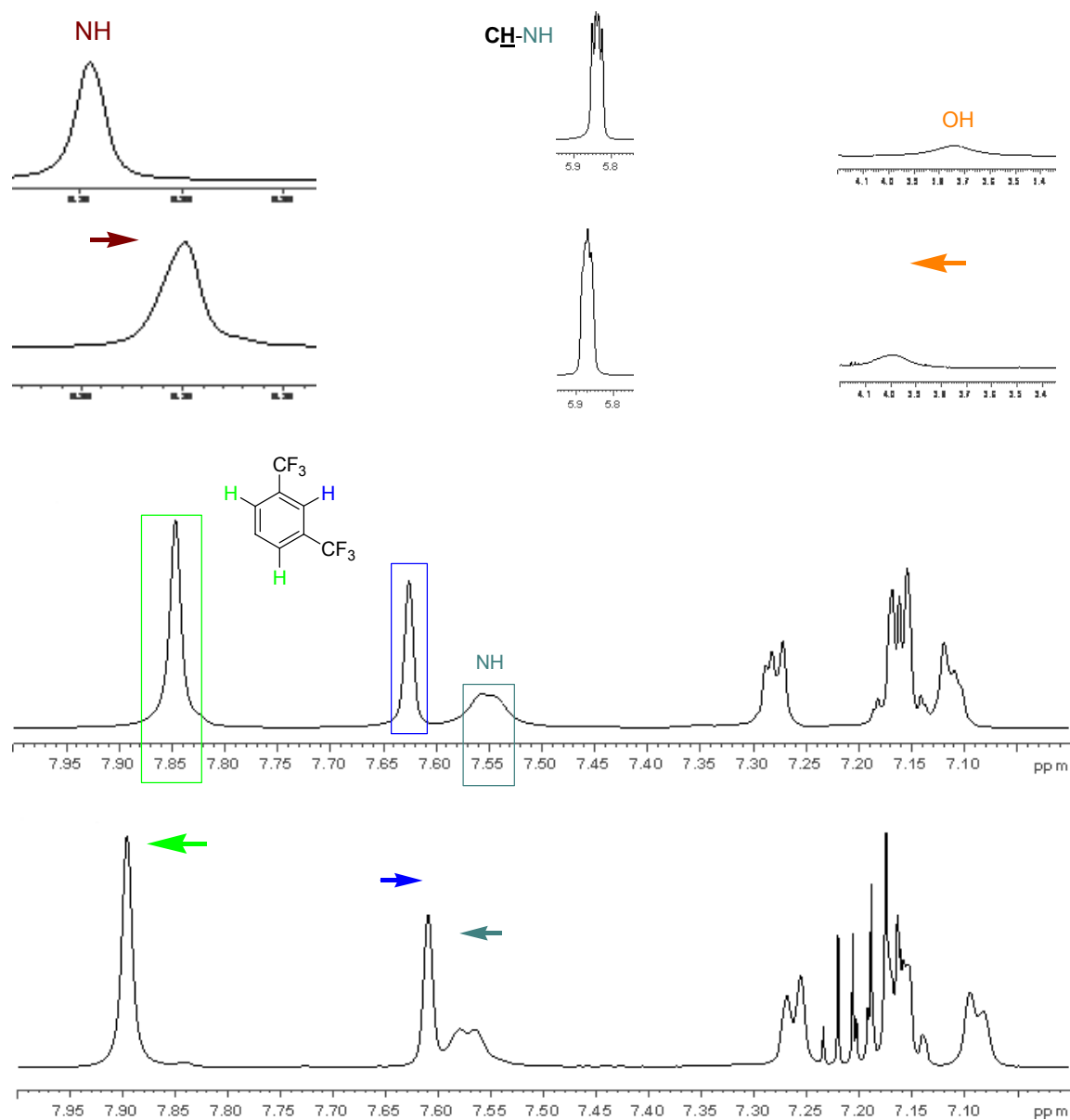


Figura 60. Comparación de los espectros de $^1\text{H-NMR}$ del catalizador y el complejo catalizador-sustrato (500 MHz, CD_2Cl_2 , 243K).

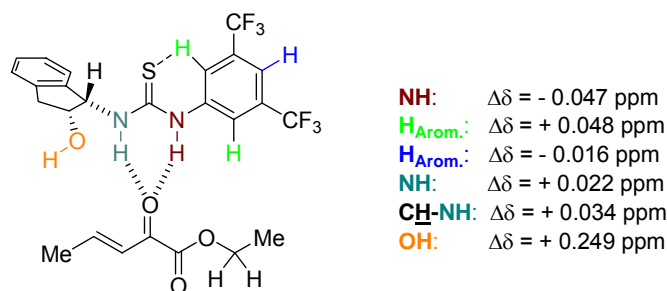


Figura 61. En color, partes de la molécula del catalizador **74d** que sufren un mayor desplazamiento de δ en la interacción con el sustrato **54a**.

Por otra parte, con objeto de analizar la influencia de la temperatura en la enantioselectividad, se analizaron los espectros del complejo catalizador-sustrato a diferentes temperaturas (Figura 62).

En primer lugar, se observó que al bajar la temperatura la señal del protón del grupo hidroxilo tiende a ensancharse, debido a un intercambio químico más lento.

Destacaremos la variación de δ que sufre con la temperatura el NH más ácido, con un valor promedio entre 303 y 228 K de 0.75 ppm hacia valores de δ más altos. Este valor correspondería a una relación $\Delta\delta/\Delta T^{269}$ de 0.01, que apoya la ausencia de un puente de hidrógeno intramolecular. Por otra parte, la señal para el CH unido a este NH ($\delta = 5.99$), singulete ancho a temperatura ambiente, se va resolviendo con el descenso de la temperatura, convirtiéndose en un multiplete a 243K. Esto sugiere que el fragmento de aminoindanol va adquiriendo una mayor rigidez conformacional, lo que permite observar el acoplamiento de CHNH con CHOH y los protones CH₂ contiguos del ciclopentano.

²⁶⁹ Uno de los métodos empleados para el estudio conformacional de proteínas se basa en la relación $\Delta\delta/\Delta T$ de grupos NH que está directamente relacionada con la movilidad del protón: Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 2177. Así, valores muy pequeños de este coeficiente ($\Delta\delta/\Delta T$: 0.001-0.006), implican, frecuentemente, la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular. Ejemplos: Tang, L. X.; Taylor, K. G.; DuPré, D. B.; Yappert, M. C. *Biophysical Journal*, **2002**, *82*, 2067; Martínez-Martínez, F. J.; Padilla-Martínez, I. I.; Brito, M. A.; Geniz, E. D.; Rojas, R. C.; Saavedra, J. B. R.; Höpfl, H.; Tlahuextl, M.; Contreras, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, 401.

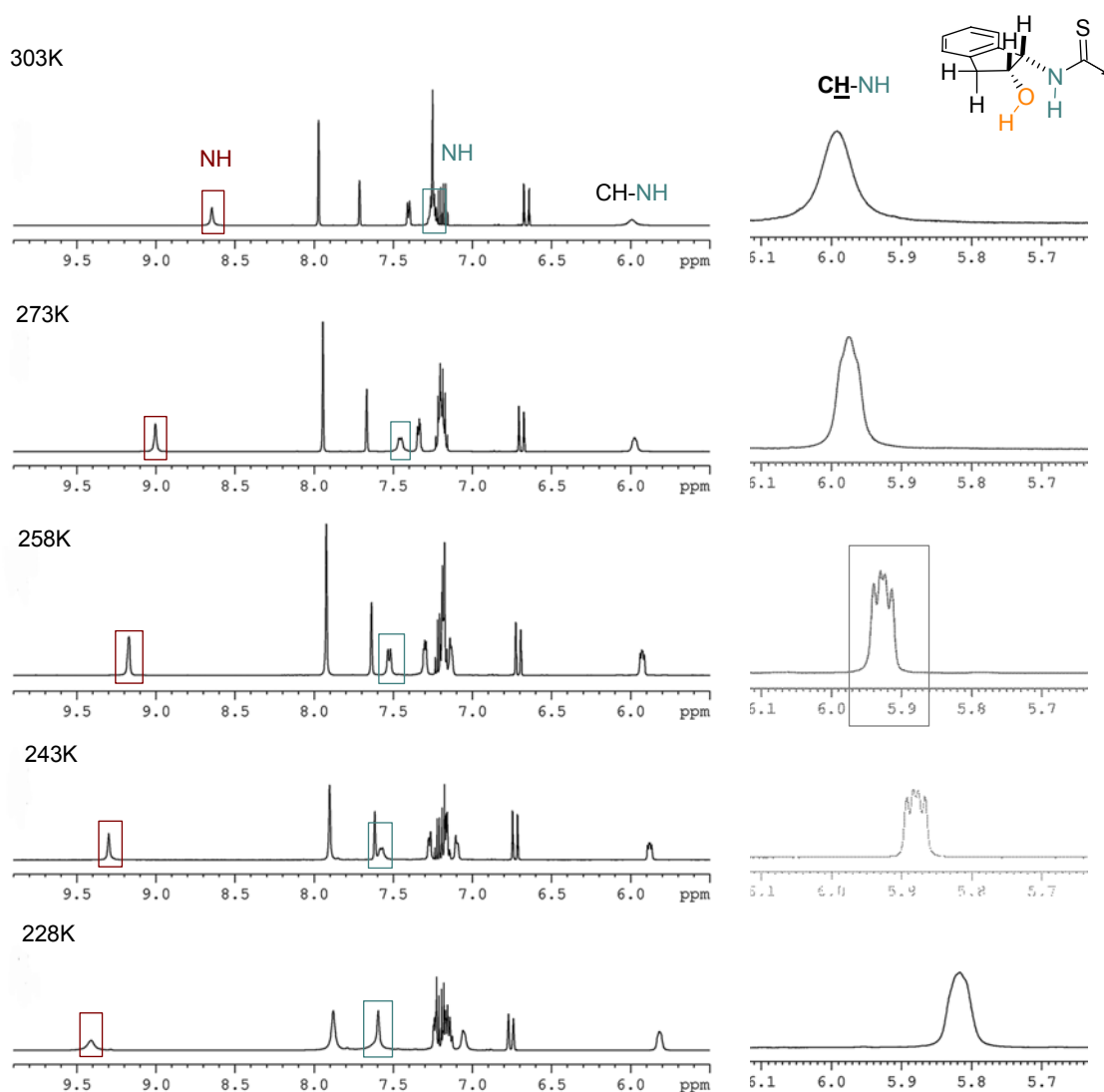


Figura 62. Comparación de los espectros de ^1H -RMN del complejo catalizador-sustrato a diferentes temperaturas (500 MHz, CD_2Cl_2 , 303-228K).

El transcurso estereoquímico de la reacción puede racionalizarse considerando los modelos representados en la Figura 63 en los que se asumen varios requerimientos en el intermedio catalizador-sustrato. En primer lugar, el alquilidén glioxilato se dispondría en la conformación *s-cis* más reactiva, independientemente de que la interacción con la tiourea sea

monodentada (grupo carbonilo) o bidentada (grupo carbonilo y carboxilo). Por otra parte, el grupo hidroxilo libre interaccionaría con la 1-metilenaminopirrolidina mediante un nuevo puente de hidrógeno débil, confiriendo mayor rigidez al sistema y conduciendo el ataque de la hidrazona por la cara *re*.

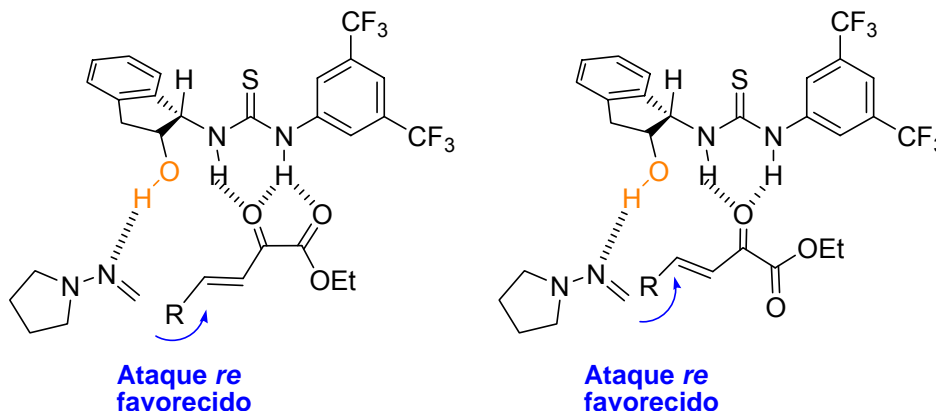


Figura 63. Posibles modelos estereoquímicos tiourea-sustrato.

II.4. Conclusiones.

1. Se han desarrollado sistemas catalíticos para la formilación/cianación enantioselectiva de equivalentes de enoato basados en el concepto de “*umpolung*”. Los resultados obtenidos amplían las perspectivas sintéticas de la 1-metilenaminopirrolidina como sintón d^1 , equivalente neutro de anión formilo y cianuro.
2. La activación catalítica de α -hidroxienonas mediante $Zn(OTf)_2/t$ -BuBox ha permitido la adición conjugada de 1-metilenaminopirrolidina con buen rendimiento y enantioselectividad (hasta 84% ee). Evidencias experimentales apoyan un modelo basado en una participación clave del contraión triflato que ejercería el control de la geometría del complejo catalizador-sustrato mediante un puente de hidrógeno OH-OTf. El potencial de la metodología se ilustra con la síntesis de γ -cianoácidos, precursores directos de ácidos γ -amino butíricos (GABAs).
3. La activación organocatalítica de alquilidén glioxilatos mediante tioureas quirales derivadas de aminoindanol (aminoalcohol comercialmente asequible en ambas formas enantioméricas) ha permitido la adición conjugada de 1-metilenaminopirrolidina con buen rendimiento y enantioselectividad (hasta 80% ee). Evidencias experimentales

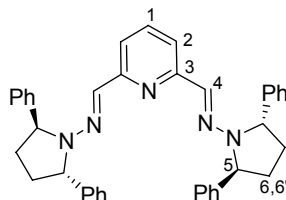
sugieren un modo de acción bifuncional de la tiourea **74d**, mediante participación de los NH ácidos y el grupo hidroxilo libre. La simplicidad operacional de este procedimiento y la alta versatilidad de los aductos confieren a esta aproximación una gran utilidad para la síntesis de compuestos ópticamente activos. El potencial de la metodología se ilustra con la síntesis de (*R*)-2-metilsuccinato de dimetilo, compuesto con actividad insulinoatrópica.

II.5 Parte experimental.

II.5.1. Síntesis de bishidrazonas.

(2*S*,5*S*)-Bis(2,5-difenilpirrolidin-1-il)etilendiamina²⁷⁰ (**50**).

Bishidrazona **51**.



A una disolución de (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina²⁷⁰ (**36**, 2 g, 8.4 mmol) en MeOH (10 mL) se añade 2,6-diformilpiridina (575 mg, 4.2 mmol) durante una hora. Se agita a 30 °C durante 2 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Et₂O-hexano-CH₂Cl₂, 1:3:1 + 1% Et₃N) obteniéndose **51** como un sólido amarillo (1.7 g, 74%). P.f.: 172-173 °C. [α]_D²⁹ -354.2 (*c* 1.2, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.19 (m, 23H, Ph + H₁ + H₂), 6.90 (s, 2H, H₄), 5.19 (d, 4H, *J* = 6.5 Hz, H₅), 2.62-2.45 (m, 4H, H_{6,6'}), 1.93-1.71 (m, 4H, H_{6,6'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (C₃), 143.0 (C_{Arom.}), 135.7 (C₁), 131.8 (C₄), 128.5 (C_{Arom.}), 126.8 (C_{Arom.}), 126.2 (C_{Arom.}), 115.9 (C₂), 65.1 (C₅), 31.4 (C₆). EM (FAB, AR) *m/z* calcd. para C₃₉H₃₈N₅ (M⁺ + 1): 576.3127, encontrado: 576.3151.

II.5.2. Síntesis de las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído **52**.

Las siguientes hidrazonas se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

1-Metilenaminopirrolidina^{271a} (**52A**).

²⁷⁰ Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

²⁷¹ a) Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846. b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Msuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.*

1,1-Dimetil-2-metilenhidracina^{271b} (52B).

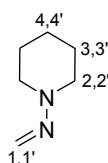
1-*tert*-Butil-1-metil-2-metilenhidracina^{271c} (52C).

2,2-Diisopropil-1-metilenhidracina^{271c} (52D).

II.5.3. Procedimiento general para la síntesis de las hidrazonas 52E y 52F.

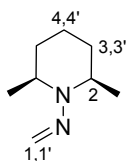
Una mezcla de hidracina (0.1 mol), paraformaldehído (3 g, 0.11 mol), y Na₂SO₄ anhidro (1 g) se agitan durante 15 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se adiciona pentano (10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra y el líquido resultante se purifica mediante destilación a presión reducida.

II.5.3.1. 1-Metilenaminopiperidina (52E).



