



DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICAS. CONSEJO SUPERIOR  
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

**LIGANDOS DE NUEVA GENERACIÓN BASADOS EN  
HIDRAZONAS PARA APLICACIONES EN  
CATÁLISIS ASIMÉTRICA**

Memoria presentada por la Licenciada

*Yolanda Álvarez Casao*

para optar al grado de Doctora en Química

Sevilla, Abril 2016





DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA-UNIVERSIDAD DE SEVILLA



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VºBº La Directora de la Tesis

VºBº El Director de la Tesis

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

Fdo. David Monge Fernández  
Investigador Contratado  
Departamento de Química Orgánica  
Universidad de Sevilla

VºBº El Director de la Tesis

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



Introducción.	
<i>I. Introducción general.</i>	1
I.1. Catálisis asimétrica. Generalidades.	1
I.2. Ligandos nitrogenados en catálisis asimétrica.	4
I.2.1. Ligandos heterobidentados <i>N,N'</i> conteniendo fragmentos de piridina.	6
I.2.2. Antecedentes de hidrazonas como ligandos en catálisis asimétrica.	9
<i>II. Objetivos</i>	15
<i>III. Diseño y síntesis de nuevos ligandos piridinohidrazona</i>	17
III.1. Resultados y discusión.	19
III.1.1. Síntesis de nuevos ligandos piridinohidrazona.	19
III.1.1.1. Síntesis de hidracinas quirales.	19
III.1.1.2. Síntesis de ligandos piridino y quinolinohidrazona bidentados.	20
III.1.1.3. Síntesis de ligandos piridino y quinolinohidrazona multidentados.	25
III.1.2. Síntesis y análisis estructuras de complejos de Ni(II) y Pd(II)	27
III.1.2.1. Complejos de Ni(II).	27
III.1.2.2. Complejos de Pd(II).	31
<i>IV. Aplicaciones de los ligandos <i>N,N'</i> sintetizados en catálisis asimétrica.</i>	41
IV.1. Reacción de acoplamiento C-C asimétrica Suzuki-Miyaura.	43
IV.1.1. Introducción.	43
IV.1.2. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd.	48
IV.1.3. Antecedentes de la reacción de Suzuki-Miyaura asimétrica.	51
IV.1.4. Resultados y discusión.	58
IV.1.4.1. Estudio preliminar del sistema catalítico.	58

IV.1.4.2. Optimización de la reacción: Estructura del ligando y la fuente de Pd.	61
IV.1.4.3. Optimización de la reacción: Base y disolvente.	66
IV.1.4.4. Extensión de la reacción a otros sustratos.	68
IV.1.4.5. Mecanismo de la reacción y transcurso estereoquímico.	73
IV.2. Formación de centros estereogénicos cuaternarios mediante reacciones de arilación catalizadas por Pd(II).	79
IV.2.1. Centros estereogénicos cuaternarios. Generalidades.	79
IV.2.2. Ciclo catalítico de la adición de reactivos organometálicos a dobles enlaces C=C y C=X catalizada por Pd(II).	81
IV.3. Adición de ácidos arilborónicos a enonas $\beta,\beta'$ -disustituidas catalizada por Pd(II).	85
IV.3.1. Introducción.	85
IV.3.2. Antecedentes de adiciones catalíticas enantioselectivas de reactivos organoborados a enonas $\beta,\beta'$ -disustituidas.	86
IV.3.3. Resultados y discusión.	88
IV.3.3.1. Estudio preliminar del sistema catalítico.	88
IV.3.3.2. Optimización de la reacción: disolvente.	90
IV.3.3.3. Optimización de la reacción: estructura del ligando.	91
IV.3.3.4. Optimización de la reacción: otros parámetros.	94
IV.3.3.5. Extensión de la reacción a otros sustratos.	95
IV.3.3.6. Mecanismo de la reacción y transcurso estereoquímico.	98
IV.4. Adición de ácidos arilborónicos a sulfonil cetoiminas catalizada por Pd(II).	101
IV.4.1. Introducción.	101
IV.4.2. Antecedentes de adiciones catalíticas enantioselectivas de reactivos organoborados a sulfonil cetoiminas cíclicas.	106
IV.4.3. Antecedentes de adiciones catalíticas enantioselectivas de ácidos arilborónicos a sulfonil diiminas cíclicas.	110

IV.4.4. Resultados y discusión.	112
IV.4.4.1. Estudio preliminar del sistema catalítico.	112
IV.4.4.2. Optimización de la reacción: estructura del ligando.	114
IV.4.4.3. Optimización de la reacción: disolvente y temperatura.	116
IV.4.4.4. Extensión de la reacción a otras sulfonil iminas diferentemente sustituidas.	119
IV.4.4.5. Extensión de la reacción a sulfonil diiminas.	124
IV.4.4.6. Mecanismo de la reacción y transcurso estereoquímico.	128
V. Conclusiones.	131
VI. Parte experimental.	133





## Abreviaturas

### Abreviaturas.

Å

Ac: Acetilo

AcOH: Ácido acético.

AcOEt: Acetato de etilo.

Áng.: Ángulo.

Ar: Aromático.

BINAM: (1,1'-Binaftalen)-2,2'-diamina.

BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

BINOL: 1,1'-Bi-2-naftol.

Bn: Bencilo.

Box: Bisoxazolina.

Cat: Catalizador.

Conv: Conversión.

Col.: Colaboradores.

c.c.f: Cromatografía en capa fina.

C\*: centro estereogénico.

Db: Dibencilidenacetona.

DCE: Dicloroetano.

DCM: Diclorometano.

DMF: Dimetilformamida.

ee: Exceso enantiomérico.

*ent*: Enantiómero.

eq.: Equivalente.

Et: Etilo.

*Etc*: Etcétera.

Hid: Hidrazona.

HPLC: Cromatografía de líquidos de alta resolución.

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución.

Im: Imina

<sup>i</sup>Pr: Isopropilo.

LUMO: Orbital molecular no ocupado de energía más baja.

Me: Metilo.

MeOH: Metanol.

MOP: ligando monodentado con quiralidad axial derivado de fosfina.

Ms: Mesilo.

nr: No reacciona.

ORTEP: Siglas de Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot.

OTf: Triflato.

Ox: Oxazolina.

P.f.: Punto de fusión.

Ph: Fenilo.

PS-PEG: poliestireno-

Py: Piridina.

Pyox: Piridinoxazolina.

*p*-TsOH: Ácido *p*-toluensulfónico.

*rac*: Racémico.

Rdto: Rendimiento.

Ref.: Referencia.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

sat.: Saturado/a.

T: Temperatura.

t: Tiempo.

ta: Temperatura ambiente.

<sup>t</sup>Bu: Terc-butilo.

TFAH: Ácido trifluoroacético.

TFA: Trifluoroacetato.

TFE: Trifluoroetanol.

TADDOL: (4*R*,5*R*)-2,2-Dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol.

## *Abreviaturas*

TM: Tamiz Molecular.

THF: Tetrahidrofurano.

*vs*: *Versus*.

°C: Grados centígrados.

$\delta$ : Desplazamiento químico.



## **Introducción.**

La continua necesidad de nuevas moléculas enantioméricamente puras como armas terapéuticas, productos agroquímicos y diversos usos demandados por nuestra sociedad, ha estimulado un espectacular desarrollo de la síntesis asimétrica en las últimas décadas. Actualmente, el acceso a dichos compuestos de alto valor añadido supone el reto adicional de desarrollar metodologías mejoradas y medioambientalmente favorables, que maximicen la eficiencia en la utilización de recursos y materias primas, reduzcan el uso de sustancias peligrosas y la generación de residuos. En este contexto, las transformaciones de naturaleza catalíticas son la clave, proporcionando una óptima “economía atómica” y un adecuado balance energético. Por tanto, constituyen una de las áreas de investigación más pujantes y creativas de la tecnología química moderna. La complejidad de la mayoría de procesos catalíticos dificulta aproximaciones puramente racionales basadas en criterios mecanicistas y estructurales. Por tanto, la mayoría de los nuevos catalizadores se descubren de manera empírica, con intuición, y tras estudios estructura-actividad muy sistemáticos. En el área de las reacciones catalizadas por metales, la búsqueda del ligando “ideal” accesible, barato, robusto y versátil; con la capacidad de modular la reactividad del centro metálico al que coordina, al mismo tiempo que transfiere su quiralidad hacia el producto final, ha sido y continuará siendo el punto de partida de numerosas investigaciones.

En la presente Tesis Doctoral, y con base a experiencias previas de nuestro grupo de investigación, se ha abordado el estudio de nuevos ligandos nitrogenados derivados de hidracinas enantioméricamente puras. Los resultados obtenidos se han estructurado de la siguiente manera:

En el *Apartado I* se recoge una introducción general a la catálisis asimétrica y los antecedentes, en los que se contextualiza a las hidrazonas en el repertorio actual de ligandos para catálisis asimétrica.

En el *Apartado II* se definen los objetivos generales a desarrollar.

En el ***Apartado III*** se presenta el diseño y la síntesis de nuevos ligandos piridinohidrazona, así como la síntesis y el estudio estructural de algunos de sus complejos metálicos de Ni y Pd.

En el ***Apartado IV*** se resumen los resultados obtenidos en la aplicación de piridinohidrazonas como ligandos en la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd (***Apartado IV.1***) y en reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por Pd(II) para generar centros estereogénicos cuaternarios (***Apartado IV.2.***). En particular, en reacciones de adición 1,4/1,2 de ácidos arilborónicos a enonas  $\beta,\beta'$ -disustituidas (***Apartado IV.3***) y sulfonil iminas cíclicas (***Apartado IV.4***)

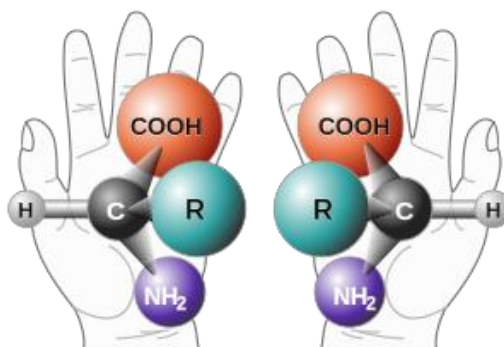
En el ***Apartado V*** se recogen las conclusiones.

En el ***Apartado VI*** se detalla la parte experimental.