Partiendo de 1-aminopiperidina (10 g, 0.1 mol), la hidrazona **52E** se obtiene como un líquido incoloro (3.7 mL, 60%) tras destilación a presión reducida (90 °C, 20 mm Hg). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H_{1,1'}), 6.28 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H_{1,1'}), 3.01-2.98 (m, 4H, H_{2,2'}), 1.73-1.67 (m, 4H, H_{3,3'}), 1.53-1.40 (m, 2H, H_{4,4'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 124.1 (C₁), 51.1 (C₂), 24.8 (C₃), 23.9 (C₄). EM (AR, EI) *m/z* calcd. para C₆H₁₂N₂ (M⁺): 112.1000, encontrado: 112.0995.

II.5.3.2. (2*R*,6*S*)-2,6-Dimetil-*N*-metilenpiperidin-1-amina (52F).

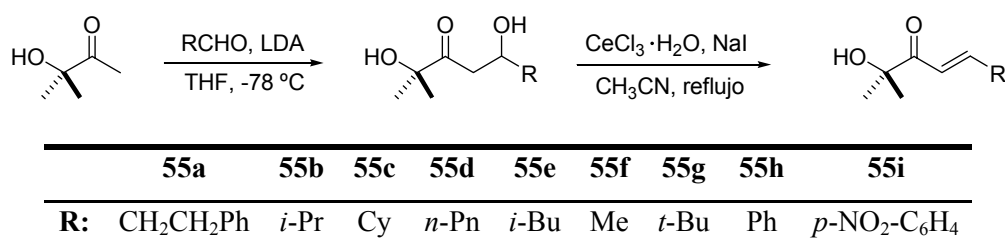


1988, 53, 129. c) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Msuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 519.

Partiendo de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-amina (13.4 g, 0.1 mol), la hidrazona **52F** se obtiene como un líquido incoloro (5.4 mL, 58%) tras destilación a presión reducida (62-64 °C, 10 mm Hg). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.84 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, H_{1,1'}), 6.64 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, H_{1,1'}), 3.19-3.09 (m, 2H, H₂), 1.77-1.68 (m, 4H, H_{3,3'}), 1.52-1.43 (m, 2H, H_{4,4'}), 0.95 (d, 6H, *J* = 8.9 Hz, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 137.6 (C₁), 55.0 (C₂), 32.0 (C₃ + C₄), 19.6, 19.1 (Me). EM (AR, CI) *m/z* calcd. para C₈H₁₇N₂ (M⁺ + 1): 141.1392, encontrado: 141.1391.

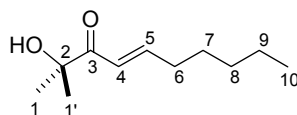
II.5.4. Síntesis de las α-hidroxi-enonas **55**.

Las α-hidroxi-enonas **55a-i** se prepararon según los procedimientos descritos en la bibliografía.²⁷²



55d y **55i** se describen por primera vez en esta Tesis Doctoral.

II.5.4.1. (*E*)-2-Hidroxi-2-metildec-4-en-3-ona (**55d**).

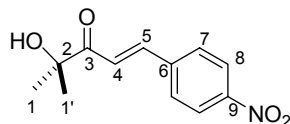


Siguiendo el procedimiento descrito,²⁷² partiendo de 3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (2 g, 20 mmol) y hexanal (6 g, 60 mmol), se obtiene **55d** como un aceite (2 g, 53%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.10 (m, 1H, H₅), 6.42 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H₄), 4.00 (s, 1H, OH), 2.24 (c,

²⁷² a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Rajkumar, H.; Kelso, M.; Gómez-Bengoa, E.; García, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; García, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.

2H, $J = 7.2$ Hz, H₆), 1.70-1.48 (m, 2H, H_{Alif.}), 1.37 (s, 6H, H_{1,1'}), 1.40-1.20 (m, 4H, H_{Alif.}), 0.88 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₁₀). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 202.4 (C₃), 158.4 (C₅), 122.2 (C₄), 75.1 (C₂), 32.7 (C₆), 31.4 (C₈), 27.7 (C₇), 26.3 (C₁), 22.3 (C₉), 13.9 (C₁₀). EM (CI, AR) m/z calcd. para C₁₁H₂₁O₂ (M⁺ + 1): 185.1542, encontrado: 185.1542.

II.5.4.2. (*E*)-4-Hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona (**55i**).

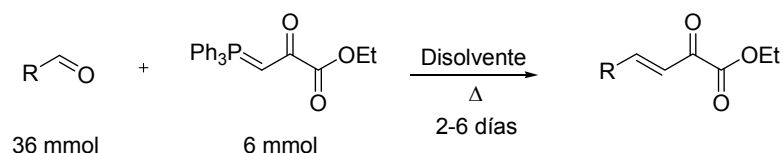


Seguendo el procedimiento descrito,²⁷² partiendo de 3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (1.5 g, 15 mmol) y *p*-nitrobenzaldehído (4.5 g, 30 mmol), se obtiene **55i** como un sólido naranja (1.1 g, 30%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, H₈), 7.85 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H₅), 7.77 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, H₇), 7.21 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H₄), 3.69 (s, 1H, OH), 1.50 (s, 6H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 202.4 (C₃), 148.8 (C₉), 142.2 (C₅), 139.5 (C₆), 129.1 (C₇), 124.2 (C₈), 122.4 (C₄), 75.5 (C₂), 26.4 (C₁). EM (CI, AR) m/z calcd. para C₁₂H₁₄NO₄ (M⁺ + 1): 236.0923, encontrado: 236.0913.

II.5.5. Síntesis de los α-cetoésteres β,γ-insaturados **54**.

Los cetoésteres **54a-j** se prepararon según procedimientos descritos en la bibliografía²⁷³ con algunas modificaciones.

²⁷³ a) Le Corre, M. C. R. *Seances Acad. Sci., Ser. C* **1970**, 210, 1312. b) Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 160.

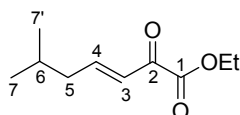


Disolvente: CH₂Cl₂, Cl(CH₂)₂Cl, Xileno

	54a	54b	54c	54d	54e	54f	54g	54h	54i	54j
R:	Me	Ph	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pn	CH ₂ - <i>t</i> -Bu	Cy	Ciclopropilo	2-Tiofenilo

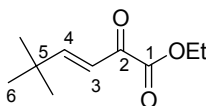
54d-g y **54i** se describen por primera vez en esta Tesis Doctoral.

II.5.5.1. (*E*)-6-Metil-2-oxohept-3-enoato de etilo (**54d**).



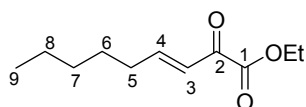
Una disolución de 2-oxo-3-(trifenil-λ⁵-fosfaniliden)propionato de etilo (2.3 g, 6 mmol) y 3-metilbutanal (4 mL, 36 mmol), en CH₂Cl₂ (6 mL), se agita a 40 °C durante 6 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 15:1) obteniéndose **54d** como un aceite amarillo (464 mg, 42%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.10 (m, 1H, H₄), 6.62 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H₃), 4.33 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂CH₃), 2.18 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H₅), 1.86-1.77 (m, 1H, H₆), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, O-CH₂CH₃), 0.93 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H_{7,7'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 183.8 (C₂), 162.5 (C₁), 160.4 (C₄), 122.5 (C₃), 62.3 (O-CH₂CH₃), 31.7 (C₅), 21.2 (C₆), 20.9 (C₇), 14.1 (O-CH₂CH₃). EM (CI, AR) *m/z* calcd. para C₁₀H₁₇O₃ (M⁺ + 1): 185.1178, encontrado: 185.1187.

II.5.5.2. (*E*)-5,5-Dimetil-2-oxohex-3-enoato de etilo (**54e**).



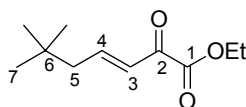
Una disolución de 2-oxo-3-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)propionato de etilo (2.3 g, 6 mmol) y pivalaldehído (4 mL, 36 mmol) en dicloroetano (6 mL) se agita a 80 °C durante 6 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 20:1) obteniéndose **54e** como un aceite amarillo (110 mg, 10%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.15 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, H_4), 6.58 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, H_3), 4.32 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, O- CH_2CH_3), 1.35 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, O- CH_2CH_3), 1.09 (s, 9H, H_6). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 184.1 (C_2), 164.2 (C_1), 162.3 (C_4), 120.3 (C_3), 62.3 (O- CH_2CH_3), 34.6 (C_5), 28.4 (C_6), 14.0 (O- CH_2CH_3). EM (EI, AR) m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 184.1099, encontrado: 184.1203.

II.5.5.3. (*E*)-2-Oxonon-3-enoato de etilo (**54f**).



Una disolución de 2-oxo-3-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)propionato de etilo (2.3 g, 6 mmol) y hexanal (4 mL, 36 mmol) en dicloroetano (6 mL) se agita a 90 °C durante 6 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 20:1) obteniéndose **54f** como un aceite amarillo (237 mg, 20%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (dt, 1H, $J = 15.9, 6.9$ Hz, H_4), 6.62 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_3), 4.32 (c, 2H, $J = 6.9$ Hz, O- CH_2CH_3), 2.32-2.25 (m, 2H, H_5), 1.51-1.23 (m, 9H, $\text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_8 + \text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, 3H, $J = 6.3$ Hz, H_9). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 183.7 (C_2), 162.7 (C_1), 154.7 (C_4), 125.1 (C_3), 62.3 (O- CH_2CH_3), 33.1 (C_5), 31.0 (C_7), 27.4 (C_6), 22.4 (C_8), 14.0 (C_9), 13.9 (O- CH_2CH_3). EM (CI, AR): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 199.1334, encontrado: 199.1329.

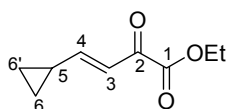
II.5.5.4. (*E*)-6,6-Dimetil-2-oxohept-3-enoato de etilo (**54g**).



Una disolución de 2-oxo-3-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)propionato de etilo (2.3 g, 6 mmol) y 3,3-dimetilbutanal (4.5 mL, 36 mmol) en dicloroetano (6 mL) se agita a 70 °C durante 4 días.

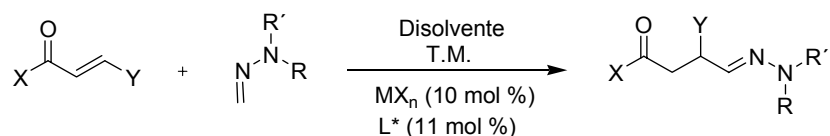
El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 20:1) obteniéndose **54g** como un aceite amarillo (356 mg, 30%). ^1H -RMN (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 7.19-7.08 (m, 1H, H_4), 6.53 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_3), 4.34 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, O- CH_2CH_3), 2.26 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_5), 1.34 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, O- CH_2CH_3), 0.98 (s, 9H, H_7). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 185.4 (C_2), 164.2 (C_1), 153.3 (C_4), 129.0 (C_3), 62.9 (O- CH_2CH_3), 48.0 (C_5), 32.6 (C_6), 29.7 (C_7), 14.7 (O- CH_2CH_3). EM (CI, AR): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 199.1334, encontrado: 119.1341.

II.5.5.5. (*E*)-4-Ciclopropil-2-oxobut-3-enoato de etilo (**54i**).



Una disolución de 2-oxo-3-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)propionato de etilo (2.3 g, 6 mmol) y ciclopropanocarbaldéhid (2.5 g, 36 mmol) en dicloroetano (6 mL) se agita a 70 °C durante 2 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 20:1) obteniéndose **54i** como un aceite amarillo (375 mg, 38%). ^1H -RMN (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 6.68-6.56 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 4.30 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, O- CH_2CH_3), 1.83-1.77 (m, 1H, H_5), 1.32 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, O- CH_2CH_3), 1.14-1.07 (m, 2H, $\text{H}_{6,6'}$), 0.87-0.80 (m, 2H, $\text{H}_{6,6'}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 184.1 (C_2), 164.0 (C_1), 161.1 (C_4), 123.4 (C_3), 62.4 (O- CH_2CH_3), 16.4 (C_5), 14.3 (O- CH_2CH_3), 10.2 (C_6). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 169 ($\text{M}^+ + 1$, 5), 123 ($\text{M}^+ - \text{OEt}$, 10), 95 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$, 100). EM (AR): m/z calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$: 169.0865, encontrado: 169.0868.

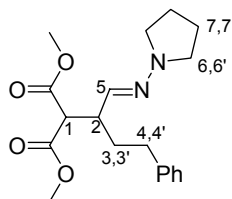
II.5.6. Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a equivalentes de enoato: estudio de catalizadores metálicos.



Una mezcla de tamiz molecular activado (4 Å, 8 mg), sal metálica (0.025 mmol) y el ligando correspondiente (0.03 mmol), en disolvente seco (0.4 mL) y bajo atmósfera de Argón,

se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añade el enoato (0.25 mmol) disuelto en disolvente seco (0.6 mL) y se agita durante otra hora. Finalmente, se añade la *N,N*-dialquilhidrazona (0.3-0.4 mmol) en 4 porciones durante 4 horas. Tras 20 h, la mezcla se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se analiza mediante ¹H-RMN, se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt) y se determina la relación enantiomérica mediante HPLC quiral.²⁷⁴

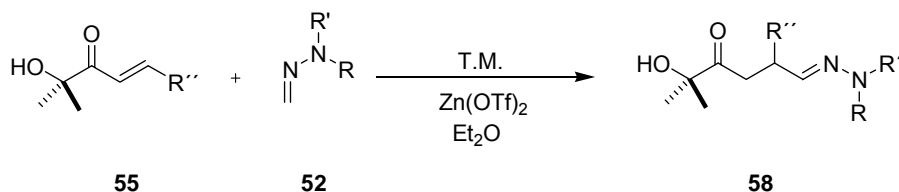
II.5.6.1. (*E*)-2-[4-Fenil-(1-pirrolidin-1-ilimino)butan-2-il]malonato de dimetilo (**56Aa**).



Una mezcla de tamiz molecular activado (4 Å, 8 mg), Zn(OTf)₂ (9 mg, 0.025 mmol) y PhBox (10 mg, 0.03 mmol), en tolueno seco (0.4 mL) y bajo atmósfera de Argón, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añade 2-(3-fenilpropilideno)malonato de dimetilo (**53a**, 62 mg, 0.25 mmol) disuelto en tolueno seco (0.6 mL) y se agita durante otra hora. Finalmente, se añade 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 40 μL, 0.4 mmol) en 4 porciones durante 4 horas. Tras 25 horas, la mezcla se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **56Aa** como un aceite (70 mg, 80%, Rac.). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.13 (m, 5H, Ph), 6.51 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₅), 3.69-3.63 (m, 7H, OMe + H₁), 3.08-3.04 (m, 5H, H_{6,6'} + H₂), 2.72-2.64 (m, 1H, H_{4,4'}), 2.62-2.54 (m, 1H, H_{4,4'}), 1.86-1.81 (m, 6H, H_{7,7'} + H_{3,3'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (C=O), 168.8 (C=O), 141.9 (C_{Arom.}), 136.1 (C₅), 128.6 (C_{Arom.}), 128.4 (C_{Arom.}), 125.8 (C_{Arom.}), 55.4 (C₁), 52.4 (OMe), 52.3 (OMe), 51.4 (C₆), 42.1 (C₄), 33.3 (C₃), 33.2 (C₂), 23.0 (C₇). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 347 (M⁺ + 1, 55), 346 (M⁺, 45), 315 (M⁺ - OMe, 10), 255 (M⁺ - CH₂Ph, 20), 242 (55), 215 (M⁺ - C₅H₇O₄, 100), 70 (C₄H₈N⁺, 60). EM (AR): calcd. para C₁₉H₂₇N₂O₄: 347.1971, encontrado: 347.1972. Condiciones HPLC: Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, 248.5 nm, *t_r* = 7.4 min., 8.2 min.

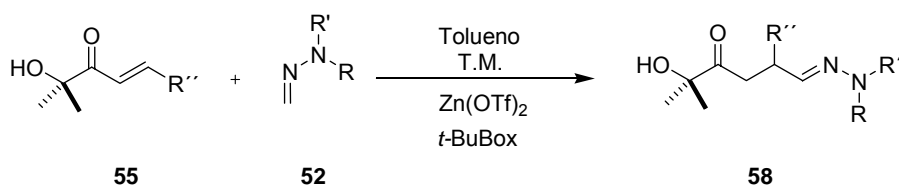
²⁷⁴ Los racémicos se preparan llevando a cabo las reacciones en ausencia de ligando.

II.5.7. Procedimiento general para la adición catalítica racémica de DAHFs a α -hidroxienonas.



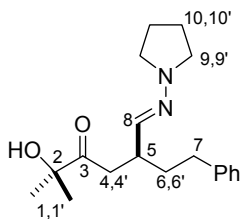
A una mezcla de Zn(OTf)_2 (4.5 mg, 0.01 mmol), tamiz molecular activado (4 Å, 10 mg) y α -hidroxienona **55** (0.1 mmol), en Et_2O seco (0.4 mL) y bajo atmósfera de Argón, se adiciona la *N,N*-dialquilhidrazona **52** (0.2 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. Los aductos racémicos **58** se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt).

II.5.8. Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a α -hidroxienonas.



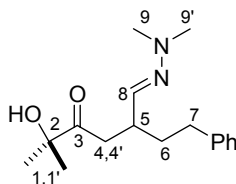
Zn(OTf)_2 (18 mg, 0.05 mmol), tamiz molecular activado (4 Å, 15 mg) y (*S,S*)-*t*-BuBox (16-22 mg, 0.06-0.08 mmol) se mezclan en atmósfera de Argón. Se añade tolueno seco (0.8 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose una disolución heterogénea blanquecina. A esta disolución se añade la α -hidroxienona **55** (0.5 mmol) disuelta en tolueno seco (1.2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otra hora. Finalmente, la reacción se enfría a 5-10 °C y se adiciona la *N,N*-dialquilhidrazona **52** (0.55 mmol) lentamente durante 6 horas. Cuando la reacción termina (ccf, Hexano-AcOEt), se añade NaHCO_3 sólido (5-10 mg) y se filtra a través de gel de sílice (1.5 cm x 1.5 cm). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice o alúmina neutra obteniéndose los correspondientes productos de adición **58**.

II.5.8.1. (S)-7-Fenil-2-hidroxi-2-metil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Aa).



Seguindo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (**55a**, 109 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μ L, 0.55 mmol). La reacción se agita a 5 °C durante 41 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **58Aa** como un aceite amarillo pálido (124 mg, 78%, 72% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-¹PrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 247.3 nm, t_r (*S*) = 6.0 min., t_r (*R*) = 8.0 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +1.1 (c 1.3, CHCl₃, 72% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.03 (m, 5H, Ph), 6.51 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H₈), 4.67 (s, 1H, OH), 3.26 (dd, 1H, J = 15.1, 6.0 Hz, H_{4,4'}), 3.07-3.01 (m, 4H, H_{9,9'}), 3.01-2.95 (m, 1H, H₅), 2.66 (t, 2H, J = 9.2 Hz, H₇), 2.35 (dd, 1H, J = 15.1, 5.2 Hz, H_{4,4'}), 1.90-1.81 (m, 4H, H_{10,10'}), 1.79-1.72 (m, 2H, H_{6,6'}), 1.34 (s, 6H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 214.9 (C₃), 141.9 (C_{Arom}), 139.3 (C₈), 128.5 (C_{Arom}), 128.4 (C_{Arom}), 125.9 (C_{Arom}), 76.5 (C₂), 51.2 (C₉), 38.3 (C₅), 37.0 (C₄), 35.7 (C₆), 33.3 (C₇), 26.5 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 22.8 (C₁₀). EM (CI, AR) m/z calcd. para C₁₉H₂₉N₂O₂ (M⁺ + 1): 317.2229, encontrado: 317.2240.

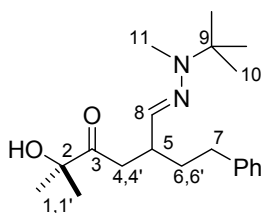
II.5.8.2. 5-[(2,2-Dimetilhidrazono)metil]-7-fenil-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ona (58Ba).



Seguindo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (**55a**, 55 mg, 0.25 mmol) y *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído (**52B**, 23 μ L, 0.3 mmol). La reacción se agita a 30 °C durante 19 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-Et₂O, 3:1) obteniéndose **58Ba** como un

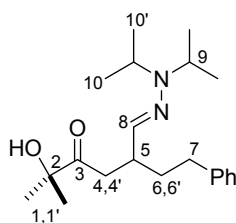
aceite amarillo pálido (51 mg, 70%, 60% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, 242.6 nm, t_r (mayor) = 4.6 min., t_r (minor) = 5.2 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -4 (c 0.9, CHCl₃, 60% ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.15 (m, 5H, Ph), 6.59 (s, 1H, H₈), 4.44 (s, 1H, OH), 3.16 (dd, 1H, J = 16.0, 8.9 Hz, H_{4,4'}), 3.05-2.93 (m, 1H, H₅), 2.67-2.64 (m, 8H, H_{9,9'} + H₇), 2.40 (dd, 1H, J = 16.0, 4.1 Hz, H_{4,4'}), 1.85-1.75 (m, 2H, H₆), 1.34 (s, 6H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 214.5 (C₃), 141.9 (C_{Arom.}), 139.8 (C₈), 128.5 (C_{Arom.}), 128.4 (C_{Arom.}), 126.0 (C_{Arom.}), 76.4 (C₂), 43.2 (C₉), 37.9 (C₅), 37.3 (C₄), 35.5 (C₆), 29.7 (C₇), 26.6 (C₁), 26.4 (C_{1'}). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 291 (M⁺ + 1, 55), 290 (M⁺, 60), 203 (M⁺ - C₄H₇O₂, 45), 199 (M⁺ - CH₂Ph, 70), 99 (65), 91 (CH₂Ph⁺, 85), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) m/z calcd. para C₁₇H₂₆N₂O₂: 290.1994, encontrado: 290.1993.

II.5.8.3. 5-[(2-*terc*-Butil-2-metilhidrazono)metil]-7-fenil-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ona (58Ca).



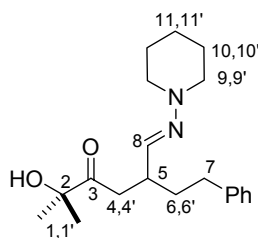
Seguendo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (55a, 55 mg, 0.25 mmol) y *N-terc*-butil-*N*-metilhidrazona del formaldehído (52C, 30 μL, 0.38 mmol). La reacción se agita a 30 °C durante 17 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 4:1) obteniéndose 58Ca como un aceite amarillo pálido (56 mg, 67%, 44% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, 243 nm, t_r (mayor) = 13.2 min., t_r (minor) = 15.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -11 (c 1.5, CHCl₃, 44% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.14 (m, 5H, Ph), 6.64 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H₈), 3.81 (s, 1H, OH), 3.31-2.92 (m, 2H, H_{4,4'} + H₅), 2.74-2.65 (m, 1H, H_{4,4'}), 2.64-2.56 (m, 2H, H₇), 2.54 (s, 3H, H₁₁), 1.89-1.79 (m, 1H, H_{6,6'}), 1.77-1.67 (m, 1H, H_{6,6'}), 1.35 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.34 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.16 (s, 9H, H₁₀). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 213.4 (C₃), 142.3 (C_{Arom.}), 136.6 (C₈), 128.4 (C_{Arom.}), 125.8 (C_{Arom.}), 76.2 (C₂), 58.3 (C₉), 39.2 (C₁₁), 37.2 (C₅), 35.4 (C₄), 33.5 (C₆), 32.0 (C₇), 27.1 (C₁₀), 26.8 (C₁), 26.6 (C_{1'}). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 333 (M⁺ + 1, 100), 332 (M⁺, 70), 241 (M⁺ - CH₂Ph, 20), 91 (CH₂Ph⁺, 25), 59 (C₃H₇O⁺, 60), 57 (C₄H₉⁺, 30). EM (AR) m/z calcd. para C₂₀H₃₃N₂O₂: 333.2542, encontrado: 333.2530.

II.5.8.4. 5-[(2,2-Diisopropilhidrazono)metil]-7-fenil-2-hidroxi-2-metil-heptan-3-ona (58Da).



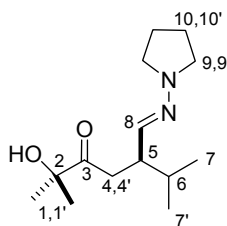
Siguiendo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (**55a**, 55 mg, 0.25 mmol) y *N,N*-diisopropilhidrazona del formaldehído (**52D**, 46 μ L, 0.5 mmol). La reacción se agita a 30 °C durante 25 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Pentano-Et₂O, 3:1) obteniéndose una mezcla inseparable 86:14 de **58Da** y (*S,S*)-*t*-BuBox como un aceite amarillo pálido (61 mg, 70%, 24% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak OD, Hexano-ⁱPrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, 255.6 nm, t_r (*minor*) = 6.2 min., t_r (*mayor*) = 6.8 min.). Datos analíticos seleccionados para el compuesto **58Da**: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.15 (m, 5H, Ph), 6.82 (s, 1H, H₈), 4.05 (s, 1H, OH), 3.64-3.51 (m, 2H, H₉), 3.05 (dd, 1H, J = 16.5, 8.0 Hz, H_{4,4'}), 3.02-2.97 (m, 1H, H₅), 2.72-2.59 (m, 2H, H₇), 2.54 (dd, 1H, J = 16.5, 5.5 Hz, H_{4,4'}), 1.89-1.82 (m, 1H, H_{6,6'}), 1.77-1.70 (m, 1H, H_{6,6'}), 1.36 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.32 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.05 (d, 6H, J = 6.1 Hz, H₁₀), 1.03 (d, 6H, J = 6.1 Hz, H_{10'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 214.0 (C₃), 142.2 (C_{Arom.}), 139.5 (C₈), 128.7 (C_{Arom.}), 128.4 (C_{Arom.}), 126.4 (C_{Arom.}), 75.3 (C₂), 47.6 (C₉), 38.6 (C₅), 37.6 (C₄), 35.6 (C₆), 33.5 (C₇), 26.6 (C₁), 26.5 (C_{1'}), 20.5 (C₁₀), 20.3 (C_{10'}). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 347 (M⁺ + 1, 65), 346 (M⁺, 80), 255 (M⁺ - CH₂Ph, 40), 91 (CH₂Ph⁺, 70), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) m/z calcd. para C₂₁H₃₄N₂O₂: 346.2620, encontrado: 346.2619.

II.5.8.5. 7-Fenil-2-hidroxi-2-metil-5-[(piperidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Ea).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (**55a**, 55 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopiperidina (**52E**, 35 μ L, 0.5 mmol). La reacción se agita a 30 °C durante 41 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **58Ea** como un aceite amarillo pálido (66 mg, 70%, 68% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-¹PrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 243.8 nm, t_r (mayor) = 10.7 min., t_r (minor) = 14.0 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +4.5 (*c* 1.2, CHCl₃, 68% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.15 (m, 5H, Ph), 6.88 (d, 1H, J = 4.1 Hz, H₈), 4.50 (s, 1H, OH), 3.19 (dd, 1H, J = 15.0, 8.9 Hz, H_{4,4'}), 3.02-2.94 (m, 1H, H₅), 2.84 (t, 4H, J = 5.5 Hz, H_{9,9'}), 2.66 (t, 2H, J = 8.0 Hz, H₇), 2.39 (dd, 1H, J = 15.0, 4.1 Hz, H_{4,4'}), 1.91-1.70 (m, 2H, H_{6,6'}), 1.67-1.63 (m, 4H, H_{10,10'}), 1.43 (t, 2H, J = 6.0 Hz, H_{11,11'}), 1.34 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.33 (s, 3H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 214.0 (C₃), 141.8 (C_{Arom.}), 141.6 (C₈), 128.5 (C_{Arom.}), 128.4 (C_{Arom.}), 126.0 (C_{Arom.}), 76.4 (C₂), 52.7 (C₉), 38.1 (C₅), 37.0 (C₄), 35.3 (C₆), 33.3 (C₇), 26.6 (C₁), 26.5 (C_{1'}), 25.2 (C₁₀), 24.0 (C₁₁). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 331 (M⁺ + 1, 70), 330 (M⁺, 45), 239 (M⁺ - CH₂Ph, 30), 91 (CH₂Ph⁺, 65), 84 (C₅H₁₀N⁺, 95), 59 (C₃H₇O⁺, 55). EM (AR) m/z calcd. para C₂₀H₃₁N₂O₂: 331.2385, encontrado: 331.2380.

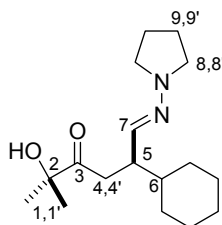
II.5.8.6. (*R*)-2-Hidroxi-2,6-dimetil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (**58Ab**).



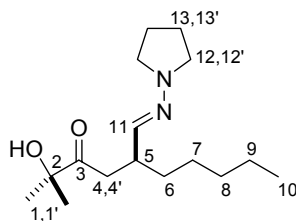
Siguiendo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-2-hidroxi-2,6-dimetilhept-4-en-3-ona (**55b**, 78 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μ L, 0.55 mmol). La reacción se agita a 10 °C durante 27 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **58Ab** como un aceite amarillo pálido (95 mg, 75%, 82% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-¹PrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, 246.2 nm, t_r (*R*) = 5.3 min., t_r (*S*) = 6.2 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +44 (*c* 1.1, CHCl₃, 82% ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (d, 1H, J = 2.8 Hz, H₈), 4.94 (sa, 1H, OH), 3.27 (dd, 1H, J = 15.2, 10.8 Hz, H_{4,4'}), 3.08-2.95 (m, 4H, H_{9,9'}), 2.89-2.82 (m, 1H, H₅), 2.08 (dd, 1H, J = 15.2, 3.6 Hz, H_{4,4'}), 1.91-1.76 (m, 5H, H₆ + H_{10,10'}), 1.31 (s, 3H, H₁), 1.30 (s, 3H, H_{1'}), 0.92 (d, 3H, J = 8.0 Hz, H₇), 0.88 (d, 3H, J = 8.0 Hz, H_{7'}). ¹³C-RMN (75 MHz,

CDCl₃): δ 216.2 (C₃), 139.9 (C₈), 76.9 (C₂), 51.6 (C₉), 44.9 (C₅), 33.2 (C₄), 31.3 (C₆), 26.8 (C₁), 26.7 (C_{1'}), 23.1 (C₁₀), 20.0 (C₇), 19.7 (C_{7'}). EM (CI, AR) m/z calcd. para C₁₄H₂₇N₂O₂ (M⁺ + 1): 255.2073, encontrado: 255.2085.

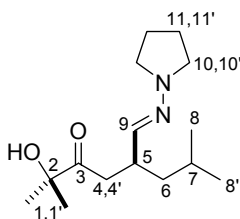
II.5.8.7. (*R*)-5-Ciclohexil-2-hidroxi-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilimino)hexan-3-ona (**58Ac**).



Seguindo el procedimiento general (**II.5.8.**) a partir de (*E*)-1-ciclohexil-4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona (**55c**, 98 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μ L, 0.55 mmol). La reacción se agita a 10 °C durante 72 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre alúmina neutra (Hexano-Et₂O, 2:1) obteniéndose **58Ac** como un aceite amarillo pálido (107 mg, 73%, 82% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-¹PrOH 99.2:0.8, 1 mL/min, 30 °C, 246.2 nm, t_r (*R*) = 8.8 min., t_r (*S*) = 9.7 min.). [α]_D²⁰ +15 (*c* 1.1, CH₂Cl₂, 82% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.53 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H₇), 4.94 (s, 1H, OH), 3.30 (dd, 1H, J = 15.3, 11.0 Hz, H_{4,4'}), 3.06-3.01 (m, 4H, H_{8,8'}), 2.91-2.80 (m, 1H, H₅), 2.12 (dd, 1H, J = 15.3, 3.9 Hz, H_{4,4'}), 1.85-1.81 (m, 4H, H_{9,9'}), 1.75-1.60 (m, 6H, H_{Cy}), 1.33 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.32 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.26-1.02 (m, 5H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 216.2 (C₃), 140.3 (C₇), 75.6 (C₂), 51.7 (C₈), 44.4 (C₅), 41.8 (C₄), 33.7 (C₆), 30.7 (C_{Cy}), 30.4 (C_{Cy}), 26.9 (C₁), 26.8 (C_{1'}), 26.7 (C_{Cy}), 23.0 (C₉). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 295 (M⁺ + 1, 100), 294 (M⁺, 55), 193 (45), 70 (C₄H₈N⁺, 20), 59 (C₃H₇O⁺, 15). EM (AR) m/z calcd. para C₁₇H₃₁N₂O₂: 295.2377, encontrado: 295.2385.

II.5.8.8. (S)-2-Hidroxi-2-metil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]decan-3-ona (58Ad).

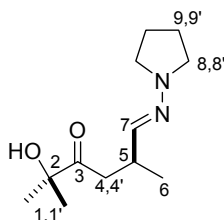
Seguindo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-2-hidroxi-2-metildec-4-en-3-ona (**55d**, 92 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μ L, 0.55 mmol). La reacción se agita a 10 °C durante 27 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 4:1) obteniéndose **58Ad** como un aceite amarillo pálido (120 mg, 85%, 84% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 246.2 nm, t_r (*S*) = 14.4 min., t_r (*R*) = 16.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +17 (*c* 1.1, CHCl₃, 84% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (d, 1H, J = 4.1 Hz, H₁₁), 4.75 (s, 1H, OH), 3.13 (dd, 1H, J = 15.5, 9.5 Hz, H_{4,4'}), 3.04-3.02 (m, 4H, H_{12,12'}), 2.92-2.89 (m, 1H, H₅), 2.26 (dd, 1H, J = 15.5, 4.5 Hz, H_{4,4'}), 1.84-1.81 (m, 4H, H_{13,13'}), 1.51-1.35 (m, 4H, H₆ + H₉), 1.32 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.31 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.29-1.20 (m, 4H, H₇ + H₈), 0.86 (t, 3H, J = 5.0 Hz, H₁₀). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 215.3 (C₃), 140.4 (C₁₁), 76.5 (C₂), 51.3 (C₁₂), 38.6 (C₅), 36.9 (C₄), 33.9 (C₆), 31.9 (C₈), 26.6 (C₇), 26.5 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 22.8 (C₁₃), 22.5 (C₉), 14.1 (C₁₀). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 283 (M^+ + 1, 80), 282 (M^+ , 70), 223 (M^+ - C₃H₇O, 15), 195 (M^+ - C₄H₇O₂, 100), 70 (C₄H₈N⁺, 70), 59 (C₃H₇O⁺, 30). EM (AR) m/z calcd. para C₁₆H₃₁N₂O₂: 283.2386, encontrado: 283.2375.