## I. Introducción general

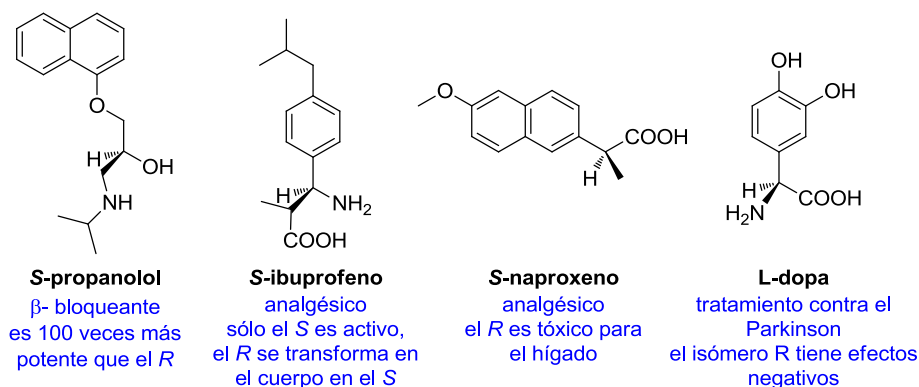
### I.1. Catálisis asimétrica. Generalidades.

La asimetría es una característica fundamental de la vida. La mayoría de las moléculas orgánicas (proteínas, ácidos nucleicos e hidratos de carbono) presentes en los organismos vivos son quirales, palabra que define a entidades que son imágenes especulares no superponibles entre sí. En la **Figura 1** se representa como ejemplo a los dos enantiómeros de un aminoácido.



**Figura 1.** Imagen de los dos enantiómeros de un aminoácido.

Con frecuencia, los sistemas vivos identifican a los enantiómeros como sustancias diferentes (sabor, olor, actividad farmacológica, *etc.*). Es por ello que la industria (y sobre todo las industrias farmacéutica y agroquímica) obligada por razones socio-económicas, legislativas, sanitarias o de marketing, ha intensificado en los últimos veinte años la demanda de compuestos que sean enantioméricamente puros (**Figura 2**).



**Figura 2.** Algunos ejemplos de los fármacos quirales más importantes por su actividad farmacológica y su impacto social.

Tradicionalmente, los compuestos enantioméricamente puros se han obtenido mediante resolución de racémicos o mediante transformaciones de compuestos quirales naturales (“Chiral pool”).

Por otro lado, la síntesis asimétrica estequiométrica basada en el empleo de auxiliares quirales<sup>1</sup> ha permitido la síntesis de una gran variedad de sustancias mediante transformaciones químicas con alta estereoselectividad.

Hoy en día la síntesis enantioselectiva se enfrenta al reto de desarrollar metodologías que combinen la máxima eficiencia química, minimizando así los costes de producción y la generación de residuos, con el respeto por el medio ambiente. Es por ello que en los últimos años se han incrementado de una manera exponencial los procesos de naturaleza catalítica. Ya en la década de los 90, los químicos Sorensen y Nicolaou definieron la Catálisis Asimétrica en su libro “*Classics in Total Synthesis*” de la siguiente manera:

“En una reacción catalítica asimétrica se emplea una pequeña cantidad de un catalizador enantioméricamente puro, ya sea una enzima o un complejo sintético y soluble de metales de transición, para producir una gran cantidad de un compuesto ópticamente activo partiendo de un precursor que puede ser quiral o no”.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Procter, G. “*Asymmetric Synthesis*”. Oxford University Press. **1999**.

<sup>2</sup> Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. “*Classics in Total Synthesis*”. Wiley-VCH, Weinheim **1996**.



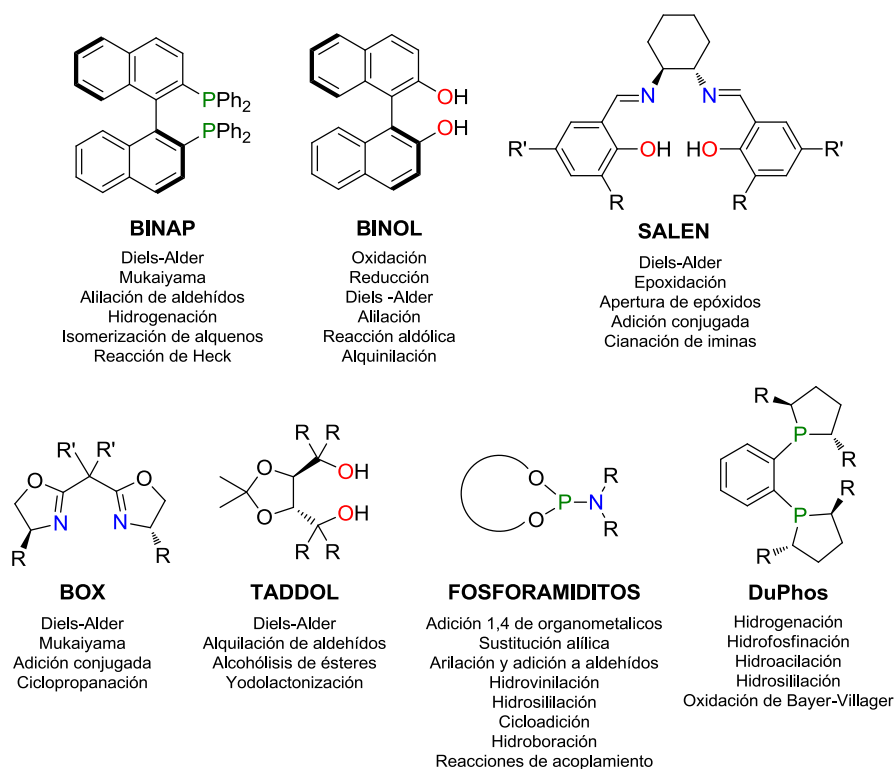
El escenario actual de la catálisis asimétrica se completa con la posibilidad de que el catalizador sea una molécula puramente orgánica y de relativo bajo peso molecular (organocatálisis enantioselectiva).<sup>3</sup>

Dentro de la catálisis enantioselectiva basada en complejos de metales de transición, el avance de la investigación se ha venido desarrollando en varios frentes:

- Desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas de reacciones de interés empleando complejos metálicos que contienen ligandos quirales que han probado su eficiencia en procesos bien establecidos. De los numerosos ligandos descritos hasta la fecha (fosforados, oxigenados, nitrogenados y mixtos), solo una pequeña proporción de éstos es aplicable con éxito a reacciones diversas y en combinación con distintos metales (**Figura 3**). El análisis de las estructuras de algunos de estos ligandos “privilegiados” revela la presencia de algún elemento de simetría  $C_2$ .
- Diseño y síntesis de nuevos catalizadores con mejores propiedades de estabilidad y actividad a menores costes y desarrollo de estrategias encaminadas a la inmovilización de los catalizadores en soportes sólidos para conseguir reciclados más sencillos y eficientes.

---

<sup>3</sup> a) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, 1185. b) Ventura, M. R. *Mini Rev. Org. Chem.* **2014**, *11*, 154. c) Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. d) Hernandez, J. G.; Juaristi, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396. e) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. c) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *47*, 42. f) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. e) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. g) Berkessel, A.; Gröger, H. “*Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*” Wiley-WCH, Weinheim, **2008**.



**Figura 3.** Ligandos privilegiados en catálisis asimétrica.<sup>4</sup>

## I.2. Ligandos nitrogenados en catálisis asimétrica.

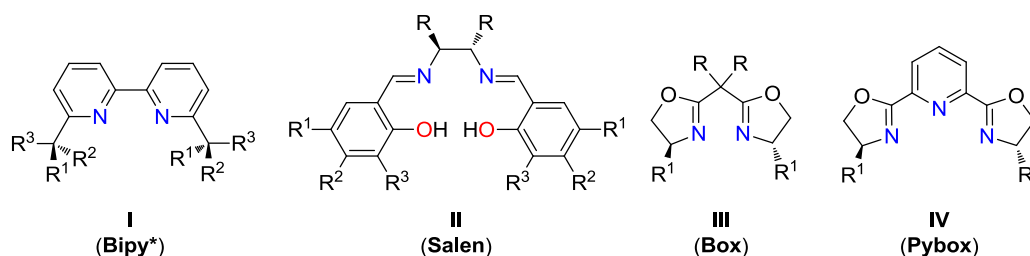
Un análisis de la bibliografía reciente demuestra el interés creciente en los ligandos nitrogenado,<sup>5</sup> que ofrecen diversas ventajas con respecto a los universalmente

<sup>4</sup> a) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 325. b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691. c) Pfaltz, A.; Drury III, W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5723. d) Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486. e) Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1704. f) Štěpnička, P. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4273.

<sup>5</sup> Artículos de revisión de ligandos nitrogenados: a) Togni, A.; Venanzi, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 497. b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159. c) Caputo, C. A.; Jones, N. D. *Dalton Trans.* **2007**, 4627. Artículos de revisión de ligandos tipo diazo: d) Lemaire, M.; Mangeney, P. "Chiral Diaza-Ligands for Asymmetric Synthesis in *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 15, Springer, Berlin, **2005**. Artículo de

extendidos ligandos fosforados. Los compuestos nitrogenados ofrecen una extraordinaria variabilidad estructural, ya que existen numerosos precursores que derivan de fuentes naturales, como aminoácidos, alcaloides, *etc.* (el “Chiral pool”). Además, generalmente son más fáciles de sintetizar y manipular, y poseen mayor estabilidad que las fosfinas frente a determinadas reacciones, como la oxidación ambiental, lo que proporciona adicionalmente mejores posibilidades para el reciclado. Una de las agrupaciones que se encuentra presente con frecuencia en este tipo de ligandos es el doble enlace C=N (N con hibridación  $sp^2$ ), siendo representantes de este grupo la familia de las bipyridinas **I** (2,2'-bipyridinas, fenantrolinas y terpiridinas),<sup>6</sup> bisiminas como las de tipo Salen **II**<sup>7</sup> desarrolladas por Jacobsen y col., y ligandos con estructuras basadas en oxazolona, como los llamados box (**III**)<sup>8</sup> y pybox (**IV**)<sup>9</sup> (

*Figura* ).



**Figura 4.** Ligandos nitrogenados privilegiados basados en  $N-sp^2$ .

revisión de bis(imino)piridinas: e) Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Solan, G. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1745.

<sup>6</sup> Chelucci, G.; Thummel, R. P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129.

<sup>7</sup> a) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. “*Organometallics in Process*” in *Chemistry Topics in Organometallic Chemistry*, **2004**, *6*, 123. Springer Berlin/ Heidelberg. b) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421. c) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204.

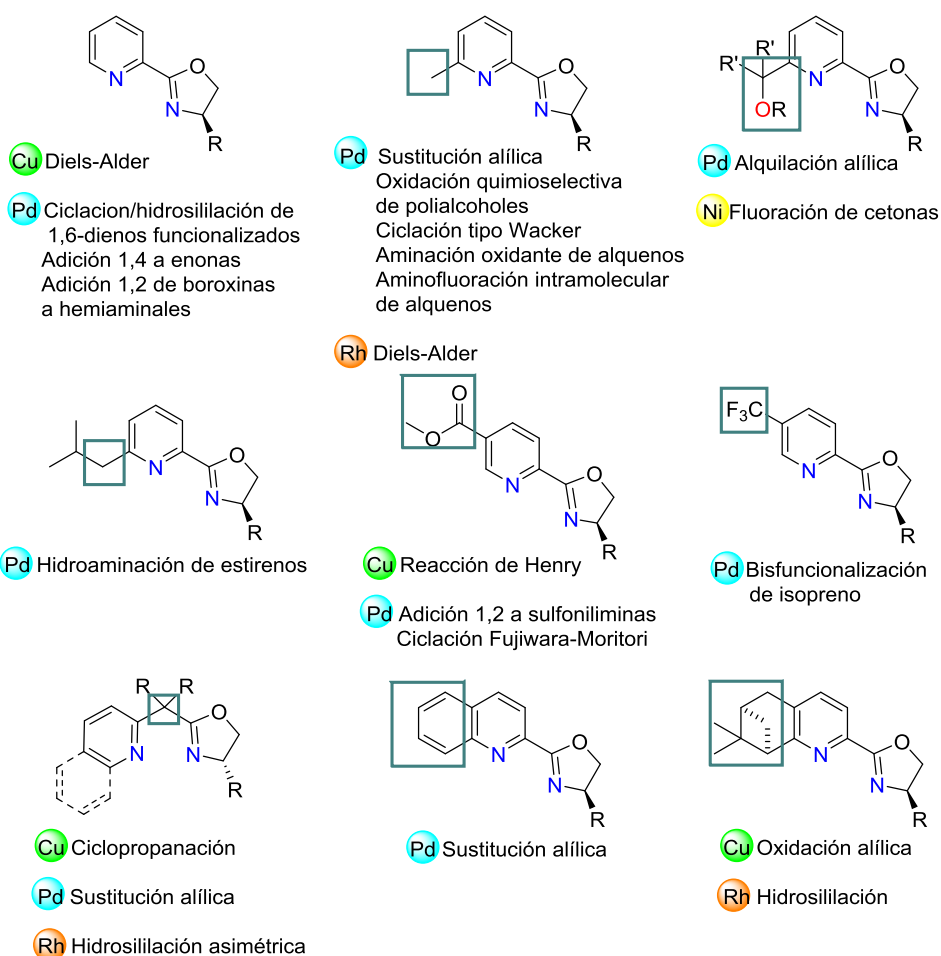
<sup>8</sup> a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.

<sup>9</sup> a) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119. b) Oelke, A. J.; Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966. c) Parsons, A. T.; Smith, A. G.; Neel, A. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688. d) Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 80. e) Zhao, J.-F.; Tsui, H.-Y.; Wu, P.-J.; Lu, J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16492. f) Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825. g) Jankowska, J.; Paradowska, J.; Rakiel, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228.

### I.2.1 Ligandos heterobidentados $N,N'$ conteniendo fragmentos de piridina.

En el contexto de la presente Tesis Doctoral, merecen una mención especial los ligandos heterobidentados  $N,N'$ ; en particular, los ligandos nitrogenados que contienen un nitrógeno piridínico básico combinado con otro nitrógeno de hibridación  $sp^2$  [contenido en un anillo de oxazolina (piridinoxazolinas **V**) o perteneciente a un sistema imínico (iminopiridinas **VI**)]. Entre las virtudes de este tipo de ligandos subyace la intrínseca asimetría electrónica de las dos posiciones de coordinación (dos nitrógenos de distinta naturaleza que presentan distintas capacidades donadoras); así como una alta capacidad para modular estéricamente el entorno del centro metálico.

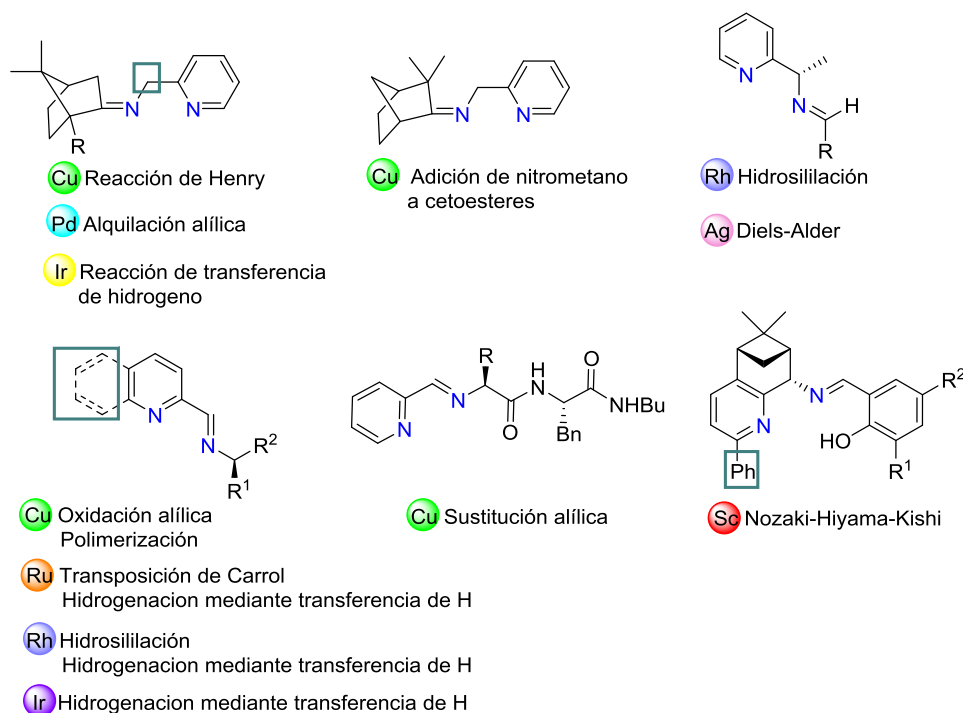
Como se observa en la **Figura 5**, una amplia variedad de complejos metálicos ( $M = \text{Cu, Pd, Ni, Rh...}$ ) conteniendo piridinoxazolinas **V** han cosechado excelentes resultados en catálisis asimétrica en reacciones muy diversas.



**Figura 5.** Piridinoxazolinas **V** en catálisis asimétrica.<sup>10</sup>

<sup>10</sup> a) Chelucci, G.; Sanna, M. G.; Gladiali, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2889. b) Niu, T.; Han, X.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Su, Y.; Hu, Y.; Fu, Y. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *175*, 6. c) Weinstein, A. B.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11505. d) Aranda, C.; Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García-Verdugo, E.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Martínez-Merino, V.; Ochoa, Z. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 983. e) Davies, D. L.; Fawcett, J.; Garratt, S. A.; Russell, D. R. *Chem. Commun.* **1997**, 1351. f) McCamant, M. S.; Sigman, M. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 135. g) Perch, N. S.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6960. h) Oila, M. J.; Tois, J. E.; Koskinen, A. M. P. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 11. i) McDonald, R. I.; White, P. B.; Weinstein, A. B.; Tam, C. P.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2830. j) Johnson, T.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4043. k) De Crisci, A. G.; Chung, K.; Oliver, A. G.; Solis-Ibarra, D.; Robert, M. Waymouth *Organometallics* **2013**, *32*, 2257. l) Yu, F.; Chen, P.; Liu, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 819. m) Wang, H.; Li, N.; Yan, Z.; Zhang, J.; Wan, X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2882. n) Schiffner, J. A.; Machotta, A. B.; Oestreich, M. *Synlett* **2008**, *15*, 2271. o) Malkov, A. V.; Stewart-Liddon, A. J. P.;

Por otro lado, el uso de iminopiridinas **VI** como ligandos está menos extendido aunque se han descrito buenos resultados en reacciones de Henry con Cu y reacciones de reducción mediante transferencia de hidrógeno catalizadas por distintos metales de transición (Rh, Ir y Ru) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Ligandos iminopiridina **VI** en catálisis asimétrica.<sup>11</sup>

Teplý, F.; Kobr, L.; Muir, K. W.; Haigh, D.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4011. p) Chelucci, G.; Medici, S.; Saba, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3183. q) Fryzuk, M. D.; Jafarpour, L.; Rettig, S. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3191. r) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

<sup>11</sup> a) Nguyen, Q. T.; Jeong, H. J. *Polyhedron*, **2006**, *26*, 1787. b) Cooper, C. J.; Jones, M. D.; Brayshaw, S. K.; Sonnex, B.; Russell, M. I.; Mahon, M. F.; Allan, D. R. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3677. c) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 458. d) Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 845. e) Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567. e) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4725. f) Blay, G.; Escamilla, A.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; Sanz-Marco, A. J. R. *Chirality* **2012**, *24*, 441. g) Tan, Q.; Hayasi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 3567. h) Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutami, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456. i) Hu, X.; Dai, H.; Bai, C.; Chen, H.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1065.

La gran diversidad estructural, en especial los grupos funcionales que contienen los anillos de piridina y que tienen una notable influencia en la catálisis de este tipo de ligandos **V** y **VI**, se ha tomado de referencia para el diseño de los ligandos objeto de estudio de la investigación presentada en la presente Tesis Doctoral (**Apartado III**).

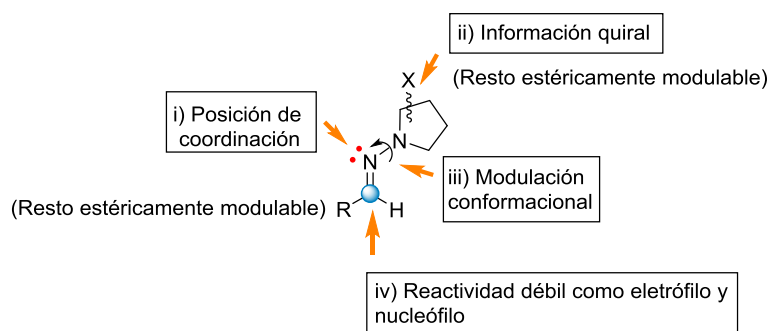
### **I.2.2. Antecedentes de hidrazonas como ligandos en catálisis asimétrica.**

Durante los últimos veinte años, en nuestro grupo de investigación hemos acumulado información sobre la síntesis, reactividad y aspectos estructurales de las *N,N*-dialquilhidrazonas,<sup>12</sup> compuestos que presentan nitrógenos con hibridación  $sp^2$  y que junto a los argumentos recogidos en la **Figura 7** nos hicieron proponer investigaciones para el estudio de su utilidad como ligandos en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva.