II.5.8.9. (S)-2-Hidroxi-2,7-dimetil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]octan-3-ona (58Ae).

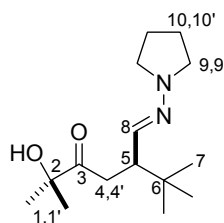
Seguindo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-2-hidroxi-2,7-dimetiloct-4-en-3-ona (**55e**, 85 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μ L, 0.55 mmol). La

reacción se agita a 10 °C durante 26 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 4:1) obteniéndose **58Ae** como un aceite amarillo pálido (128 mg, 95%, 80% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, 246.2 nm, $t_r(S)$ = 18.2 min., $t_r(R)$ = 23 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +21.6 (*c* 1.1, CHCl₃, 80% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H₉), 4.69 (s, 1H, OH), 3.07 (dd, 1H, *J* = 16.0, 9.5 Hz, H_{4,4'}), 3.06-3.01 (m, 4H, H_{10,10'}), 3.04-2.94 (m, 1H, H₅), 2.27 (dd, 1H, *J* = 16.0, 4.5 Hz, H_{4,4'}), 1.84-1.81 (m, 4H, H_{11,11'}), 1.68-1.64 (m, 1H, H₇), 1.41-1.34 (m, 1H, H_{6,6'}), 1.32 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.31 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.27-1.19 (m, 1H, H_{6,6'}), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₈), 0.89 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₈). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1 (C₃), 140.5 (C₉), 76.4 (C₂), 51.3 (C₁₀), 43.4 (C₅), 37.4 (C₄), 36.5 (C₆), 26.5 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 25.5 (C₇), 22.8 (C₁₁), 22.7 (C₈), 22.6 (C_{8'}). EM (CI, AR) *m/z* calcd. para C₁₅H₂₉N₂O₂ (M⁺ + 1): 269.2229, encontrado: 269.2224.

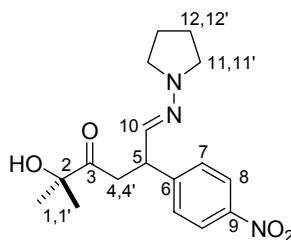
II.5.8.10. (*S*)-2-Hidroxi-2-metil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]hexan-3-ona (**58Af**).



Si siguiendo el procedimiento general (II.5.8.) a partir de (*E*)-2-hidroxi-2-metilhex-4-en-3-ona (**55f**, 64 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μL, 0.55 mmol). La reacción se agita a 5 °C durante 17 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **58Af** como un aceite amarillo pálido (105 mg, 93%, 66% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, 245.7 nm, $t_r(S)$ = 6.9 min., $t_r(R)$ = 8.9 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +4.8 (*c* 1.1, CHCl₃, 66% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H₇), 4.63 (s, 1H, OH), 3.09 (dd, 1H, *J* = 15.0, 9.1 Hz, H_{4,4'}), 3.04-3.01 (m, 4H, H_{8,8'}), 3.01-2.96 (m, 1H, H₅), 2.27 (dd, 1H, *J* = 15.0, 4.5 Hz, H_{4,4'}), 1.83-1.81 (m, 4H, H_{9,9'}), 1.32 (s, 6H, H_{1,1'}), 1.09 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₆). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 214.9 (C₃), 140.7 (C₇), 76.2 (C₂), 51.2 (C₈), 38.9 (C₅), 33.4 (C₄), 26.4 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 22.8 (C₉), 19.3 (C₆). EM (CI, AR) *m/z* calcd. para C₁₂H₂₃N₂O₂ (M⁺ + 1): 227.1760, encontrado: 227.1762.

II.5.8.11. (R)-2-Hidroxi-2,6,6-trimetil-5-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptan-3-ona (58Ag).

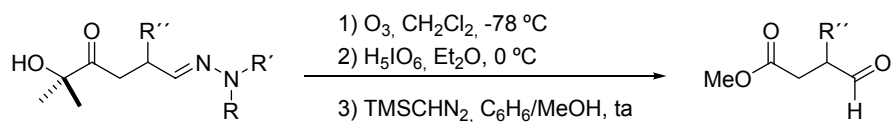
Siguiendo el procedimiento general (**II.5.8.**) a partir de (*E*)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilhept-4-en-3-ona (**55g**, 85 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 60 μ L, 0.55 mmol). La reacción se agita a 5 $^{\circ}$ C durante 7 días, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre alúmina neutra (Hexano-Et₂O, 2:1) obteniéndose **58Ag** como un aceite amarillo pálido (67 mg, 50%, 82% ee) y recuperando 13 mg (15%) de la α -hidroxienona de partida **55g**. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-*i*PrOH 99.5:0.5, 1 mL/min, 30 $^{\circ}$ C, 246.6 nm, t_r (*R*) = 7.9 min., t_r (*S*) = 9.4 min.). $[\alpha]_D^{26} +19.3$ (c 1.1, CHCl₃, 82% ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.62 (s, 1H, H₈), 4.93 (s, 1H, OH), 3.32 (dd, 1H, J = 15.1, 11.6 Hz, H_{4,4'}), 3.01-3.08 (m, 4H, H_{9,9'}), 2.76-2.73 (m, 1H, H₅), 2.15 (dd, 1H, J = 15.1, 3.2 Hz H_{4,4'}), 1.87-1.79 (m, 4H, H_{10,10'}), 1.32 (s, 3H, H₁), 1.31 (s, 3H, H_{1'}), 0.93 (s, 9H, H₇). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 216.3 (C₃), 138.8 (C₈), 76.6 (C₂), 51.7 (C₆), 48.4 (C₉), 33.4 (C₅), 32.0 (C₄), 27.9 (C₇), 26.6 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 22.7 (C₁₀). EM (CI, AR) m/z calcd. para C₁₅H₂₉N₂O₂ (M⁺ + 1): 269.2229, encontrado: 269.2236.

II.5.8.12. 2-Hidroxi-2-metil-5-(4-nitrofenil)-6-(pirrolidin-1-ilimino)hexan-3-ona (58Ai).

Siguiendo el procedimiento general (**II.5.8.**) a partir de (*E*)-4-hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona (**55i**, 117.5 mg, 0.5 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 164 μ L, 1.5 mmol). La reacción se agita a 30 $^{\circ}$ C durante 40 horas, se elabora y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **58Ai** como un aceite

amarillo pálido (50 mg, 30%, 20% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-¹PrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 259.1 nm, t_r (mayor) = 21.8 min., t_r (minor) = 24.5 min.). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H₈), 7.41 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H₇), 6.48 (d, 1H, J = 3.1 Hz, H₁₀), 4.41-4.27 (m, 2H, OH + H₅), 3.6 (dd, 1H, J = 15.0, 9.1 Hz, H_{4,4'}), 3.25-3.20 (m, 4H, H_{11,11'}), 2.50 (dd, 1H, J = 15.0, 6.0 Hz, H_{4,4'}), 1.92-1.84 (m, 4H, H_{12,12'}), 1.36 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.28 (s, 3H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 212.5 (C₃), 149.3 (C₆), 133.9 (C₉), 133.5 (C₁₀), 128.4 (C₇), 123.4 (C₈), 75.9 (C₂), 50.3 (C₁₁), 43.6 (C₅), 38.2 (C₄), 25.8 (C₁), 25.7 (C_{1'}), 22.4 (C₁₂). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 334 (M⁺ + 1, 100), 232 (M⁺ - C₅H₉O₂, 25), 70 (C₄H₈N⁺, 60), 59 (C₃H₇O⁺, 35). EM (AR) calcd. para C₁₇H₂₄N₃O₄: 334.1767, encontrado: 334.1760.

II.5.9. Procedimiento general para la síntesis de los 3-formilésteres metílicos 63.



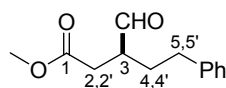
A través de una disolución de la hidrazona **58** (0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) enfriada a -78 °C, se burbujea O₃ hasta que aparece un color azul permanente. Se añade Me₂S (0.5 mL, 6.8 mmol) y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida. A una disolución de este crudo en Et₂O (6 mL) se añade, a 0 °C y bajo atmósfera de Argón, ácido peryódico (125 mg, 0.6 mmol) en porciones durante 5-10 minutos. Se agita a 0 °C durante 9-10 horas y tras este tiempo, se filtra a través de celita, se lava con Et₂O y CH₂Cl₂ y se elimina el disolvente a presión reducida. A la disolución del formilácido **61** crudo obtenido, en benceno (7 mL) y MeOH (2 mL) a temperatura ambiente, se añade, gota a gota, trimetilsilil diazometano (disolución 2M en hexano, 0.4 mL, 0.8 mmol) y se agita durante 20 minutos obteniéndose el correspondiente éster metílico **63** que se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt).

II.5.9.1. Síntesis del ácido (S)-2-metilsuccínico (62).

A una disolución de la hidrazona **58Af** (85 mg, 0.4 mmol) en Et₂O (1.6 mL), enfriada a 0 °C, se le añade ácido peryódico (228 mg, 1 mmol). La reacción se agita a esta temperatura durante 20 h, se añade H₂O (2 mL) y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. La fase etérea se

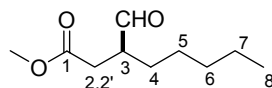
concentra y el sólido resultante se lava con CH_2Cl_2 (2 x 2 mL) obteniéndose el diácido **62** (28 mg, 56%). Los datos espectroscópicos de **62** se compararon con los descritos para el producto comercial.

II.5.9.2. (S)-5-Fenil-3-formilpentanoato de metilo (**63a**).



Seguendo el procedimiento general (II.5.9.) a partir de **58Aa** (158 mg, 0.5 mmol, 70% ee). El éster crudo se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 15:1) obteniéndose el compuesto **63a** como un aceite (51 mg, 41%, 68% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 212.6 nm, t_r (S) = 10.8 min., t_r (R) = 13.3 min.). ¹H-RMN (300 MHz, C_6D_6): δ 9.38 (s, 1H, CHO), 7.23-6.98 (m, 5H, Ph), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.53-2.46 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_{2,2'}$), 2.36 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz, $\text{H}_{5,5'}$), 2.15-2.09 (dd, 1H, $J = 19.5, 8.1$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 1.76-1.69 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 1.51-1.36 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$). ¹³C-RMN (125 MHz, C_6D_6): δ 201.1 (CHO), 171.5 (C_1), 141.1 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 126.2 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 51.0 (OMe), 46.9 (C_3), 32.8 (C_5), 32.6 (C_2), 30.0 (C_4). IR (NaCl, cm^{-1}): 3058 (m), 2927 (f), 2855 (f), 1735 (F), 1439 (f), 1375 (m), 1266 (f). EM (EI, AR) m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 220.1099, encontrado: 220.1095.

II.5.9.3. (S)-3-Formiloctanoato de metilo²⁷⁵ (**63d**).

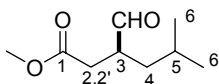


Seguendo el procedimiento general (II.5.9.) a partir de **58Ad** (141 mg, 0.5 mmol). El éster crudo se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 15:1) obteniéndose una mezcla inseparable 3:1 de **63d** y 2-pentilsuccinato de dimetilo (proveniente de la oxidación del 3-formilácido **61d** al diácido correspondiente) (43 mg, 46%). Datos analíticos seleccionados para el compuesto **63d**: ¹H-RMN (500 MHz, C_6D_6): δ 9.49 (s, 1H, CHO), 3.42 (s, 3H, OMe), 2.64-2.55 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_{2,2'}$), 2.15 (dd, 1H, $J = 19.0, 13.5$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 1.28-1.12 (m, 8H, $\text{H}_4 + \text{H}_5 + \text{H}_6$)

²⁷⁵ M. Asami, T. Mukaiyama, *Chemistry Letters* **1979**, 569

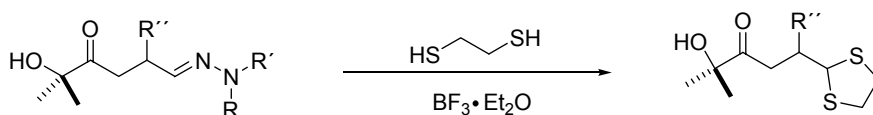
+ H₇), 0.92 (t, 3H, $J = 9.0$ Hz, H₈). ¹³C-RMN (125 MHz, C₆D₆): δ 201.4 (CHO), 171.8 (C₁), 51.0 (OMe), 47.5 (C₃), 32.6 (C₂), 31.7 (C₆), 28.3 (C₄), 26.3 (C₅), 22.4 (C₇), 13.9 (C₈).

II.5.9.4. (S)-3-Formil-5-metilhexanoato de metilo (63e).

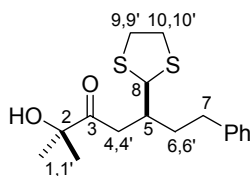


Siguiendo el procedimiento general (II.5.9.) a partir de **58Ae** (134 mg, 0.5 mmol). El éster crudo se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 15:1) obteniéndose el compuesto **63e** como un aceite (33 mg, 38%). ¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 9.73 (s, 1H, CHO), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.94-2.85 (m, 1H, H₃), 2.70 (dd, 1H, $J = 16.5, 8.4$ Hz, H_{2,2'}), 2.43 (dd, 1H, $J = 16.5, 4.8$ Hz, H_{2,2'}), 1.73-1.59 (m, 3H, H₅ + H₄), 0.97 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, H_{6,6'}). IR (NaCl, cm⁻¹): 2924 (F), 2852 (f), 1738 (m), 1462 (m), 1261 (f), 1026 (F). EM (EI, AR) m/z calcd. para C₉H₁₅O₃ (M⁺ - 1): 171.1021, encontrado: 171.1021.

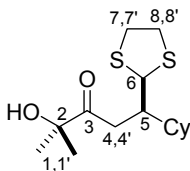
II.5.10. Procedimiento general para la síntesis de los ditiolanos 66.



A una disolución de la hidrazona **58** (0.5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2.5 mL) se añade, a 0 °C y bajo atmósfera de Argón, 1,2-etanoditiol (63 μL, 0.75 mmol) y BF₃·Et₂O (128 μL, 1 mmol). Se agita a 0 °C durante 20 horas, la mezcla se lava con NaHCO₃ sat. (2 x 10 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt) obteniéndose el correspondiente ditiolano **66**.

II.5.10.1. (S)-5-(1,3-Ditiolan-2-il)-7-fenil-2-hidroxi-2-metil-heptan-3-ona (66a).

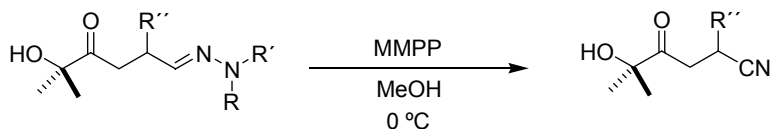
Siguiendo el procedimiento general (II.5.10.) a partir de **58Aa** (158 mg, 0.5 mmol, 74% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 5:1) obteniéndose **66a** como un aceite (107 mg, 66%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 207.9 nm, t_r (R) = 13.1 min., t_r (S) = 14.4 min.). $[\alpha]_D^{28}$ -14.4 (*c* 1.0, CHCl₃, 73% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.12 (m, 5H, Ph), 4.84 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₈), 3.73 (s, 1H, OH), 3.23-3.20 (m, 4H, H_{9,9'} + H_{10,10'}), 3.01 (dd, 1H, *J* = 18.0, 4.8 Hz, H_{4,4'}), 2.71-2.62 (m, 4H, H_{4,4'} + H₅ + H₇), 1.91-1.70 (m, 2H, H_{6,6'}), 1.43 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.40 (s, 3H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 213.5 (C₃), 141.6 (C_{Arom.}), 128.5 (C_{Arom.}), 128.3 (C_{Arom.}), 126.0 (C_{Arom.}), 76.3 (C₂), 57.8 (C₈), 38.9 (C₉), 38.7 (C₁₀), 38.5 (C₅), 37.7 (C₄), 35.7 (C₆), 33.5 (C₇), 26.8 (C₁), 26.7 (C_{1'}). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 325 (M⁺ + 1, 10), 222 (35), 143 (30), 105 (C₂H₅S₂⁺, 100), 59 (C₃H₇O⁺, 40). EM (AR) calcd. para C₁₇H₂₅O₂S₂: 325.1296, encontrado: 325.1295.

II.5.10.2. (R)-1-Ciclohexil-1-(1,3-ditiolan-2-il)-4-hidroxi-4-metilpentan-3-ona (66c).