---

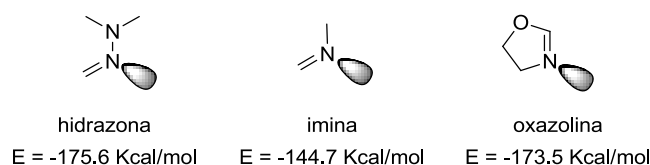
j) Kuwano, R.; Ishida, N.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3951. k) Constant, S.; Tortoioli, S.; Müller, J.; Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2082. l) De Martin, S.; Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *174*, 9. m) ter Halle, R.; Bréhéret, A.; Schulz, E.; Pinel, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2101. n) Chelucci, G. *Coordin. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1887. o) Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, C.-T.; Lee, W.-S.; Lee, C.-S.; Wong, W.-L. *Coordin. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188.

<sup>12</sup> a) Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228. b) Brehme, R.; Enders, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629. c) Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2867. d) Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303. e) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893. f) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2002**, *41*, 832.



**Figura 7.** Variabilidad estructural y elementos modulables de *N,N*-dialquilhidrazonas.

En primer lugar, disponemos de una posición de coordinación en el N de tipo imina. Como ya se ha comentado, el nitrógeno imínico de las hidrazonas posee un par de electrones no compartido en un orbital de hibridación  $sp^2$  de energía similar al que poseen iminas y oxazolinas (**Figura 8**), y por tanto sus propiedades donadoras deben ser similares.



**Figura 8.** Comparación energética relativa del orbital  $sp^2(N)$  de hidrazonas, iminas y oxazolinas.<sup>13</sup>

Además, es importante destacar la gran variedad de hidracinas enantiopuras que se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos de partida asequibles y baratos como las aminas secundarias (particularmente prolina),<sup>14</sup> los carbohidratos<sup>15</sup> y las

<sup>13</sup> Valores obtenidos a partir de un cálculo B3LYP/6-31g\*.

<sup>14</sup> a) Enders, D.; Peter, F.; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173. b) Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle, L. J.; Buhshan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691.

<sup>15</sup> a) Shing, T. K. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7261. b) Defoin, A.; Brouillard-Poichet, A.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 103. b) Enders, D.; Wiedeman, J. *Synthesis* **1996**, 1443.



dicetonas,<sup>16</sup> entre otros.<sup>17</sup> Su gran variabilidad estructural y la gran variación estérica y electrónica que permiten, unido a la posibilidad de condensar estas hidracinas con diferentes aldehídos o cetonas funcionalizados o no, supone una multiplicación de la variabilidad estructural de las hidrazonas resultantes, aspecto fundamental para la optimización de ligandos en catálisis asimétrica. Por otra parte, el fragmento dialquilamínico constituye otro elemento importante de control estructural: el control conformacional asociado al giro del enlace N-N.

Otro aspecto a tener en cuenta es la baja reactividad que presenta el carbono azometínico, lo que hace a las hidrazonas compatibles con gran cantidad de reactivos y condiciones de reacción.

Mientras que el uso de iminas, oxazolinas y bisoxazolinas como ligandos en catálisis asimétrica está ampliamente extendido, cuando comenzó la investigación del grupo en este campo resultaba sorprendente la escasez de ejemplos en la bibliografía sobre el uso de hidrazonas para este propósito. Los únicos casos descritos correspondían al empleo de fosfinohidrazonas derivadas de (*S*) o (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP/RAMP) en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd<sup>18</sup> (*Esquema 1*).

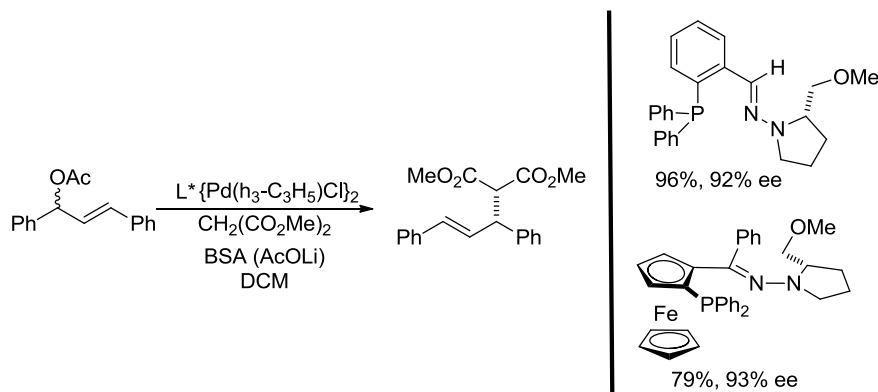
---

<sup>16</sup> Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

<sup>17</sup> a) Enders, D.; Maaßen, R.; Runsink, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 2155, y ref. allí citadas.

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

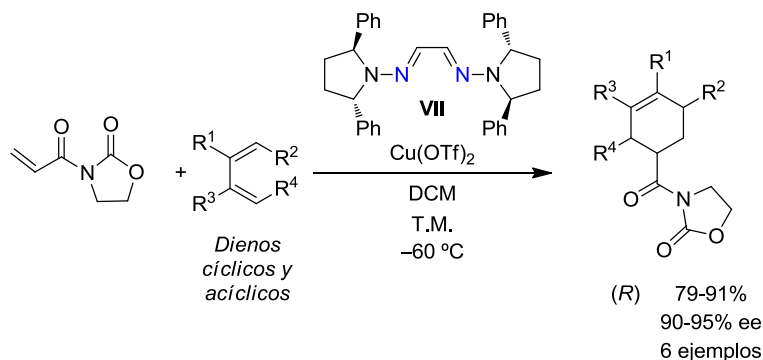
<sup>18</sup> a) Mino, T.; Shiotsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795. b) Mino, T.; Ogawa, T.; Yamashita, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122. c) Mino, T.; Segawa, H.; Yamashita, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2833. d) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *16*, 2839.



**Esquema 1.** Fosfinohidrazonas en catálisis asimétrica.

Por todo ello, en nuestro grupo de investigación se inició un proyecto en el campo de la catálisis enantioselectiva consistente en el desarrollo de nuevos ligandos nitrogenados basados en hidrazonas y bishidrazonas quirales con simetría  $C_2$ , obteniéndose unos resultados iniciales muy prometedores.

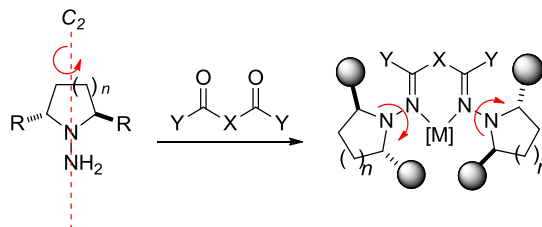
Así, mediante el empleo de catalizadores formados *in situ* a partir de la bishidrazona del glicoxal derivada de (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina **VII** y  $Cu(OTf)_2$ , se consiguió llevar a cabo reacciones de Diels-Alder entre *N*-acrililoxazolidin-2-ona y una variada gama de dienos (flexibles e incluso acíclicos, ee > 90%) (**Esquema 2**).<sup>16</sup>



**Esquema 2.** Reacción de Diels-Alder catalizada por  $Cu(OTf)_2$ /Bishidrazona (**VII**).

Los resultados obtenidos con el ligando **VII** pusieron de manifiesto que la presencia del grupo *N,N*-dialquilamino de simetría  $C_2$  es esencial para alcanzar altas

enantioselectividades. En el diseño original de la bishidrazona del glioxal **VII**, el motivo estructural de simetría  $C_2$  minimiza la potencial pérdida del ambiente quiral en torno al centro metálico por rotaciones de los enlaces N-N (**Figura 9**).



**Figura 9.** Ligandos con sub-estructuras de simetría  $C_2$ .

Por otra parte, inspirados por trabajos posteriores de Mino y col. sobre el uso de bishidrazonas del glioxal aquirales como ligandos para reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd (Suzuki-Miyaura,<sup>19</sup> Mizoroki-Heck,<sup>20</sup> Sonogashira e Hiyama<sup>21</sup>), se decidió estudiar el comportamiento de las bishidrazonas del glioxal quirales en este tipo de reacciones. Los resultados cosechados por nuestro grupo demostraron la idoneidad de complejos **VII**-PdCl<sub>2</sub> como precatalizadores altamente activos y selectivos en reacciones de tipo Suzuki-Miyaura para la síntesis enantioselectiva de biarilos,<sup>22</sup> en particular binaftalenos no funcionalizados con los mejores excesos enantioméricos descritos hasta ese momento (**Esquema 3, A**). A pesar de estos excelentes resultados, el diseño original del ligando **VII** presentaba algunas limitaciones asociadas a una baja reactividad con tiempos de reacción demasiado largos para algunos sistemas; así como una pobre selectividad para la síntesis de biarilos funcionalizados. Con el objetivo de superar estas limitaciones, el diseño original se extendió a paladaciclos de 6 miembros conteniendo ligandos heterofuncionales tipo fosfinohidrazona (ligandos *P,N* **VIII**; **Esquema 3, B**). La introducción de un grupo fosfina más donador permitió aumentar la reactividad y

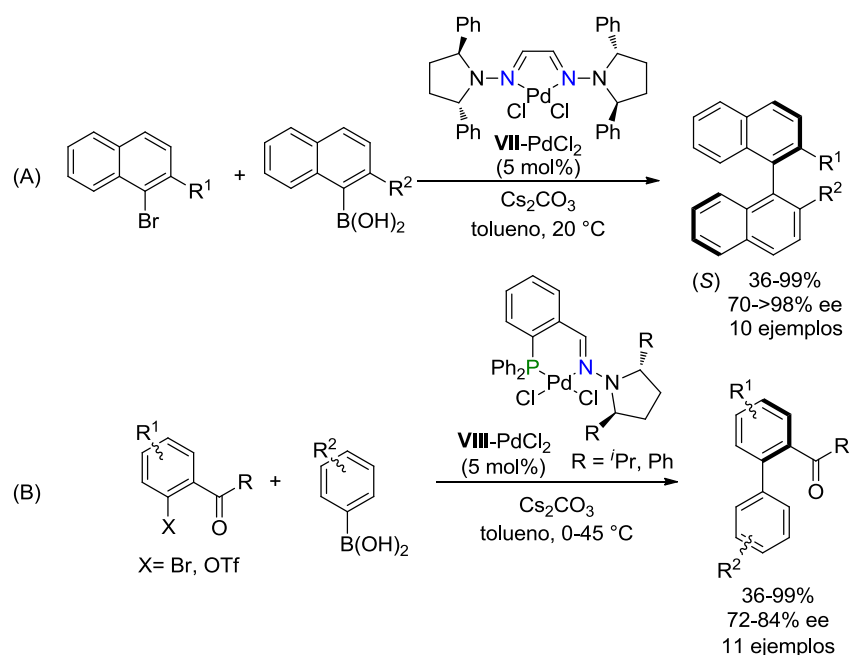
<sup>19</sup> a) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2003**, 882. b) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191.

<sup>20</sup> Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834.

<sup>21</sup> Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9499.

<sup>22</sup> Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.

extender la reacción de Suzuki-Miyaura a sistemas más complejos, con buenos resultados tanto en términos de actividad como de enantioselectividad.<sup>23</sup>



**Esquema 3.** Reacciones de Suzuki-Miyaura catalizadas por bishidrazona **VII**-PdCl<sub>2</sub> y fofinohidrazonas **VIII**-PdCl<sub>2</sub>.

Como continuación de estas investigaciones en catálisis asimétrica, en la presente Tesis Doctoral se ha abordado el diseño y la síntesis de ligandos piridinohidrazona de nueva generación, que nos permitirán evaluar una estrategia de diversificación de ligandos *N,N'* consistente en combinar un fragmento de hidrazona con simetría C<sub>2</sub> con un ligando nitrogenado versátil como la piridina. Estos ligandos nos permitirán acceder a catalizadores con propiedades diferenciadas y complementarias a los previamente desarrollados con bishidrazonas del glioxal y fosfinohidrazonas.

<sup>23</sup> Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

## II. Objetivos.

En la presente Tesis Doctoral y, como continuación de investigaciones encaminadas al desarrollo de ligandos quirales de nueva generación para su aplicación en catálisis asimétrica se han abordado los siguientes objetivos generales:

- Síntesis de nuevos ligandos estructuralmente diversos basados en hidrazonas quirales derivadas de hidracinas enantioméricamente puras mediante su condensación con distintos aldehídos derivados de piridina o quinolina.
- Síntesis, caracterización y estudio estructural de complejos metálicos de Ni y Pd de los nuevos ligandos sintetizados.
- Aplicación de los ligandos desarrollados en la reacción de Suzuki-Miyaura asimétrica catalizada por Pd y en reacciones de formación de centros estereogénicos cuaternarios mediante la adición enantioselectiva catalizada por Pd(II) de ácidos arilborónicos a dobles enlaces C=C y C=N.



### III. Diseño y síntesis de nuevos ligandos piridinohidrazona.

A pesar del éxito alcanzado con las bishidrazonas derivadas del glioxal en las reacciones de Diels-Alder y Suzuki-Miyaura, el diseño original de estos ligandos presenta algunas limitaciones, asociadas a la inestabilidad térmica y química que presentan algunos de sus complejos metálicos, como es el caso de los catalizadores **VII**-Cu(OTf)<sub>2</sub>,<sup>24</sup> y por otro lado a la ausencia de un diseño modular versátil, que proporciona pocas herramientas de modificación de sus estructuras. Como extensión de los ligandos *N,N* y *P,N* previamente sintetizados en el grupo nos propusimos la síntesis de piridinohidrazonas<sup>25</sup> en las que el fragmento de hidrazona quiral sustituye al fragmento imínico de las piridinoxazolininas<sup>10</sup> o iminopiridinas<sup>11</sup> (**Figura 10**). De los nuevos ligandos piridinohidrazona bidentados se esperaban propiedades potencialmente superiores a **VII** en varios aspectos fundamentales:

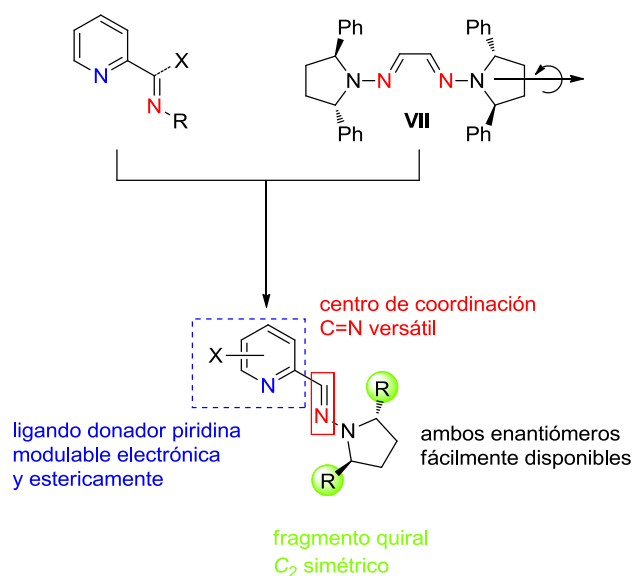
- (i) Mayor estabilidad de sus complejos metálicos.
- (ii) Variabilidad en su modo de coordinación (ligando bidentado y potencialmente hemilábil).<sup>25,26</sup>
- (iii) Superior versatilidad para modular las propiedades electrónicas asociada a la posibilidad de introducir fácilmente sustituyentes (electrón atractores o donadores) en el anillo de piridina. Por otra parte, independientemente de la estructura de la hidracina, las sustituciones en el fragmento de piridina o quinolina permitirían controlar el nivel de congestión estérica en la zona más alejada del entorno quiral.

---

<sup>24</sup> Los complejos Cu(OTf)<sub>2</sub>/**VII** son inestables por encima de -30 °C.

<sup>25</sup> Piridinohidrazonas aquirales en reacciones de borilación de arenos: a) Ros, A.; López-Rodríguez, R.; Estepa, B.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4573. b) Ros, A.; Estepa, B.; López-Rodríguez, R.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11724.

<sup>26</sup> a) Denmark, S. E.; Chang, W.-T. T.; Houk, K. N.; Liu, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313. b) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680.



**Figura 10.** Diseño de ligandos piridinohidrazona.

Adicionalmente, el fragmento de piridina ofrece la posibilidad de proporcionar posiciones de coordinación adicionales, originando diferentes ligandos multidentados. Así, la introducción de un grupo hidroxilo (OH) generaría ligandos tridentados. Además, dialdehídos derivados de la bipyridina o la terpiridina darían lugar a las correspondientes piridino bishidrazonas, que pueden actuar como ligandos tetradentados o pentadentados tipo pincer, y cuya geometría sería susceptible de albergar metales de mayor tamaño como los lantánidos<sup>27</sup> o incluso más de un metal formando complejos heterometálicos.<sup>28</sup>

<sup>27</sup> Ejemplos de reacciones catalizadas por lantánidos: a) Prakash, M.; Kesavan, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1896. b) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029. c) Evans, D. A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8006. d) Evans, D. A.; Aye, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11034. e) Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928. f) Keith, J. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153. g) Wei, P.-H.; Xu, L.; Song, L.-C.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Organometallics* **2014**, *33*, 2784.

<sup>28</sup>.a) Goforth, S. K.; Walroth, R. C.; McElwee-White, L. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 5692. b) Mahato, M.; Dey, D.; Pal, S.; Saha, S.; Ghosh, A.; Harms, K.; Nayek, H. P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 64725.

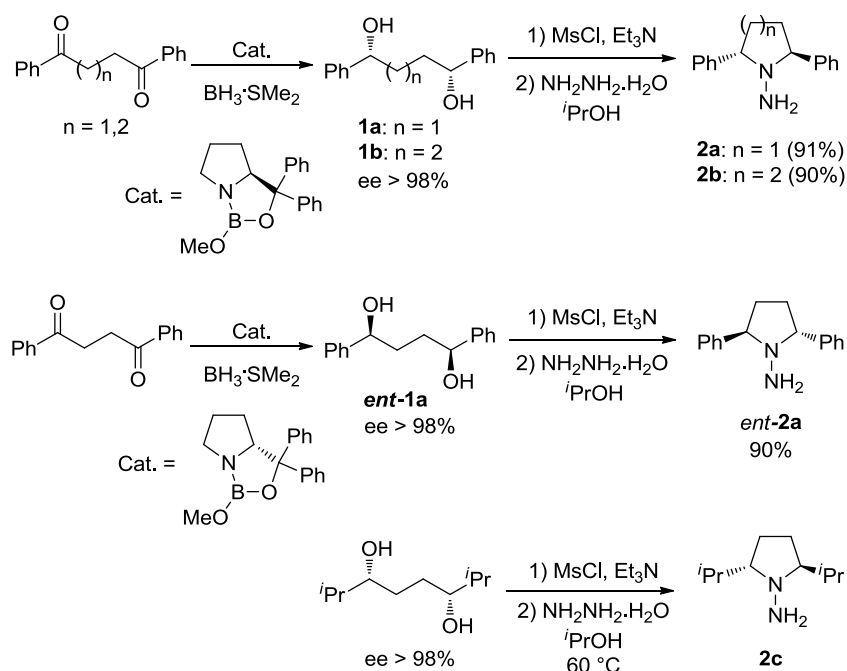


### III.1. Resultados y discusión.

#### III.1.1. Síntesis de nuevos ligandos piridinohidrazona.

##### III.1.1.1. Síntesis de hidracinas quirales.

En el *Esquema 4* se representa el procedimiento de síntesis de hidracinas de simetría  $C_2$  **2** derivadas de pirrolidina y piperidina, que ha sido previamente optimizado en nuestro grupo de investigación.<sup>16</sup> Destacaremos que estos compuestos se preparan en escala multigramo a partir de los dioles enantioméricamente puros **1**.