Siguiendo el procedimiento general (II.5.10.) a partir de **58Ac** (147 mg, 0.5 mmol, 70% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 5:1) obteniéndose **66c** como un aceite (95 mg, 63%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 95:5, 1 mL/min, 30 °C, 207.9 nm, t_r (S) = 8.8 min., t_r (R) = 9.9 min.). $[\alpha]_D^{28}$ -17.9 (*c* 1.1, CHCl₃, 72% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.79 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H₆), 3.24-3.14 (m, 4H, H_{7,7'} + H_{8,8'}), 2.96-2.87 (m, 1H, H_{4,4'}), 2.62-2.53 (m, 2H, H₅ + H_{4,4'}), 1.78-1.61 (m, 5H, H_{Cy}), 1.45 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.42 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.27-0.98 (m, 6H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 213.5 (C₃), 57.0 (C₆), 76.2 (C₂), 42.8 (C₅), 42.2

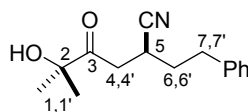
(C_{Cy}), 38.5 (C₇ ó C₈), 38.3 (C₇ ó C₈), 35.5 (C₄), 31.1 (C_{Cy}), 30.1 (C_{Cy}), 27.1 (C₁), 26.5 (C_{1'}), 26.4 (C_{Cy}). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 303 (M⁺ + 1, 5), 200 (100), 105 (C₂H₅S₂⁺, 85). EM (AR) calcd. para C₁₅H₂₇O₂S₂: 303.1452, encontrado: 303.1442.

II.5.11. Procedimiento general para la síntesis de los nitrilos **68**.

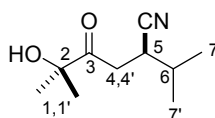


A una disolución de la hidrazona **58** (0.25 mmol) en MeOH (1 mL), se añade, a 0 °C, otra disolución de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (119 mg, 0.38 mmol) en MeOH (1 mL). Se agita a 0 °C durante 15 minutos y se añade CH₂Cl₂ y H₂O. La fase orgánica se lava con NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt) obteniéndose el correspondiente nitrilo **68**.

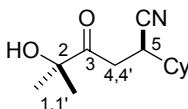
II.5.11.1. (*S*)-2-Fenetil-5-hidroxi-5-metil-4-oxohexanonitrilo (**68a**).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.11.) a partir de **58Aa** (79 mg, 0.25 mmol, 58% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **68a** como un aceite (55 mg, 95%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 0.5 mL/min, 30 °C, 210 nm, *t_r* (*S*) = 17.0 min., *t_r* (*R*) = 20.9 min.). [α]_D²⁰ -17.5 (*c* 0.8, CHCl₃, 56% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.17 (m, 5H, Ph), 3.13 (s, 1H, OH), 3.11-2.98 (m, 2H, H₅ + H_{4,4'}), 2.95-2.87 (m, 1H, H_{7,7'}), 2.84-2.72 (m, 2H, H_{4,4'} + H_{7,7'}), 1.97-1.82 (m, 2H, H_{6,6'}), 1.36 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.34 (s, 3H, H_{1,1'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 210.0 (C₃), 139.7 (C_{Arom}), 128.8 (C_{Arom}), 128.4 (C_{Arom}), 126.6 (C_{Arom}), 121.2 (CN), 76.4 (C₂), 38.5 (C₄), 33.4 (C₇), 33.2 (C₆), 26.6 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 25.8 (C₅). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 246 (M⁺ + 1, 5), 228 (50), 159 (40), 91 (CH₂Ph⁺, 30), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) calcd. para C₁₅H₂₀NO₂: 246.1494, encontrado: 246.1498.

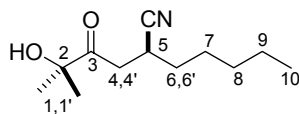
II.5.11.2. (R)-5-Hidroxi-2-isopropil-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68b).

Siguiendo el procedimiento general (II.5.11.) a partir de **58Ab** (64 mg, 0.25 mmol, 79% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **68b** como un aceite (35 mg, 72%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 0.5 mL/min, 30 °C, 219.7 nm, t_r (S) = 6.1 min., t_r (R) = 6.9 min.). $[\alpha]_D^{30} +10.2$ (c 1.0, CHCl₃, 78% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (sa, 1H, OH), 3.14-3.08 (m, 1H, H₅), 3.05 (dd, 1H, J = 23.8, 8.3 Hz, H_{4,4'}), 2.84-2.76 (m, 1H, H_{4,4'}), 1.94-1.82 (m, 1H, H₆), 1.43 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.42 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H₇), 1.09 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H_{7'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 210.6 (C₃), 120.2 (CN), 76.5 (C₂), 36.6 (C₄), 33.3 (C₅), 29.7 (C₆), 26.5 (C₁), 26.5 (C_{1'}), 20.9 (C₇), 18.4 (C_{7'}). IR (NaCl, cm⁻¹) 3484 (a), 2965 (f), 2240 (m), 1717 (f), 1466 (m), 1374 (m), 1177 (m), 1070 (m). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 184 (M⁺ + 1, 30), 166 (M⁺ - OH, 90), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) calcd. para C₁₀H₁₈NO₂: 184.1337, encontrado: 184.1334.

II.5.11.3. (R)-2-Ciclohexil-5-hidroxi-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68c).

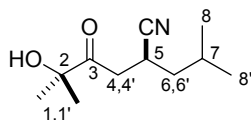
Siguiendo el procedimiento general (II.5.11.) a partir de **58Ac** (74 mg, 0.25 mmol, 82% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **68c** como un aceite (42 mg, 75%). $[\alpha]_D^{26} +4.3$ (c 1.0, CHCl₃, 82% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (sa, 1H, OH), 3.11-3.07 (m, 2H, H₅ + H_{4,4'}), 2.87-2.77 (m, 1H, H_{4,4'}), 1.90-1.64 (m, 6H, H_{Cy}), 1.43 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.42 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.31-1.19 (m, 5H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 210.7 (C₃), 120.6 (CN), 76.6 (C₂), 38.9 (C₄), 36.2 (C_{Cy}), 32.5 (C_{Cy}), 31.3 (C_{Cy}), 29.2 (C_{Cy}), 26.6 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 25.9 (C₁), 25.8 (C_{1'}), 25.8 (C₅). IR (NaCl, cm⁻¹) 3477 (a), 2929 (F), 2855 (f), 2240 (m), 1718 (f), 1451 (m), 1364 (m), 1191 (m), 967 (m). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 224 (M⁺ + 1, 65), 206 (M⁺ - OH, 90), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) calcd. para C₁₃H₂₂NO₂: 224.1650, encontrado: 224.1658.

II.5.11.4. (S)-2-(3-Hidroxi-3-metil-2-oxobutil)heptanonitrilo (68d).



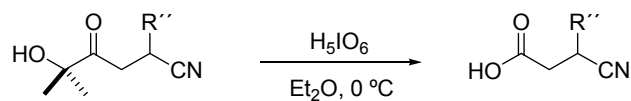
Seguindo el procedimiento general (II.5.11.) a partir de **58Ad** (71 mg, 0.25 mmol, 84% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose **68d** como un aceite (50 mg, 95%). $[\alpha]_D^{26}$ -3.6 (*c* 1.2, CHCl₃, 84% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.22 (sa, 1H, OH), 3.18-3.08 (m, 1H, H₅), 3.06 (dd, 1H, *J* = 17.7, 7.3 Hz, H_{4,4'}), 2.83 (dd, 1H, *J* = 17.7, 6.1 Hz, H_{4,4'}), 1.60-1.45 (m, 4H, H_{Alif.}), 1.42 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.41 (s, 3H, H_{1,1}), 1.38-1.28 (m, 4H, H_{Alif.}), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz', H₁₀). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 210.5 (C₃), 121.4 (CN), 76.4 (C₂), 38.5 (C₄), 31.8 (C₈), 31.1 (C₆), 26.7 (C₇), 26.5 (C₁), 26.4 (C_{1'}), 26.2 (C₉), 22.3 (C₅), 13.9 (C₁₀). IR (NaCl, cm⁻¹) 3485 (a), 2923 (F), 2850 (f), 2241 (m), 1717 (F), 1465 (m), 1363 (m), 1190 (m). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 212 (M⁺ + 1, 35), 194 (M⁺ - OH, 96), 97 (45), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) calcd. para C₁₂H₂₂NO₂: 212.1650, encontrado: 212.1642.

II.5.11.5. (S)-5-Hidroxi-2-isobutil-5-metil-4-oxohexanonitrilo (68e).



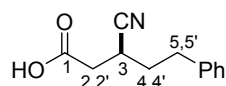
Seguindo el procedimiento general (II.5.11.) a partir de **58Ae** (67 mg, 0.25 mmol, 80% ee). El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 5:1 → 3:1) obteniéndose **68e** como un aceite (29 mg, 64%). $[\alpha]_D^{30}$ -10.8 (*c* 0.8, CHCl₃, 80% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.22 (sa, 1H, OH), 3.21-3.12 (m, 1H, H₅), 3.05 (dd, 1H, *J* = 18.1, 7.2 Hz, H_{4,4'}), 2.81 (dd, 1H, *J* = 18.1, 6.4 Hz, H_{4,4'}), 1.91-1.84 (m, 1H, H₇), 1.68-1.58 (m, 1H, H_{6,6'}), 1.42 (s, 3H, H_{1,1'}), 1.40 (s, 3H, H_{1,1}), 1.34-1.25 (m, 1H, H_{6,6'}), 0.99 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H_{8,8'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 210.4 (C₃), 121.4 (CN), 76.4 (C₂), 40.8 (C₆ ó C₄), 38.9 (C₆ ó C₄), 26.5 (C_{1,1'}), 26.4 (C_{1,1}), 26.2 (C₇), 24.4 (C₈), 22.9 (C_{8'}), 21.2 (C₅). IR (NaCl, cm⁻¹) 3483 (a), 2961 (f), 2241 (m), 1718 (f), 1468 (m), 1370 (m). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 198 (M⁺ + 1, 5), 180 (M⁺ - OH, 35), 59 (C₃H₇O⁺, 100). EM (AR) calcd. para C₁₁H₂₀NO₂: 198.1486, encontrado: 198.1494.

II.5.12. Procedimiento general para la síntesis de los 3-cianoácidos **69**.



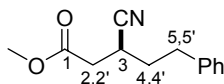
A una disolución del correspondiente nitrilo **68** (0.25 mmol) en Et₂O seco (1 mL) se añade, a 0 °C y bajo atmósfera de Argón, ácido peryódico (69 mg, 0.3 mmol) en porciones durante 5-10 minutos. Se agita a 0 °C durante 9-10 horas, se filtra a través de celita, se lava con Et₂O y CH₂Cl₂ y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose directamente el 3-cianoácido **69**.

II.5.12.1. Ácido (*S*)-3-ciano-5-fenilpentanoico (**69a**).



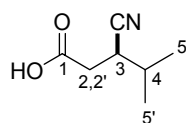
Siguiendo el procedimiento general (**II.5.12.**), a partir de **68a** (61 mg, 0.25 mmol, 72% ee), se obtiene el compuesto **69a** como un aceite (45 mg, 89%). $[\alpha]_D^{28}$ -8.4 (*c* 1.1, CHCl₃, 72% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (sa, 1H, OH), 7.36-7.21 (m, 5H, Ph), 3.04-2.91 (m, 2H, H₃ + H_{5,5'}), 2.83-2.75 (m, 1H, H_{5,5'}), 2.80 (dd, 1H, *J* = 17.1, 7.5 Hz, H_{2,2'}), 2.65 (dd, 1H, *J* = 17.1, 6.6 Hz, H_{2,2'}), 2.10-1.90 (m, 2H, H_{4,4'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 175.2 (C₁), 139.7 (C_{Arom.}), 128.9 (C_{Arom.}), 128.5 (C_{Arom.}), 126.8 (C_{Arom.}), 120.6 (CN), 36.5 (C₂), 33.5 (C₅), 33.2 (C₄), 26.9 (C₃). IR (NaCl, cm⁻¹) 3300-2925 (a), 2244 (m), 1714 (F), 1455 (m), 1222 (m). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 204 (M⁺ + 1, 45), 186 (M⁺ - OH, 50), 158 (M⁺ - COOH, 15), 105 (PhCH₂CH₂⁺, 85), 91 (PhCH₂⁺, 100). EM (AR) calcd. para C₁₂H₁₄NO₂: 204.1024, encontrado: 204.1017.

Con fines analíticos, el compuesto **69a** (44 mg, 0.2 mmol) se transformó en su correspondiente éster metílico mediante tratamiento con trimetilsilildiazometano (0.1 mL, 1.2 mmol) en benceno (3 mL) y MeOH (1 mL). La disolución se agita durante 30 min., se concentra y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 10:1) obteniéndose (*S*)-3-ciano-5-fenilpentanoato de metilo como un aceite (27 mg, 58%).



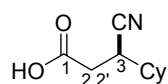
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.21 (m, 5H, Ph), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.99-2.90 (m, 2H, H_3 + $\text{H}_{5,5'}$), 2.84-2.71 (m, 2H, $\text{H}_{5,5'}$ + $\text{H}_{2,2'}$), 2.60 (dd, 1H, $J = 16.8, 6.6$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 2.02-1.90 (m, 2H, $\text{H}_{4,4'}$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (C_1), 138.6 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 125.6 ($\text{C}_{\text{Arom.}}$), 119.7 (CN), 51.2 (OMe), 35.5 (C_2), 32.5 (C_5), 32.1 (C_4), 26.1 (C_3). IR (NaCl, cm^{-1}) 3028 (m), 2953 (m), 2243 (m), 1739 (F), 1439 (m), 1203 (f). EM (CI, AR) m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M}^+ + 1$): 218.1181, encontrado: 218.1176.

II.5.12.2. Ácido (*R*)-3-ciano-4-metilpentanoico (**69b**).



Seguendo el procedimiento general (II.5.12.), a partir de **68b** (46 mg, 0.25 mmol, 82% ee), se obtiene el compuesto **69b** como un aceite (35 mg, 99%). $[\alpha]_D^{24} +5.6$ (c 0.8, CHCl_3 , 82% ee). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.99-2.94 (m, 1H, H_3), 2.78 (dd, 1H, $J = 17.0, 8.6$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 2.64 (dd, 1H, $J = 17.0, 6.2$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 2.03-1.93 (m, 1H, H_4), 1.14-1.09 (m, 6H, H_5 + $\text{H}_{5'}$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 175.4 (C_1), 119.7 (CN), 34.6 (C_2), 34.5 (C_3), 29.8 (C_4), 20.8 (C_5), 18.3 ($\text{C}_{5'}$). IR (NaCl, cm^{-1}) 3200-2960 (a), 2250 (m), 1717 (F), 1414 (m). EM (EI): m/z (intensidad relativa): 142 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 99 (100), 82 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 30), 54 (98). EM (AR) calcd. para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 142.0868, encontrado: 142.0861.

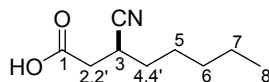
II.5.12.3. Ácido (*R*)-3-ciano-3-ciclohexilpropanoico (**69c**).



Seguendo el procedimiento general (II.5.12.) a partir de **68c** (56 mg, 0.25 mmol, 82% ee). Finalizada la reacción, al crudo se le añade NaHCO_3 sat., la fase acuosa se lava con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), se acidifica hasta pH 1, y se extrae nuevamente con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida

obteniéndose el compuesto **69c** como un aceite (37 mg, 80%). $[\alpha]_D^{28} +3.3$ (*c* 1.0, CHCl₃, 82% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.96-2.92 (m, 1H, H₃), 2.76 (dd, 1H, *J* = 17.0, 8.3 Hz, H_{2,2'}), 2.65 (dd, 1H, *J* = 17.0, 6.1 Hz, H_{2,2'}), 1.89-1.50 (m, 6H, H_{Cy}), 1.35-1.18 (m, 5H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 175.5 (C₁), 120.1 (CN), 38.9 (C₂), 33.7 (C_{Cy}), 31.2 (C_{Cy}), 29.7 (C_{Cy}), 29.0 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.7 (C₃). IR (NaCl, cm⁻¹) 3400-3000 (a), 2928 (F), 2855 (f), 2241 (m), 1715 (F), 1450 (f), 1415 (f), 1262 (f). EM (EI, AR) *m/z* calcd. para C₁₀H₁₅NO₂ (M⁺): 181.1102, encontrado: 181.1099.