**Esquema 4.** Síntesis de hidracinas de simetría  $C_2$ .

La síntesis de (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina (**2a**) y (2*R*,5*R*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina (*ent-2a*) se llevó a cabo a partir de la 1,4-difenilbutano-1,4-diona, sintetizada mediante condensación de la bromoacetofenona y la acetofenona en presencia

de ZnCl<sub>2</sub>.<sup>29</sup> La reducción enantioselectiva de esta dicetona siguiendo la metodología de Corey-Bakshi-Shibata (CBS)<sup>30</sup> con BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, y una oxazaborolidina<sup>31</sup> como catalizador quiral, posterior mesilación del correspondiente diol **1a/ent-1a** y condensación con hidracina monohidrato proporciona la hidracina deseada **2a** o **ent-2a** con excelentes rendimientos globales. La síntesis de (2*S*,6*S*)-1-amino-2,6-difenilpiperidina (**2b**) se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento, pero en este caso partiendo de la 1,5-difenil-1,5-pentanodiona comercial. La síntesis de (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-diisopropilpirrolidina (**2c**) requirió una temperatura mayor en la etapa de ciclación. La hidracina **2c** mostró ser muy sensible a la oxidación, por lo que no se aísla y se emplea en disolución etérea para la síntesis de sus ligandos.

### III.1.1.2. Síntesis de ligandos piridino y quinolinohidrazona bidentados.

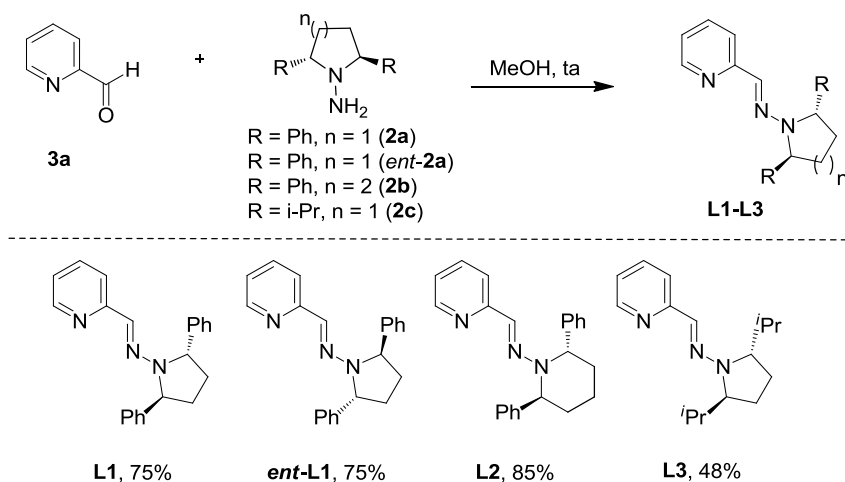
#### Ligandos básicos

El primer conjunto de ligandos básicos **L1-L3**, que no contienen ningún tipo de sustitución en el anillo de piridina, se sintetizó con rendimientos de moderados a buenos (48-85%) mediante condensación de 2-piridincarboxaldehído comercial **3a** con las correspondientes hidracinas [derivadas de pirrolidina (**2a**, **ent-2a** y **2c**) y piperidina (**2b**)] en MeOH y a temperatura ambiente (*Esquema 5*).

<sup>29</sup> Nevar, N. M.; Kel'in, A. K.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis* **2000**, 1259.

<sup>30</sup> a) Aldous, D. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2455. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

<sup>31</sup> Generada a partir de la (2*S*)-2-(hidroxidifenil)metilpirrolidina/(2*R*)-2-(hidroxidifenil)metilpirrolidina y borato de trimetilo.

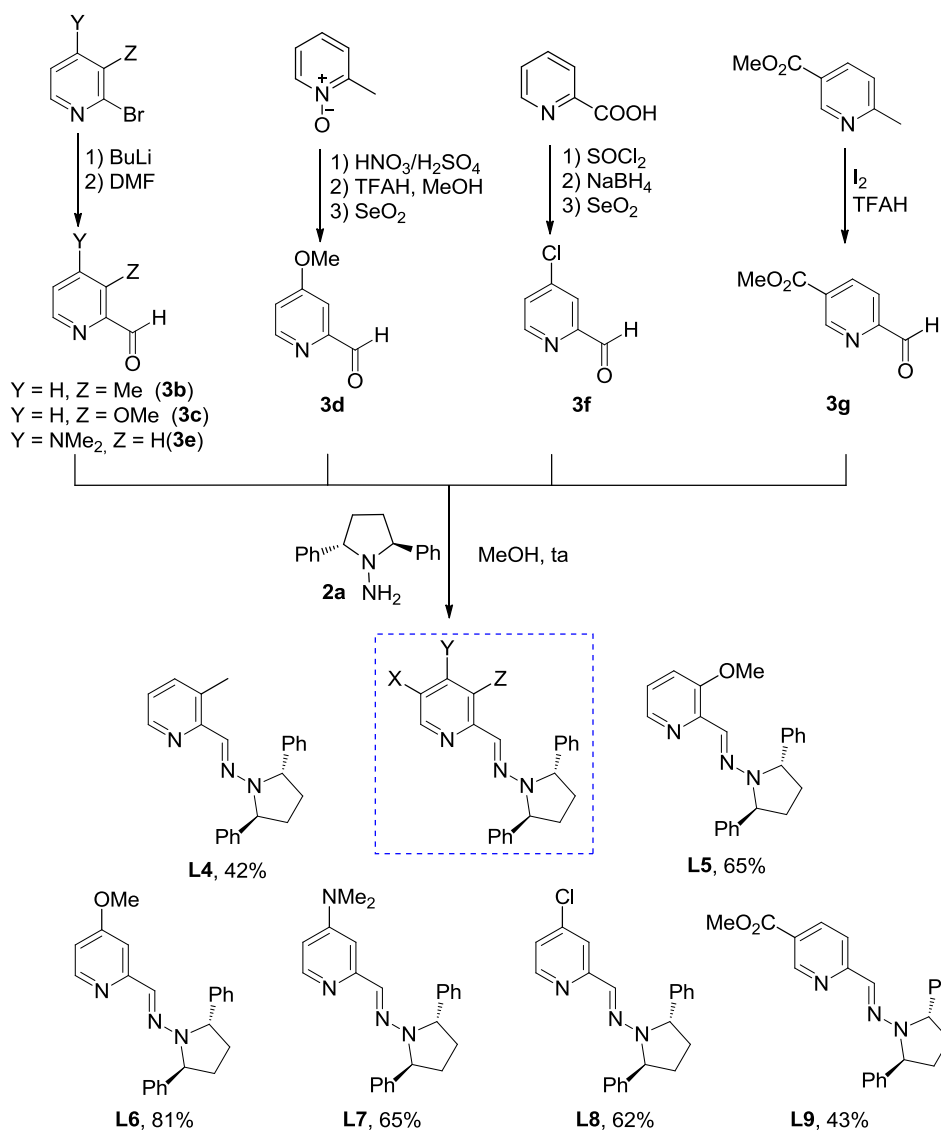


**Esquema 5.** Síntesis de los ligandos piridinohidrazona básicos **L1-L3**.

### Ligandos sustituidos en las posiciones C3, C4 y C5 de la piridina

Las 2-formil piridinas **3b-g** con sustituyentes en las posiciones C3, C4 y C5 del anillo se obtuvieron según los procedimientos descritos que se muestran en el **Esquema 6**. Los derivados sustituidos en C3 [3-Me (**3b**) y 3-OMe (**3c**)] y en C4 [4-NMe<sub>2</sub> (**3e**)] se sintetizan mediante formilación de las correspondientes 2-bromopiridinas. El derivado sustituido en C4 [4-OMe (**3d**)] se sintetiza a partir de 2-metilpiridina-1-óxido en tres pasos, mientras que el derivado clorado [4-Cl (**3f**)] se obtiene también en tres pasos a partir del ácido picolínico. El aldehído sustituido en C5 [5-COOMe (**3g**)] se sintetiza mediante oxidación del grupo metilo en C6 de 6-metilnicotinato de metilo.

Seguidamente, en las condiciones previamente optimizadas para los ligandos básicos, las 2-formil piridinas sintetizadas se condensan con (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina (**2a**) proporcionando los ligandos modificados **L4-L9** con rendimientos de moderados a buenos (42-81%).

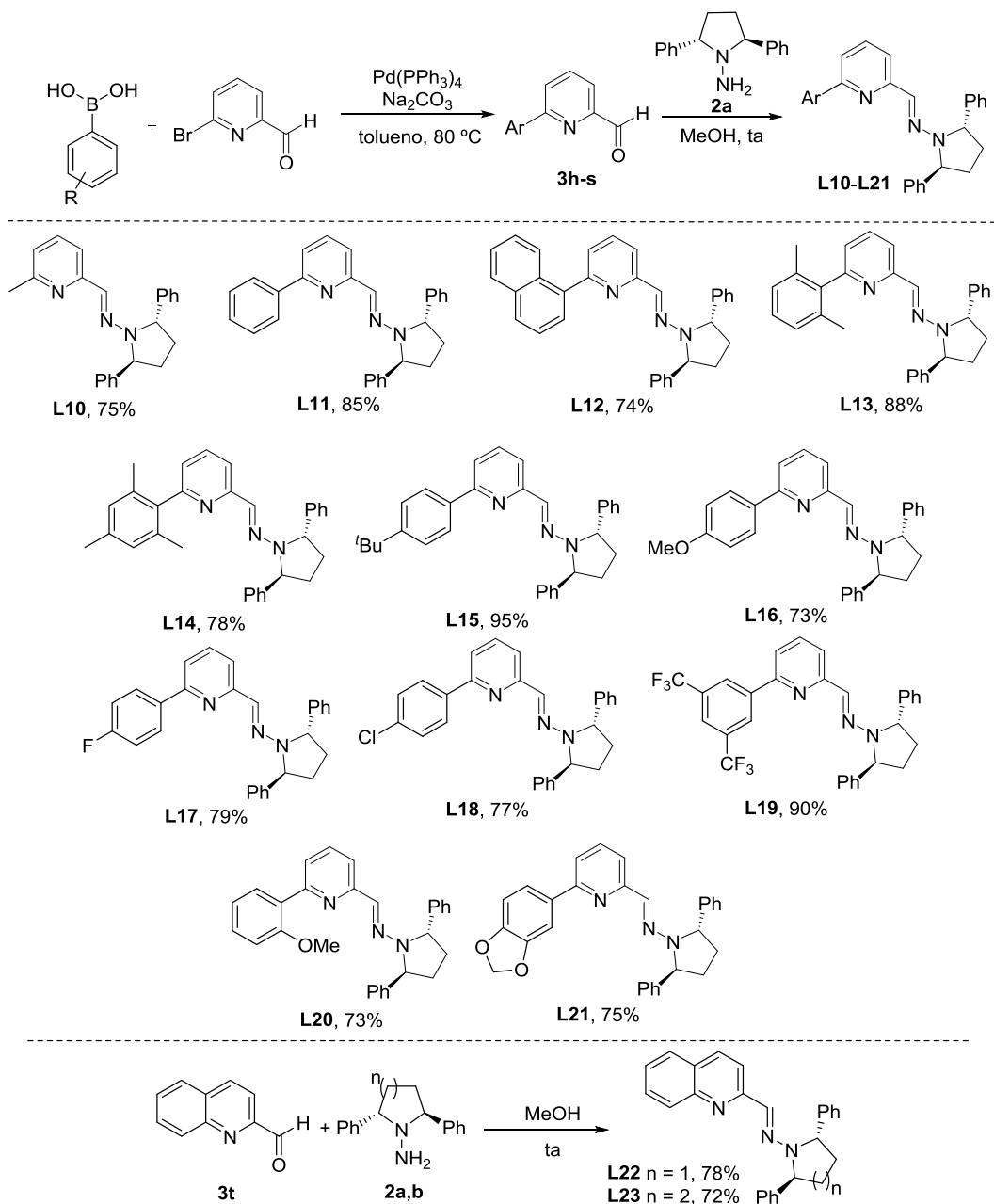


**Esquema 6.** Síntesis de los ligandos **L4-L9** con sustituyentes en C3, C4 y C5 de la piridina.

### Ligandos sustituidos en C6

Los ligandos piridinohidrazona sustituidos en C6 **L10-L21** y quinolinohidrazona **L22** y **L23** se obtienen con rendimientos de buenos a excelentes (73-95%) mediante

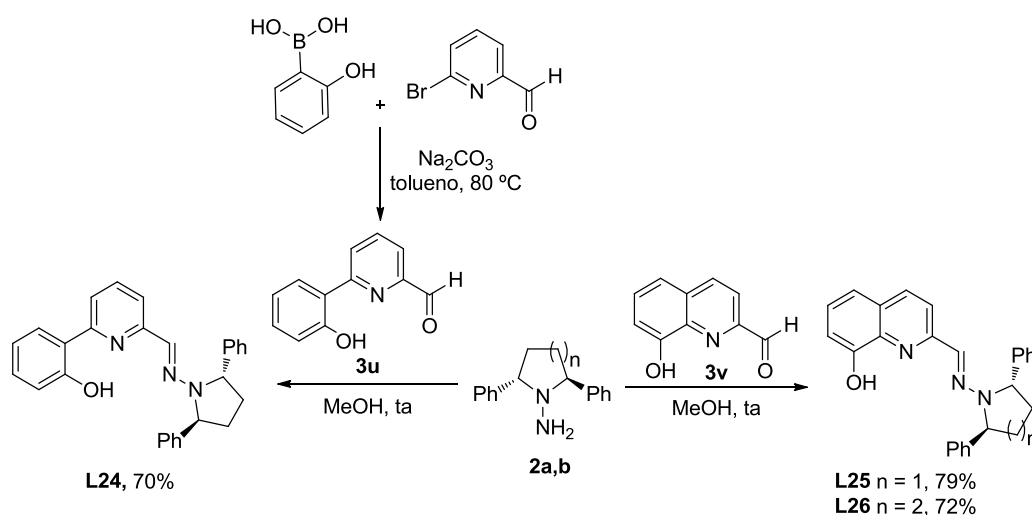
condensación de las hidracinas **2a,b** con las correspondientes 2-formilpiridinas **3h-s** o 2-formilquinolina **3t** (*Esquema 7*). Las 2-formilpiridinas no comerciales se sintetizan mediante un acoplamiento Suzuki-Miyaura convencional entre 6-bromo-2-formilpiridina y distintos ácidos arilborónicos.



**Esquema 7.** Síntesis de los ligandos piridinohidrazona con sustituyentes en C6 **L10-L21** y quinolinohidrazona **L22** y **L23**.

### III.1.1.3. Síntesis de ligandos piridino y quinolinohidrazona multidentados.

El aldehído **3u** se sintetiza mediante acoplamiento Suzuki-Miyaura entre 6-bromo-2-formilpiridina y el ácido 2-hidroxifenilborónico. La reacción entre éste aldehído **3u** y el derivado de quinolina comercial **3v** con las correspondientes hidracinas **2a,b** genera los ligandos tridentados *N,N',O* **L24-L26** con buenos rendimientos (*Esquema 8*).

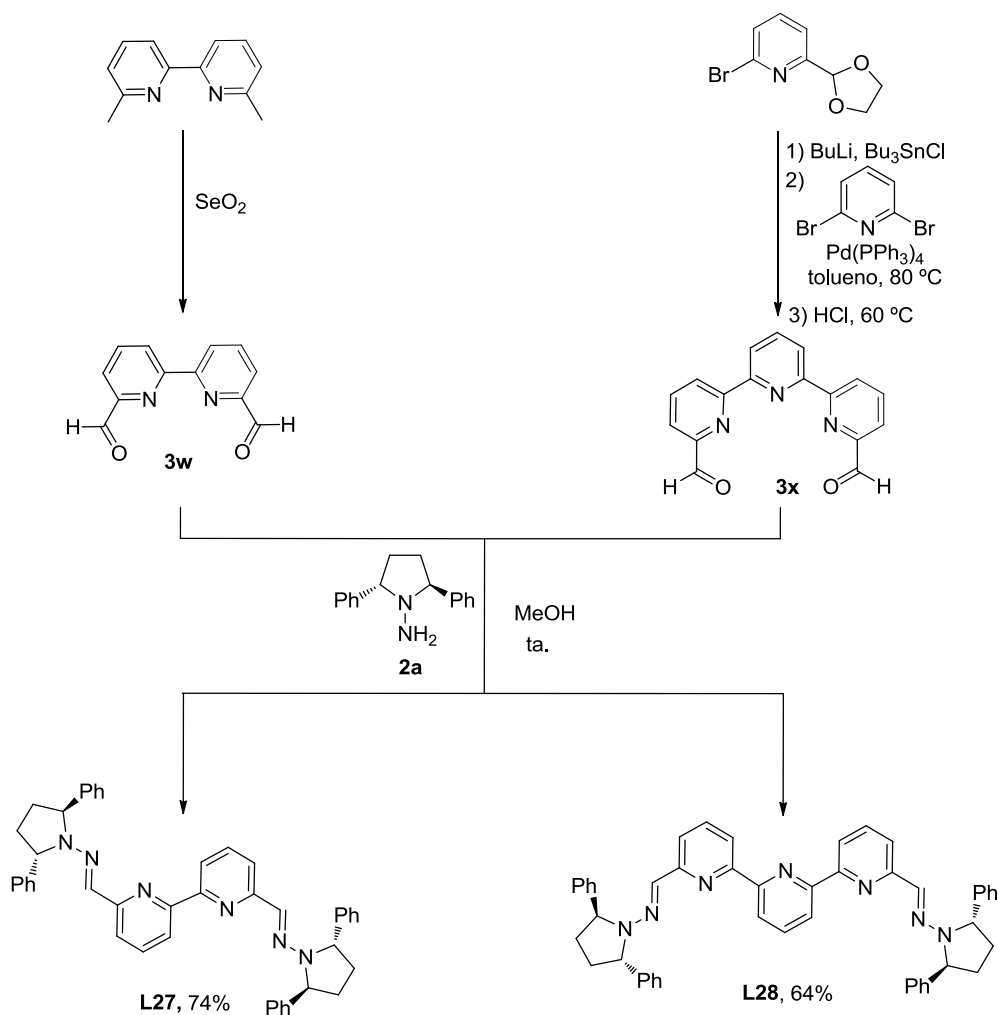


*Esquema 8.* Síntesis de ligandos *N,N',O* **L24-L26**.

La síntesis de los ligandos derivados de bipyridina **L27** (tetradentado) y terpiridina **L28** (pentadentado) se realiza siguiendo el procedimiento representado en el *Esquema 9*. La síntesis del correspondiente precursor **3x** implica una oxidación de la 2,2'-dimetilbipyridina utilizando un oxidante suave como es el óxido de selenio.<sup>32</sup> Mientras que el precursor de **3w** requiere un acoplamiento de Stille de 2,6-dibromopiridina y el estannano derivado de 2-bromo-6-(1,3-dioxolan-2-il)piridina

<sup>32</sup> Uluccam, G.; Beynek, N.; Seller, Z.; Akalin, G.; Turan, G.; Benkli, K. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 2237.

catalizado por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , seguido de liberación de los carbonilos en medio ácido.<sup>33</sup> Los ligandos multidentados **L27** y **L28** se obtuvieron con buenos rendimientos (64-74%) mediante condensación de los aldehídos **3x**, **w** con la hidracina **2a**.



**Esquema 9.** Síntesis de ligandos **L27** y **L28**.

<sup>33</sup> Champouret, Y. D. M.; Chaggar, R. K.; Dadhiwala, I.; Fawcett, J.; Solan, G. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 79. La síntesis de éste aldehído ha sido también descrita mediante un acoplamiento de Negishi: Hicks, R. G.; Koivisto, B. D.; Lemaire, M. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1887.



### III.1.2. Síntesis y análisis estructuras de complejos de Ni(II) y Pd(II).

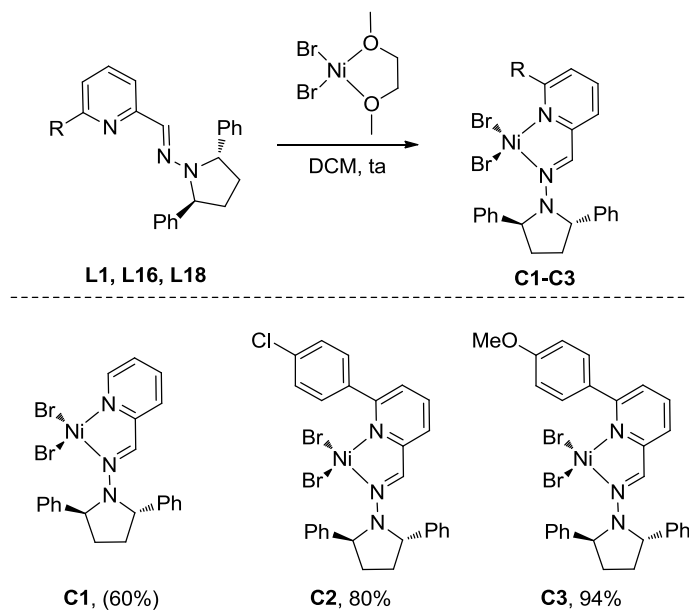
En la siguiente fase de la investigación, se sintetizaron algunos complejos metálicos de Ni(II) y Pd(II) conteniendo piridinohidrazonas como ligandos y se analizaron sus características espectroscópicas y estructurales mediante RMN y estudios de difracción de rayos X. La visualización de dichos complejos en estado sólido resulta de gran interés, ya que proporciona información sobre el ambiente quiral generado en torno al centro metálico.