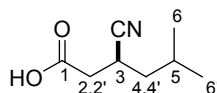
II.5.12.4. Ácido (S)-3-cianoctanoico (69d).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.12.) a partir de **68d** (53 mg, 0.25 mmol, 78% ee). Finalizada la reacción, al crudo se añade NaHCO₃ sat., la fase acuosa se lava con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), se acidifica hasta pH 1, y se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el compuesto **69d** como un aceite (42 mg, 99%). $[\alpha]_D^{22} -6.9$ (*c* 1.0, CHCl₃, 78% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.08-2.95 (m, 1H, H₃), 2.80 (dd, 1H, *J* = 17.0, 7.5 Hz, H_{2,2'}), 2.65 (dd, 1H, *J* = 17.0, 6.6 Hz, H_{2,2'}), 1.72-1.47 (m, 4H, H_{Alif.}), 1.39-1.30 (m, 4H, H_{Alif.}), 0.93 (m, 3H, H₈). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 175.2 (C₁), 120.8 (CN), 36.4 (C₂), 31.7 (C₆), 31.1 (C₄), 27.4 (C₅), 26.6 (C₇), 22.3 (C₃), 13.9 (C₈). IR (NaCl, cm⁻¹) 3300-3000 ancha, 2932 (f), 2862 (m), 2244 (d), 1718 (F), 1414 (m), 1168 (m). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 170 (M⁺ + 1, 100), 152 (M⁺ - OH, 60). EM (AR) calcd. para C₉H₁₆NO₂: 170.1181, encontrado: 170.1183.

Con fines analíticos, el compuesto **69d** (5 mg) se transformó en su correspondiente éster metílico mediante tratamiento con trimetilsilildiazometano (1 mL) en MeOH (2 mL). La disolución se agita durante 5 min. y se concentra. El ee (78%) se determinó mediante CG de una disolución del éster crudo en CH₂Cl₂ seco (*γ*-TA, 140 °C isoterma, *t_r* (R) = 16.5 min., *t_r* (S) = 17.2 min.).

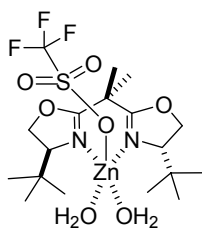
II.5.12.5. Ácido (S)-3-ciano-5-metilhexanoico (69e).



Seguendo el procedimiento general (II.5.12.), a partir de **68e** (49 mg, 0.25 mmol, 80% ee), se obtiene el compuesto **69e** como un aceite (38 mg, 99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -11.8$ (c 0.7, CHCl_3 , 84% ee). [Lit. (*S*)-**69e** (97% ee): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.7$ (c 0.5, CHCl_3);²⁷⁶ (*R*)-**69e** (90% ee): $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +15.0$ (c 0.6, CHCl_3)²⁷⁷] $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.12-3.01 (m, 1H, H_3), 2.77 (dd, 1H, $J = 17.1, 7.6$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 2.63 (dd, 1H, $J = 17.1, 6.3$ Hz, $\text{H}_{2,2'}$), 1.98-1.82 (m, 1H, H_5), 1.75-1.64 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 1.43-1.31 (m, 1H, $\text{H}_{4,4'}$), 0.96 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_6), 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_6). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 174.8 (C_1), 120.9 (CN), 40.7 (C_2), 36.8 (C_4), 26.1 (C_5), 25.6 (C_3), 22.9 (C_6), 21.2 (C_6). IR (NaCl, cm^{-1}) 2960, 2850, 2242, 1717, 1414, 1173. EM (CI, AR) m/z calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}^+ + 1$): 156.1024, encontrado: 156.1027.

Con fines analíticos, el compuesto **69e** (5 mg) se transformó en su correspondiente éster metílico mediante tratamiento con trimetilsilildiazometano (1 mL) en MeOH (2 mL). La disolución se agita durante 5 min. y se concentra. El ee (84%) se determinó mediante CG de una disolución del éster crudo en CH_2Cl_2 seco (γ -TA, 140 °C isoterma, t_{r} (*R*) = 9.03 min., t_{r} (*S*) = 9.53 min.).

II.5.13. Complejo $[\text{Zn}(t\text{-BuBox})(\text{H}_2\text{O})_2\text{TfO}]^+\text{TfO}^-$ (**71**).



En un tubo Schlenk, se agitan, bajo Argón y a 20 °C, tamiz molecular (activado), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (36 mg, 0.1 mmol) y *t*-BuBox (29 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). Se añade la hidroxienona **55h** (0.1 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 y se agita a 20 °C durante 20 horas. Tras este tiempo, se filtra mediante canula y a la disolución incolora obtenida se añade ciclohexano (0.4 mL) obteniéndose cristales del diacuocomplejo **71** adecuados para su estudio por difracción de rayos X. P.f.: 139-141 °C.

²⁷⁶ Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442.

²⁷⁷ Mita, T.; Sasaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514.

II.5.14. Síntesis de organocatalizadores quirales.

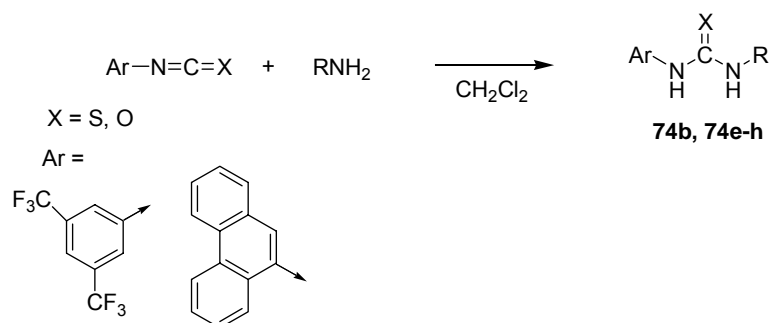
Las siguientes tioureas se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

Bistiourea 74a.²⁷⁸

Tiourea 74c.²⁷⁹

Tiourea 74d.²⁸⁰

II.5.14.1. Procedimiento general para la síntesis de las (tio)ureas quirales 74b, 74e-h.



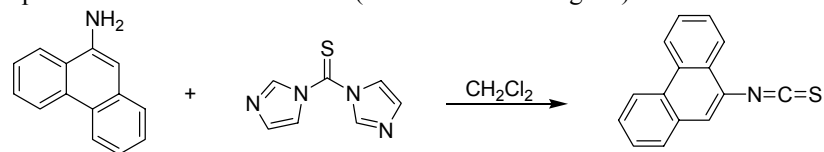
A una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)feniliso(tio)cianato ó 9-isotiocyanatofenantreno²⁸¹ (5 mmol), en CH₂Cl₂ (10 mL), se añade la correspondiente amina quiral (5 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se purifica mediante cristalización (*n*-hexano-acetona).

²⁷⁸ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 5589.

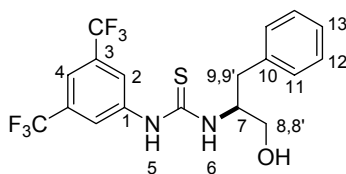
²⁷⁹ Munslow, I. J.; Wade, A. R.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* 2004, 2596.

²⁸⁰ Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6576.

²⁸¹ Se prepara a partir de tiocarbonildiimidazol (alternativa al tiosfogeno):

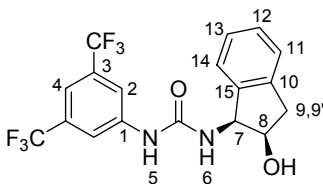


II.5.14.1.1. Tiourea 74b.



Seguindo el procedimiento general (II.5.14.1.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (1.4 g, 5 mmol) y (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (0.8 g, 5 mmol) se obtiene **74b** como un sólido blanco (1.9 g, 90%). P.f.: 97-99 °C. $[\alpha]_D^{22} -54$ (*c* 0.3, CHCl₃). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (sa, 1H, H₅), 7.72 (s, 2H, H₂), 7.68 (s, 1H, H₄), 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 6.66 (sa, 1H, H₆), 4.72 (sa, 1H, H₇), 3.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{8,8'}), 3.69 (dd, 1H, *J* = 10.6, 5.1 Hz, H_{8,8'}), 3.03 (dd, 1H, *J* = 13.6, 6.2 Hz, H_{9,9'}), 2.90 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.8 Hz, H_{9,9'}), 2.17 (sa, 1H, OH). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 180.4 (C=S), 139.0 (C₁ ó C₁₀), 136.7 (C₁ ó C₁₀), 132.3 (C₃), 129.0 (C₁₂), 128.8 (C₁₁), 127.0 (C₁₃), 123.7 (C₂), 122.7 (c, *J* = 273.8 Hz, CF₃), 119.0 (C₄), 63.0 (C₈), 57.3 (C₇), 36.8 (C₉). EM (CI, AR) calcd. para C₁₈H₁₇F₆N₂OS (M⁺ + 1): 423.0966, encontrado: 423.0954.

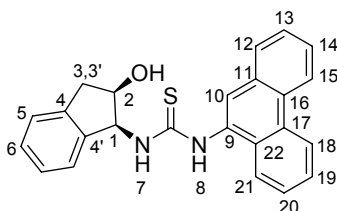
II.5.14.1.2. Urea 74e.



Seguindo el procedimiento general (II.5.14.1.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (1.4 g, 5 mmol) y (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol (0.7 g, 5 mmol) se obtiene **74e** como un sólido blanco (1.8 g, 88%). P.f.: 152-154 °C. $[\alpha]_D^{25} +23$ (*c* 0.5, CHCl₃). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (sa, 1H, H₅), 7.82 (sa, 2H, H₂), 7.65 (sa, 1H, H₆), 7.38-7.05 (m, 5H, H_{Arom.}), 5.93 (sa, 1H, H₇), 4.76 (sa, 1H, H₈), 3.21 (dd, 1H, *J* = 16.8, 5.2 Hz, H_{9,9'}), 2.90 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H_{9,9'}), 2.54 (sa, 1H, OH). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 180.7 (C=O), 139.5 (C₁₀ ó C₁₅ ó C₁), 139.2 (C₁₀ ó C₁₅ ó C₁), 138.8 (C₁₀ ó C₁₅ ó C₁), 132.7 (c, *J* = 34.0 Hz, C₃), 128.7 (C₁₁ ó C₁₄), 127.4 (C₁₁ ó C₁₄), 125.4 (C₁₂ ó C₁₃), 124.6 (C₁₂ ó C₁₃), 123.5 (C₂), 122.8 (c, *J* = 272.8 Hz, CF₃),

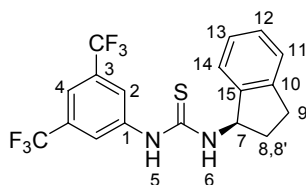
119.1 (C₄), 73.7 (C₈), 62.8 (C₇), 39.7 (C₉). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 421 (M⁺ + 1, 100).

II.5.14.1.3. Tiourea 74f.



Seguindo el procedimiento general (II.5.14.1.) a partir de 9-isotiocianatofenantreno (1.2 g, 5 mmol) y (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol (0.7 g, 5 mmol) se obtiene **74f** como un sólido blanco (1.4 g, 75%). P.f.: 112-116 °C. [α]_D²⁵ -56 (*c* 0.5, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 9.27 (s, 1H, H₈), 8.86-8.78 (m, 2H, H₁₅ + H₁₈), 8.27-8.24 (m, 1H, H₁₂ ó H₂₁), 7.97 (s, 1H, H_{Arom.}), 7.95 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H_{Arom.}), 7.76-7.63 (m, 4H, H_{Arom.}), 7.41-7.38 (m, 1H, H_{Arom.}), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₇), 7.15-7.09 (m, 3H, H_{Arom.}), 6.04 (dd, 1H, *J* = 8.1, 5.1 Hz, H₁), 4.63 (dt, 1H, *J* = 5.0, 0.9 Hz, H₂), 4.18 (sa, 1H, OH), 3.12 (dd, 1H, *J* = 16.5, 4.8 Hz, H_{3,3'}), 2.81 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H_{3,3'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 184.2 (C=S), 142.8 (C₄), 141.5 (C_{4'}), 133.4 (C_{Arom.4°}), 132.7 (C_{Arom.4°}), 132.5 (C_{Arom.4°}), 130.8 (C_{Arom.4°}), 130.5 (C_{Arom.4°}), 129.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.3, 127.1, 126.0, 125.6, 124.8, 124.2, 123.8 (C_{Arom.}), 73.6 (C₂), 63.7 (C₁), 41.0 (C₃). EM (CI, AR) calcd. para C₂₅H₂₁N₂OS (M⁺ + 1): 385.1375, encontrado: 385.1377.

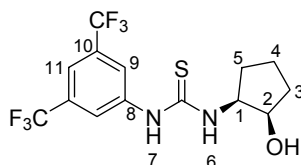
II.5.14.1.4. Tiourea 74g.



Seguindo el procedimiento general (II.5.14.1.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (1.4 g, 5 mmol) y (*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (0.7 g, 5 mmol) se obtiene

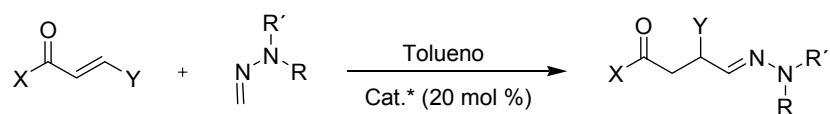
74g como un sólido blanco (1.8 g, 90%). P.f.: 136-138 °C. $[\alpha]_D^{25} +34$ (*c* 2.1, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (sa, 1H, H₅), 7.79 (s, 2H, H₂), 7.70 (s, 1H, H_{Arom.}), 7.37-7.19 (m, 4H, H_{Arom.}), 6.41 (sa, 1H, H₆), 5.94 (sa, 1H, H₇), 3.05-2.72 (m, 3H, H₉ + H_{8,8'}), 1.97-1.85 (m, 1H, H_{8,8'}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 180.3 (C=S), 143.5 (C₁₀ ó C₁₅ ó C₁), 141.5 (C₁₀ ó C₁₅ ó C₁), 138.7 (C₁₀ ó C₁₅ ó C₁), 133.5 (c, *J* = 33.8 Hz, C₃), 128.7 (C_{Arom.}), 127.0 (C_{Arom.}), 125.2 (C_{Arom.}), 124.0 (C_{Arom.}), 123.9 (C_{Arom.}), 122.7 (c, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 119.6 (C_{Arom.}), 60.7 (C₇), 33.4 (C₈), 30.1 (C₉). EM (EI, AR) calcd. para C₁₈H₁₄F₆N₂S (M⁺): 404.0782, encontrado: 404.0777.

II.5.14.1.5. Tiourea 74h.



Seguendo el procedimiento general (II.5.14.1.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (1.4 g, 5 mmol) y (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanol (0.5 g, 5 mmol) se obtiene **74h** como un sólido blanco (1.4 g, 85%). P.f.: 139-141 °C. $[\alpha]_D^{25} -10$ (*c* 2.0, CH₃COCH₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (sa, 1H, H₇), 7.82 (s, 2H, H₉), 7.66 (s, 1H, H₁₁), 7.06 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₆), 4.46 (sa, 1H, H₂), 4.39-4.35 (m, 1H, H₁), 2.26-1.54 (m, 7H, H₃ + H₄ + H₅ + OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 179.9 (C=S), 144.8 (C₈), 132.9 (c, *J* = 33.8 Hz, C₁₀), 123.2 (C₉), 122.8 (c, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 118.9 (C₁₁), 73.0 (C₂), 59.2 (C₁), 33.3 (C₃), 29.0 (C₅), 20.4 (C₄). EM (EI, AR) calcd. para C₁₄H₁₄F₆N₂OS (M⁺): 372.0731, encontrado: 372.0706.

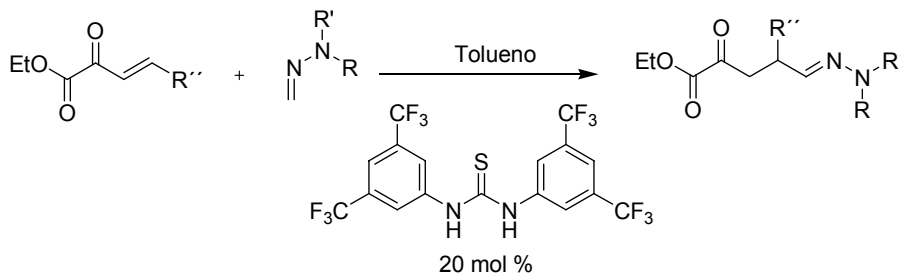
II.5.15. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a equivalentes de enoato: estudio de catalizadores.



A una disolución del equivalente de enoato (0.1 mmol) y el catalizador (0.02 mmol), en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente, se añade la *N,N*-dialquilhidrazona (0.11 mmol). Se

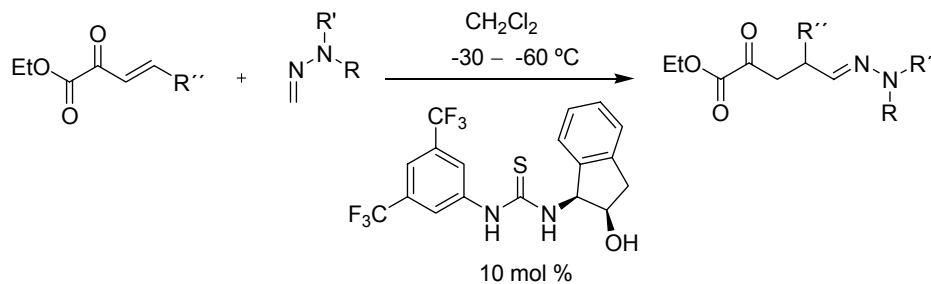
agita durante 18-72 horas y se filtra a través de gel de sílice tratado con Et₃N (Hexano → Hexano-AcOEt). El crudo de reacción se analiza mediante ¹H-RMN y la relación enantiomérica del aducto obtenido se determina mediante HPLC quiral.

II.5.16. Procedimiento general para la adición organocatalítica racémica de DAHFs a α -cetoésteres β,γ -insaturados.



A una disolución del α -cetoéster β,γ -insaturado **54** (0.1 mmol) y la 1,3-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea (10 mg, 0.02 mmol), en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente, se añade *N,N*-dialquilhidrazona (0.11 mmol). Se agita durante 20 horas y se filtra a través de gel de sílice tratado con Et₃N (Hexano → Hexano-AcOEt) obteniéndose el correspondiente aducto **57** racémico.

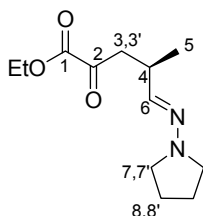
II.5.17. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres β,γ -insaturados.



A una disolución del α -cetoéster β,γ -insaturado **54** (0.25 mmol) y la tiourea **74d** (11 mg, 0.025 mmol), en CH₂Cl₂ (2.5 mL) enfriada a la temperatura adecuada, se añade la

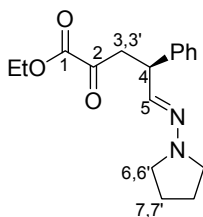
N,N-dialquilhidrazona **52** (0.3 mmol). Se agita durante 72 horas y se cromatografía sobre gel de sílice tratado con Et₃N (Hexano → Hexano-AcOEt) obteniéndose el correspondiente aducto **57**.

II.5.17.1. (*R*)-4-Metil-2-oxo-5-[(*E*)-pirrolidin-1-ilimino]pentanoato de etilo (**57Aa**).



Seguendo el procedimiento general (II.5.17.), a partir de **54a** (35 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol) a -60 $^{\circ}$ C, se obtiene **57Aa** como un aceite naranja (36 mg, 60%, 80% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 $^{\circ}$ C, t_r (*S*) = 14.0 min., t_r (*R*) = 25.0 min.). $[\alpha]_D^{25}$ -5.4 (c 0.7, CH₃COCH₃, 80% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.44 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H₆), 4.25 (c, 2H, J = 6.9 Hz, OCH₂CH₃), 3.10 (dd, 1H, J = 15.5, 8.6 Hz, H_{3,3'}), 3.02-2.85 (m, 5H, H_{7,7'} + H₄), 2.56 (dd, 1H, J = 15.5, 5.5 Hz, H_{3,3'}), 1.82-1.77 (m, 4H, H_{8,8'}), 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.10 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H₅). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 193.6 (C₂), 161.5 (C₁), 138.6 (C₆), 62.1 (OCH₂CH₃), 51.4 (C₇), 42.7 (C₃), 34.3 (C₄), 23.0 (C₈), 18.9 (C₅), 14.0 (OCH₂CH₃). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 239 (M^+ - 1, 25), 125 (C₇H₁₃N₂⁺, 100), 69 (95). EM (AR) m/z calcd. para C₁₂H₁₉N₂O₃: 239.1396, encontrado: 239.1393.

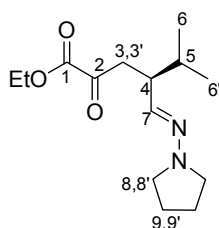
II.5.17.2. (*S*)-4-Fenil-2-oxo-5-[(*E*)-pirrolidin-1-ilimino]pentanoato de etilo (**57Ab**).



Seguendo el procedimiento general (II.5.17.) a partir de **54b** (51 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol) a -30 $^{\circ}$ C. Tras 24 h, se obtiene **57Ab** (inestable) como un aceite naranja (98 mg, 65%, 36% ee). La relación enantiomérica se

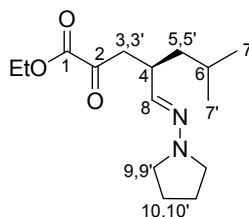
determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 90:10, 0.3 mL/min, 30 °C, t_r (*minor*) = 28.7 min., t_r (*mayor*) = 30.9 min.). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 7.33-7.21 (m, 5H, Ph), 6.52 (sa, 1H, H₅), 4.27 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 4.16-4.14 (m, 1H, H₄), 3.57 (dd, 1H, $J = 15.5, 10.0$ Hz, H_{3,3'}), 3.05-2.95 (m, 4H, H_{6,6'}), 2.72 (dd, 1H, $J = 15.5, 5.0$ Hz, H_{3,3'}), 1.81-1.80 (m, 4H, H_{7,7'}), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 192.7 (C₂), 162.3 (C₁), 143.2 (C_{Arom.}), 135.8 (C₅), 129.5 (C_{Arom.}), 129.2 (C_{Arom.}), 127.7 (C_{Arom.}), 62.4 (OCH₂CH₃), 54.4 (C₆), 46.4 (C₃), 43.2 (C₄), 23.1 (C₇), 14.3 (OCH₂CH₃).

II.5.17.3. (*S*)-5-Metil-2-oxo-4-[(*E*)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]hexanoato de etilo (**57Ac**).



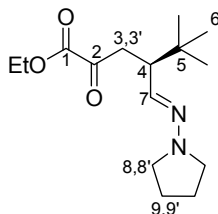
Siguiendo el procedimiento general (II.5.17.), a partir de **54c** (42 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μL, 0.3 mmol) a -45 °C, se obtiene **57Ac** como un aceite naranja (54 mg, 80%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*R*) = 15.3 min., t_r (*S*) = 29.8 min.). $[\alpha]_D^{25}$ -13.8 (c 1.9, CH₃COCH₃, 78% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.45 (sa, 1H, H₇), 4.23 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 3.18 (dd, 1H, $J = 15.5, 10.5$ Hz, H_{3,3'}), 2.98-2.95 (m, 4H, H_{8,8'}), 2.81-2.78 (m, 1H, H₄), 2.43 (dd, 1H, $J = 15.5, 4.1$ Hz, H_{3,3'}), 1.89-1.82 (m, 1H, H₅), 1.79-1.71 (m, 4H, H_{9,9'}), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 0.93 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H₆), 0.90 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H_{6'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 194.1 (C₂), 162.5 (C₁), 136.8 (C₇), 62.2 (OCH₂CH₃), 51.9 (C₈), 46.4 (C₃), 37.8 (C₄), 31.5 (C₅), 23.6 (C₉), 19.9 (C₆), 19.8 (C_{6'}), 14.5 (OCH₂CH₃). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 267 (M⁺ - 1, 30), 153 (C₉H₁₇N₂⁺, 75), 70 (C₄H₈N⁺, 100). EM (AR): m/z calcd. para C₁₄H₂₃N₂O₃: 267.1709, encontrado: 267.1695.

II.5.17.4. (R)-6-Metil-2-oxo-4-[(E)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptanoato de etilo (57Ad).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.17.), a partir de **54d** (46 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol) a -45 $^{\circ}$ C, se obtiene **57Ad** como un aceite naranja (53 mg, 75%, 78% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano-¹PrOH 99:1, 1 mL/min, 30 $^{\circ}$ C, t_r (S) = 10.8 min., t_r (R) = 15.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -4.5 (*c* 2.6, CH₃COCH₃, 78% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.42 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H₈), 4.24 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.02 (dd, 1H, *J* = 15.5, 9.0 Hz, H_{3,3'}), 2.98-2.88 (m, 5H, H_{9,9'} + H₄), 2.61 (dd, 1H, *J* = 15.3, 4.8 Hz, H_{3,3'}), 1.81-1.77 (m, 4H, H_{10,10'}), 1.74-1.66 (m, 1H, H₆), 1.43-1.37 (m, 1H, H_{5,5'}), 1.35-1.22 (m, 4H, H_{5,5'} + OCH₂CH₃), 1.11 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₇), 1.06 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, H_{7'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 194.1 (C₂), 162.5 (C₁), 138.1 (C₈), 62.3 (OCH₂CH₃), 51.8 (C₉), 43.8 (C₃), 42.0 (C₄), 38.1 (C₅), 26.1 (C₆), 23.6 (C₁₀), 23.0 (C₇), 22.8 (C_{7'}), 14.3 (OCH₂CH₃). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 281 (M⁺ - 1, 35), 167 (C₁₀H₁₉N₂⁺, 90), 70 (C₄H₈N⁺, 100). EM (AR): *m/z* calcd. para C₁₅H₂₅N₂O₃: 281.1865, encontrado: 281.1854.

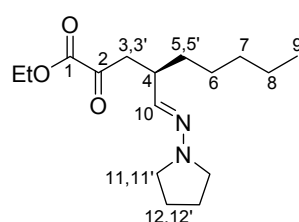
II.5.17.5. (S)-5,5-Dimetil-2-oxo-4-[(E)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]hexanoato de etilo (57Ae).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.17.) a partir de **54e** (35 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol), empleando 20 mol % de catalizador a -60 $^{\circ}$ C, se obtiene **57Ae** como un aceite naranja (40 mg, 57%, 50% ee). La relación enantiomérica

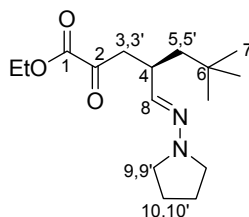
se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, t_r (R) = 10.6 min., t_r (S) = 20.8 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -4.3 (c 1.7, CH₃COCH₃, 50% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.57 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H₇), 4.26 (c, 2H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.25 (dd, 1H, J = 15.0, 11.5 Hz, H_{3,3'}), 3.01-2.99 (m, 4H, H_{8,8'}), 2.72 (dt, 1H, J = 11.5, 3.5 Hz, H₄), 2.52 (dd, 1H, J = 15.0, 3.5 Hz, H_{3,3'}), 1.81-1.79 (m, 4H, H_{9,9'}), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 0.97 (s, 9H, H₆). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 194.3 (C₂), 162.6 (C₁), 136.0 (C₇), 62.2 (OCH₂CH₃), 51.9 (C₈), 50.4 (C₅), 37.0 (C₃), 33.7 (C₄), 28.1 (C₆), 23.6 (C₉), 14.3 (OCH₂CH₃). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 281 (M⁺ - 1, 10), 180 (90), 70 (C₄H₈N⁺, 100). EM (AR): m/z calcd. para C₁₅H₂₅N₂O₃: 281.1865, encontrado: 281.1850.

II.5.17.6. (R)-2-Oxo-4-[(E)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]nonanoato de etilo (57Af).



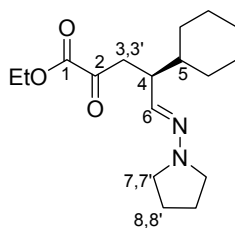
Siguiendo el procedimiento general (II.5.17.) a partir de **54f** (50 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μL, 0.3 mmol), empleando 20 mol % de catalizador a -60 °C, se obtiene **57Af** como un aceite naranja (45 mg, 61%, 70% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, t_r (S) = 19.0 min., t_r (R) = 32.2 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -0.7 (c 0.9, CH₃COCH₃, 70% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.44 (d, 1H, J = 4.0 Hz, H₁₀), 4.24 (c, 2H, J = 6.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.07 (dd, 1H, J = 15.5, 9.3 Hz, H_{3,3'}), 2.98-2.95 (m, 4H, H_{11,11'}), 2.88-2.83 (m, 1H, H₄), 2.59 (dd, 1H, J = 15.3, 5.0 Hz, H_{3,3'}), 1.80-1.77 (m, 4H, H_{12,12'}), 1.54-1.22 (m, 11H, H_{5,5'} + H₆ + H₇ + H₈ + OCH₂CH₃), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz, H₉). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 194.0 (C₂), 162.2 (C₁), 138.0 (C₁₀), 62.3 (OCH₂CH₃), 51.8 (C₁₁), 41.5 (C₃), 40.2 (C₇), 34.3 (C₅), 32.6 (C₆), 27.8 (C₄), 23.6 (C₁₂), 23.0 (C₈), 14.4 (C₉), 14.3 (OCH₂CH₃). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 295 (M⁺ - 1, 15), 279 (50), 153 (40), 70 (C₄H₈N⁺, 100). EM (AR): m/z calcd. para C₁₆H₂₇N₂O₃: 295.2022, encontrado: 295.2034.

II.5.17.7. (R)-6,6-Dimetil-2-oxo-4-[(E)-(pirrolidin-1-ilimino)metil]heptanoato de etilo (57Ag).



Seguindo el procedimiento general (II.5.17.), a partir de **54g** (50 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol) a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene **57Ag** como un aceite naranja (47 mg, 64%, 58% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 $^{\circ}\text{C}$, t_r (S) = 14.3 min., t_r (R) = 25.4 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -2.1 (*c* 0.5, CH₃COCH₃, 58% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.46 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H₈), 4.25 (c, 2H, *J* = 6.5 Hz, OCH₂CH₃), 3.05 (dd, 1H, *J* = 15.0, 6.0 Hz, H_{3,3'}), 3.01-2.95 (m, 5H, H_{9,9'} + H₄), 2.68 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.0 Hz, H_{3,3'}), 1.82-1.79 (m, 4H, H_{10,10'}), 1.54 (dd, 1H, *J* = 14.5, 7.0 Hz, H_{5,5'}), 1.34-1.29 (m, 4H, H_{5,5'} + OCH₂CH₃), 0.95 (s, 9H, H₇). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 193.9 (C₂), 162.6 (C₁), 140.2 (C₈), 62.6 (OCH₂CH₃), 52.0 (C₉), 48.2 (C₃), 44.8 (C₄), 37.2 (C₅), 32.0 (C₆), 29.3 (C₇), 23.8 (C₁₀), 14.4 (C₉), 14.6 (OCH₂CH₃). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 297 (M⁺ + 1, 95), 295 (M⁺ - 1, 55), 181 (100), 70 (C₄H₈N⁺, 90). EM (AR): *m/z* calcd. para C₁₆H₂₉N₂O₃: 297.2178, encontrado: 297.2175.

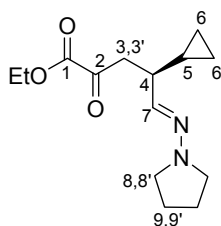
II.5.17.8. (S)-4-Ciclohexil-2-oxo-5-(E)-(pirrolidin-1-ilimino)pentanoato de etilo (57Ah).



Seguindo el procedimiento general (II.5.17.), a partir de **54h** (51 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol) a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene **57Ah** como un aceite naranja (63 mg, 82%, 72% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 $^{\circ}\text{C}$, t_r (R) = 23.7 min., t_r (S) = 25.9 min.).

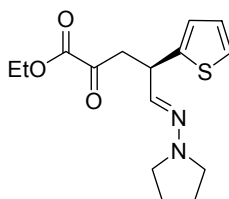
$[\alpha]_D^{20}$ -3.6 (*c* 1.3, CH₃COCH₃, 72% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.47 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H₆), 4.24 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.19 (dd, 1H, *J* = 10.5, 4.5 Hz, H_{3,3'}), 3.01-2.91 (m, 4H, H_{7,7'}), 2.80-2.77 (m, 1H, H₄), 2.48 (dd, 1H, *J* = 15.5, 4.0 Hz, H_{3,3'}), 1.82-1.76 (m, 4H, H_{8,8'}), 1.75-1.62 (m, 5H, H_{Cy}), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.25-1.06 (m, 6H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 194.2 (C₂), 162.5 (C₁), 137.1 (C₆), 62.2 (OCH₂CH₃), 51.9 (C₇), 41.9 (C₅), 38.2 (C₃), 31.0 (C_{Cy}), 30.8 (C_{Cy}), 27.3 (C_{Cy}), 27.3 (C_{Cy}), 27.2 (C₄), 23.6 (C₈), 14.3 (OCH₂CH₃). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 307 (M⁺ - 1, 20), 290 (60), 193 (C₁₂H₂₁N₂⁺, 45), 70 (C₄H₈N⁺, 100). EM (AR): *m/z* calcd. para C₁₇H₂₇N₂O₃: 307.2022, encontrado: 307.2015.

II.5.17.9. (S)-4-Ciclopropil-2-oxo-5-(E)-(pirrolidin-1-ilimino)pentanoato de etilo (57Ai).



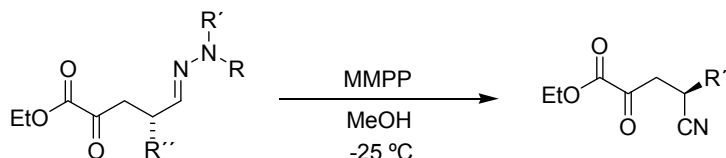
Seguendo el procedimiento general (II.5.17.), a partir de **54i** (42 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μL, 0.3 mmol) a -45 °C, se obtiene **57Ai** como un aceite naranja (40 mg, 60%, 54% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano-ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, *t_r* (S) = 26.8 min., *t_r* (R) = 28.9 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +12.7 (*c* 1.2, CH₃COCH₃, 54% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃COCD₃): δ 6.53 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₇), 4.28 (c, 2H, *J* = 6.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.07 (dd, 1H, *J* = 15.5, 9.5 Hz, H_{3,3'}), 3.01-2.97 (m, 4H, H_{8,8'}), 2.88-2.83 (m, 1H, H₄), 2.68 (dd, 1H, *J* = 15.5, 5.0 Hz, H_{3,3'}), 2.19-2.11 (m, 1H, H₄), 1.82-1.78 (m, 4H, H_{9,9'}), 1.32 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, OCH₂CH₃), 0.79-0.73 (m, 1H, H₅), 0.55-0.46 (m, 2H, H_{6,6'}), 0.36-0.31 (m, 1H, H_{6,6'}), 0.25-0.19 (m, 1H, H_{6,6'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃COCD₃): δ 193.6 (C₂), 162.4 (C₁), 136.7 (C₇), 62.3 (OCH₂CH₃), 51.8 (C₈), 45.9 (C₃), 41.6 (C₄), 23.7 (C₉), 15.6 (C₅), 14.3 (OCH₂CH₃), 4.3 (C₆ + C_{6'}). EM (CI): *m/z* (intensidad relativa): 267 (M⁺ + 1, 35), 151 (100), 85 (50), 70 (C₄H₈N⁺, 30). EM (AR): *m/z* calcd. para C₁₄H₂₃N₂O₃: 267.1709, encontrado: 267.1704.

II.5.17.10. (*R*)-2-Oxo-5-[(*E*)-pirrolidin-1-ilimino]-4-(tiofen-2-il)pentanoato de etilo (**57Aj**).



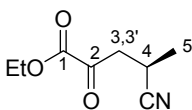
Seguendo el procedimiento general (II.5.17.) a partir de **54j** (53 mg, 0.25 mmol) y 1-metilenaminopirrolidina (**52A**, 33 μ L, 0.3 mmol) a -30°C . Tras 24 h, se obtiene **57Aj** como un aceite naranja (38 mg, 50%, 40% ee) que se descompone rápidamente. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD, Hexano- i PrOH 99:1, 1 mL/min, 30°C , t_r (*R*) = 38.3 min., t_r (*S*) = 42.9 min.).

II.5.18. Procedimiento general para la síntesis de los nitrilos **75a** y **75c**.



A una disolución de la hidrazona **57** (0.25 mmol) en MeOH (2 mL), enfriada a -25°C , se añade gota a gota una suspensión de MMPP (47 mg, 0.15 mmol) en MeOH (1 mL). Se agita a -25°C durante 20 horas y se añade CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica se lava con NaCl sat., se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt) obteniéndose el correspondientes nitrilo **75**.

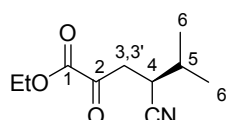
II.5.18.1. (*R*)-4-Ciano-2-oxopentanoato de etilo (**75a**).



Seguendo el procedimiento general (II.5.18.), a partir de **57Aa** (60 mg, 0.25 mmol, 80% ee) se obtiene **75a** como un aceite amarillo (31 mg, 74%). La relación enantiomérica se

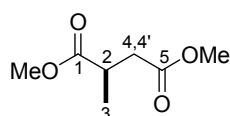
determinó mediante CG quiral (γ -TA, 150 °C isoterma, t_r (S) = 15.4 min., t_r (R) = 18.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -8.5 (c 0.5, CHCl₃, 77% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.29 (c, 2H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.42-3.11 (m, 3H, H_{3,3'} + H₄), 1.36 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H₅), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 190.1 (C₂), 159.4 (C₁), 121.5 (CN), 63.1 (OCH₂CH₃), 42.9 (C₃), 19.9 (C₄), 13.9 (OCH₂CH₃). EM (EI): m/z (intensidad relativa): 170 (M⁺ + 1, 2), 96 (M⁺ - COOEt, 100), 68 (M⁺ - COCOOEt, 96), 54 (C₃H₄N⁺, 40). EM (AR): m/z calcd. para C₈H₁₁NO₃: 169.0739, encontrado: 169.0735.

II.5.18.2. (S)-4-Ciano-5-metil-2-oxohexanoato de etilo (75c).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.18.), a partir de **57Ac** (67 mg, 0.25 mmol, 68% ee) se obtiene **75c** como un aceite amarillo (44 mg, 88%, 68% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante CG quiral (columna γ -TA, 130 °C isoterma, t_r (R) = 55.2 min., t_r (S) = 57.4 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -11.3 (c 0.8, CHCl₃, 68% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.37 (c, 2H, J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 3.35-3.25 (m, 1H, H_{3,3'}), 3.12-3.01 (m, 2H, H_{3,3'} + H₄), 1.94-1.89 (m, 1H, H₅), 1.40 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.12 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H₆), 1.07 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H_{6'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 190.2 (C₂), 160.1 (C₁), 119.7 (CN), 63.2 (OCH₂CH₃), 39.7 (C₃), 32.7 (C₄), 29.8 (C₅), 20.8 (C₆), 18.4 (C_{6'}), 14.0 (OCH₂CH₃). EM (CI): m/z (intensidad relativa): 198 (M⁺ + 1, 30), 124 (M⁺ - COOEt, 100), 97 (M⁺ + 1 - COCOOEt, 7). EM (AR): m/z calcd. para C₁₀H₁₆NO₃: 198.1130, encontrado: 198.1126.

II.5.19. Síntesis de (R)-2-metilsuccinato de dimetilo (76a).



A través de una disolución de la hidrazona **57Aa** (96 mg, 0.4 mmol, 76% ee) en MeOH (3 mL) enfriada a -78 °C, se burbujea una corriente de O₃ hasta coloración azul permanente, se oxigena durante 10 min. y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. Se elimina el

disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se trata con una mezcla acuosa de HCOOH (90%, 0.6 mL, 15 mmol) y H₂O₂ (30%, 0.6 mL, 6.9 mmol). Se agita durante 14 horas a temperatura ambiente y se concentra. A una disolución del diácido crudo obtenido en MeOH (2 mL) se añade SOCl₂ (90 µL, 1.2 mmol) y se agita a reflujo durante 20 h. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt, 5:1) obteniéndose **76a** como un aceite incoloro (36 mg, 56%, 73% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante CG quiral (columna γ -TA, 100 °C isoterma, t_r (S) = 13.1 min., t_r (R) = 13.4 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +3.1 (c 0.7, CHCl₃, 73% ee) [Lit.²⁸² (R)-**76a**: $[\alpha]_D^{20}$ +4.8 (c 2.9, CHCl₃)]. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.01-2.88 (m, 1H, H₂), 2.76 (dd, 1H, J = 16.5, 8.1 Hz, H_{4,4'}), 2.42 (dd, 1H, J = 16.4, 10.0 Hz, H_{4,4'}), 1.24 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (C=O), 172.3 (C=O), 51.9 (OMe), 51.7 (OMe), 37.4 (C₄), 35.7 (C₂), 17.0 (C₃). EM (EI): m/z (intensidad relativa): 129 (M⁺ - OMe, 75), 59 (COOMe⁺, 100). EM (AR): m/z calcd. para C₆H₉O₃: 129.0552, encontrado: 129.0548.

²⁸² Guibé-Jampel, E.; Rousseau, G.; Salaün, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1080.

APÉNDICE I. Métodos generales y materias primas.

I. Métodos generales.

Las **evaporaciones de disolventes** se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado N₂ comercial calidad “U” y Ar comercial calidad “N-48”.

Las reacciones de **ozonólisis** se han realizado empleando un generador de ozono Fischer 502 alimentado por O₂ comercial calidad “N-40”.

La optimización de condiciones para las **reacciones catalizadas por metales** se ha llevado a cabo en un carrusel para 12 reacciones simultáneas (Radleys Discovery Technologies).

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 revelado con revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10%), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), revelador de ácido sulfúrico (H₂SO₄ etanólico al 10%), revelador de KMnO₄ (10 g KMnO₄, 66 g K₂CO₃, 17 mL AcOH, 1L H₂O) y revelador de ninhidrina (0.1% en EtOH al 96%).

Las **purificaciones de los compuestos** obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.063-0.0200 mm, 0.040-0.063 mm) o alúmina neutra (0.2-0.063 mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.
- Cromatografía de media presión en columna Lobar con relleno Sílica gel Merck 60 (tamaño de poro 0.040-0.063 mm).
- Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.

- d) Destilaciones a presión reducida en un horno de bolas *Büchi GKR 51* adaptado a una bomba de vacío de doble etapa *Edwards E2M5*.

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.

La **determinación de las relaciones enantioméricas** se ha llevado a cabo empleando distintos métodos:

- Método **A**: Separación cromatográfica por HPLC mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak AD, AD-H, AS, OD) y mezclas de hexano-isopropanol como fase móvil. HPLC Waters 2695 con detector Waters 2996 (Photodiode Array).
- Método **B**: Cromatografía de gases mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (γ -TA). Cromatógrafo de gases FISON GC-8000 Series conectado a un espectrómetro de masas Micromass AutoSpec-Q. El potencial de ionización en todos los casos es de 70 eV.

Los **puntos de fusión** (P.f.) se han medido empleando un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los **podere rotatorios** ($[\alpha]_D$) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 341 MC*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda = 589 \text{ nm}$) y celda de 1 dm.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón** (^1H -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz), *Bruker AMX 400* (400 MHz) y *Bruker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial), C_6D_6 (secado sobre Na), CD_2Cl_2 (secado sobre CaH_2), acetona- d_6 (comercial), CD_3OD (comercial) y DMSO-d_6 (secado sobre tamiz molecular de 4 Å). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D (COSY) y heteronuclear (HETCOR). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete) 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 *Bruker AMX 300*, *Bruker AMX 400* y *Bruker AMX 500*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN. Para la interpretación de algunos espectros se han realizado experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (HETCOR).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear NOE y TOCSY (monodimensional)** se han registrado a 500 MHz en un espectrómetro *Brucker AMX 500*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN.

Los **espectros de IR** se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomen MB-120* y se procesaron mediante el programa *Spectra Calc Collect Arithmetic C2.12*, *Galactic Industries Corp.* (1988). Los datos de IR se han utilizado como complemento a la caracterización de algunos compuestos y se presentan indicando los números de onda que corresponden a máximos de absorción, junto a las intensidades relativas de las bandas según las siguientes abreviaturas: a (ancha), d (débil), m (media), f (fuerte) y F (muy fuerte).

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) con un analizador modelo *Leco CHNS-932*.

Los experimentos de **difracción de Rayos X** de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* (MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Los **espectros de masas** (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280 °C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250 °C, según las experiencias realizadas en cada uno de los equipos, que fueron las siguientes:

Equipo Kratos MS 80 RFA:

Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 e.V.; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

FAB (Fast Atom Bombardment). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1 μA , 2×10^{-4} mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 ó 10 s/dec.

respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como agente de ionización 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*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

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

En los datos de los espectros de baja resolución, se indican los valores de la relación masa/carga (m/z) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso. En los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

2. Materias primas.

2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Acetaldehído (*Aldrich*)

Ácido clorhídrico (*Panreac*)

Ácido fórmico (*Aldrich*)

Ácido peryódico (*Acros*)

(1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentanol (*Aldrich*)

(*S*)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol (*Aldrich*)

(1*S*,2*R*)-1-Aminoindan-2-ol (*Aldrich*)

1-Aminopiperidina (*Aldrich*)

Bicarbonato sódico (*Panreac*)
3,5-Bis(trifluorometil)feniliso(tio)cianato (*Aldrich*)
Bisoxazolinás (*Aldrich*)
N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida (*Acros*)
Borano dimetilsulfuro (*Acros*)
Borato de trimetilo (*Aldrich*)
2-Bromometilpiridina hidrobromuro (*Aldrich*)
Bromuro de alilo (*Acros*)
Carbonato potásico (*Panreac*)
1,5-Ciclooctadieno (*Aldrich*)
Ciclopropano carbaldehído (*Aldrich*)
1-(2-Cloroetil)benceno (*Aldrich*)
2-Clorometilquinolina hidrocioruro (*Aldrich*)
Cloruro amónico (*Panreac*)
Cloruro de mesilo (*Aldrich*)
Cloruro sódico (*Panreac*)
Cloruro de zinc (*Aldrich*)
1,8-Diazabicciclo[5.4.0]undec-7-eno (*Aldrich*)
Dicloruro de paladio (*Johnson Mathey*)
Difenilfosforilazida (*Aldrich*)
(*R*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-amina (*Aldrich*)
3,3-Dimetilbutanal (*Aldrich*)
(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilpiperidin-1-amina (*Fluka*)
1,2-Etanoditiol (*Fluka*)
Formiato de metilo (*Aldrich*)
Glioxal (*Aldrich*)
Hexafluoroantimoniato de plata (*Acros*)
Hidracina monohidratada (*Acros*)
Hidrocioruro de bromometilquinolina (*Aldrich*)
3-Hidroxi-3-metilbutan-2-ona (*Aldrich*)
Hidróxido de paladio (*Aldrich*)
Hidróxido de sodio (*Panreac*)
Hidruro de aluminio y litio (*Aldrich*)
Hidruro sódico (*Aldrich*)
Magnesio (virutas) (*Aldrich*)
Malonato de dimetilo (*Aldrich*)
3-Metilbutanal (*Acros*)

Monoperoxisftalato de magnesio hexahidrato (*Fluka*)
Nitrito de *terc*-butilo (*Aldrich*)
N-Nitrosopirrolidina (*Aldrich*)
Oxicloruro de fósforo (*Aldrich*)
2-Oxo-3-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)propionato de etilo (*Aldrich*)
Óxido de plata (*Acros*)
Paladio (10% en carbón activo) (*Aldrich*)
Paraformaldehído (*Aldrich*)
Piridinbisoxazolininas (*Aldrich*)
Piridina (*SDS*)
Pivalaldehído (*Aldrich*)
Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)
Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)
Tamiz molecular (*Aldrich*)
Tricloruro de Cerio (*Aldrich*)
Tricloruro de rodio (*Johnson Matthey*)
Trietilamina (*SDS*)
Trifenilfosfina (*Aldrich*)
Triflato de cobre (II) (*Aldrich*)
Triflato de escandio (III) (*Aldrich*)
Triflato de Zinc (II) (*Aldrich*)
Trifluoruro de boro eterato (*Fluka*)
Trimetilsilildiazometano (*Aldrich*)
Yoduro de magnesio (*Aldrich*)

2.2. Disolventes y reactivos.

Comerciales sobre tamiz molecular: **Tolueno** ($\text{H}_2\text{O} < 0.005 \%$, *Fluka*), **CH_3CN** ($\text{H}_2\text{O} < 0.01 \%$, *Fluka*), **DMF** ($\text{H}_2\text{O} < 0.01 \%$, *Fluka*).

CH_2Cl_2

El CH_2Cl_2 seco se ha usado siempre tras destilación sobre CaH_2 .

Éter y éter de petróleo

Se han usado siempre destilados sobre Na.

Acetato de etilo

Se ha usado tras tratamiento con K_2CO_3 y posterior destilación.

Metanol

Se ha empleado un metanol absoluto obtenido mediante el siguiente procedimiento: se mezclan 5 g de limaduras de Mg limpias y recién cortadas y 0.5 g de yodo resublimado en un matraz de 2 litros. Se añaden 50-70 mL de metanol y se calienta hasta que desaparece el yodo. Se añaden 900 mL más de metanol y se calienta a reflujo durante dos horas. Se destila en total ausencia de humedad y se recoge sobre tamiz molecular.

THF

Se ha empleado siempre recién destilado sobre Na bajo atmósfera de Argón, con benzofenona como indicador.

DMF

Se ha usado tras tratamiento con BaO y posterior destilación.

Et₃N

Se ha usado siempre destilada sobre CaH_2 bajo atmósfera inerte.

Tamiz molecular

Se ha utilizado recién activado.

2.3. Sustancias de partida.

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

Acetato de difenilpropenilo.²⁸³

***E*-3-Crotonoil-2-oxazolidinona**²⁸⁴ (72a).

1,4-Difenilbutano-1,4-diona²⁸⁵

(1*R*,4*R*)-1,4-Difenilbutano-1,4-diol²⁸⁶

²⁸³ Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.

²⁸⁴ Kanemasa, S.; Kanai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710.

²⁸⁵ Nevar, N. M.; Kel'in, A. V.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis*, **2000**, 9,1259.

²⁸⁶ Aldous, D. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455.

2,6-Diformilpiridina²⁸⁷

3-Fenilpropilidén malonato de dimetilo²⁸⁸ (53a).

Glioxal anhidro²⁸⁹

Isobutilidén malonato de dimetilo²⁹⁰ (53b).

²⁸⁷ Roblou, E.; Sasaki, I.; Pezet, F.; Vicendeau, S. *Synt. Commun.* **2004**, *34*, 3743; Kernang, C.; Bobbitt, J. M.; McGrath, D. U. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1635.

²⁸⁸ Sommer, R. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1969**, *721*, 1.

²⁸⁹ Sheikhejad, G.; Brank, A.; Christman, J. K.; Goddard, A.; Álvarez, E.; Ford Jr. H.; Márquez, V. E.; Marasco, C. J.; Sufrin, J. R.; O'Gara, M.; Cheng, X. *J. Mol. Biol.* **1999**, *285*, 2021.

²⁹⁰ a) Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *26*, 4723. b) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 635.