#### III.1.2.1. Complejos de Ni(II).

Las reacciones de un conjunto representativo de ligandos piridinohidrazona **L1**, **L16** y **L18** con el precursor NiBr<sub>2</sub>(DME) en DCM y a temperatura ambiente,<sup>34</sup> proporcionan los complejos neutros [NiBr<sub>2</sub>(N,N')] **C1-C3** con rendimientos de moderados a buenos (60-94%) (*Esquema 10*).

---

<sup>34</sup> Procedimiento descrito para la síntesis de complejos de Ni(II) con ligandos nitrogenados: Bialek, M.; Cramail, H.; Deffieux, A.; Guillaume, S. M. *Eur. Polym. J.* **2005**, *41*, 2678.



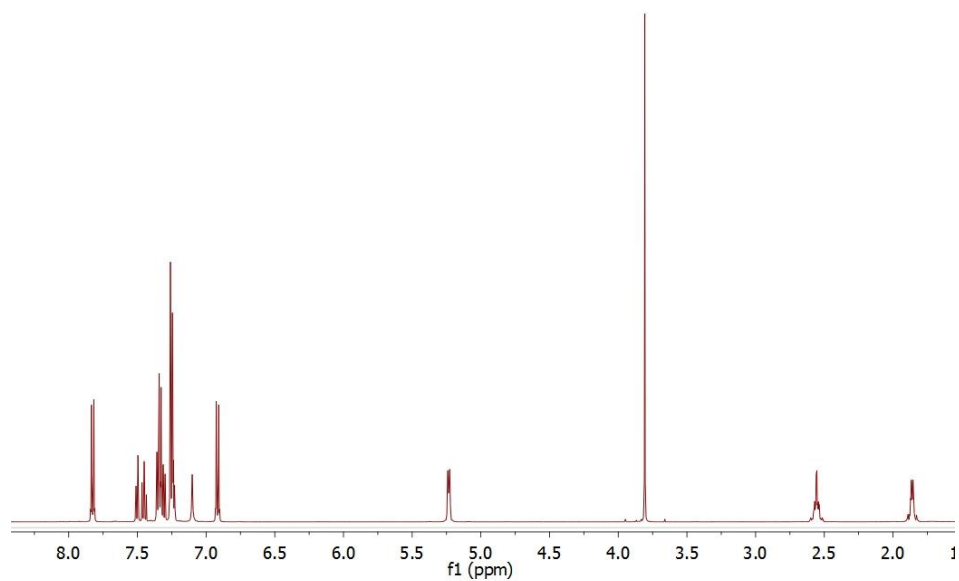
**Esquema 10.** Síntesis de complejos de Ni(II) **C1-C3**.

El Ni(II) tiene una configuración electrónica  $d^8$  y sus complejos pueden o bien adoptar una disposición plano-cuadrada en la que todos los electrones están apareados y, por lo tanto, son especies diamagnéticas, o bien disponerse en estructura tetraédrica, en la que dos electrones están desapareados y, por lo tanto, son especies paramagnéticas.

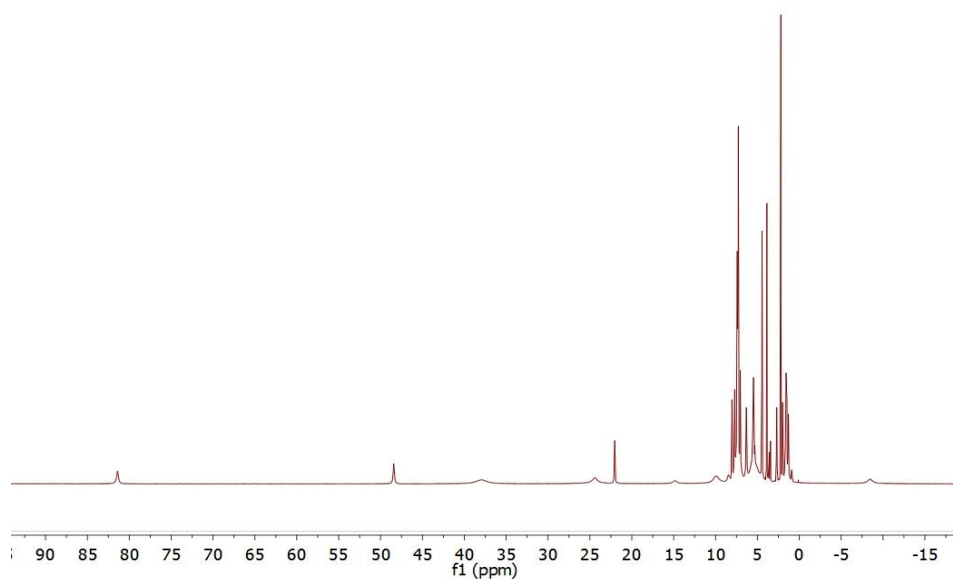
En la

*II* se recogen los espectros del ligando piridinohidrazona **L16** (A) y del complejo **C3** (B), de cuya comparación se puede observar, por una parte el ensanchamiento característico de las señales debido al efecto relajante que causa el metal con electrones desapareados sobre los núcleos de  $^1\text{H}$ , y por otra parte un desplazamiento químico para las señales comprendido entre  $-10$  y  $80$  ppm. Este comportamiento se observa también para los complejos **C1** y **C2**, por lo que se concluye que los complejos de Ni obtenidos son paramagnéticos y por tanto, presentan geometría tetraédrica.

(A) Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del ligando **L16** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

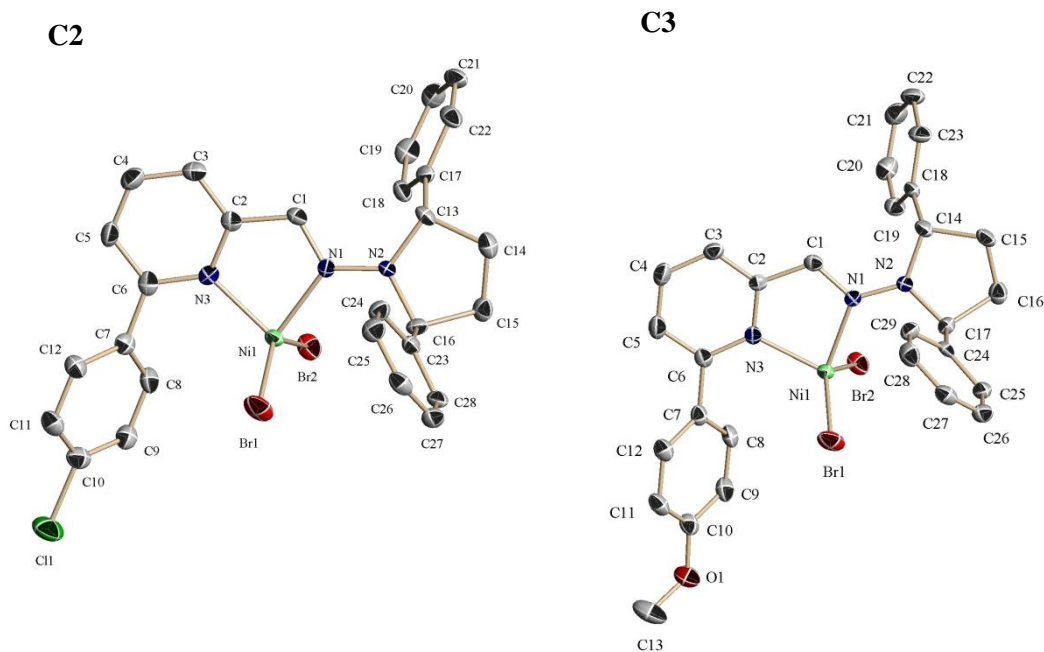


(B) Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo **C3** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



**Figura 11.** Comparación de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN del ligando piridinohidrazona **L16** (A) y el complejo **C3** (B).

Para visualizar el entorno quiral del Ni(II) proporcionado por los ligandos piridinohidrazona en dicha geometría tetraédrica, los complejos **C2** y **C3** fueron cristalizados y su estructura estudiada mediante difracción de Rayos X (**Figura 12**).



**Figura 12.** Diagrama ORTEP de los complejos **C2** y **C3**.

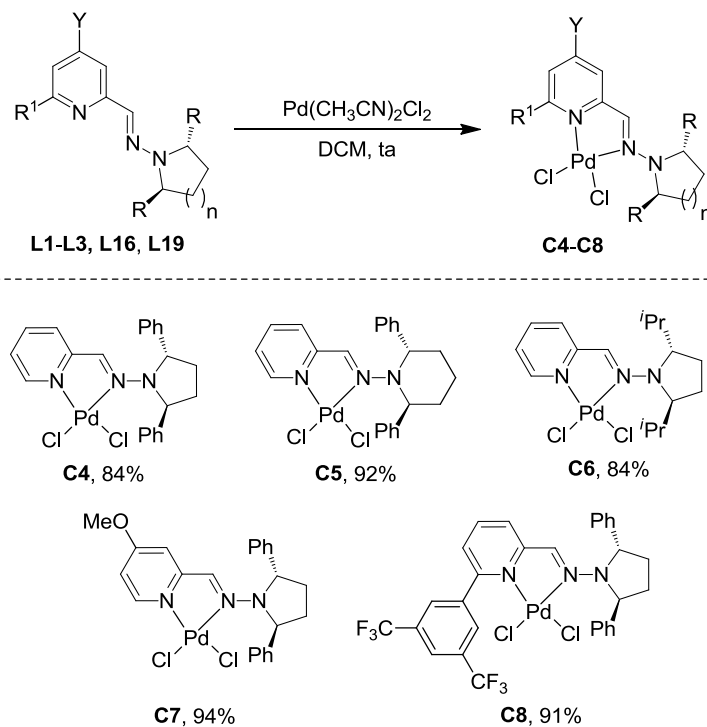
En los diagramas ORTEP se corrobora que los complejos presentan geometría tetraédrica, como se dedujo de los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ . Los grupos fenilo de la pirrolidina se encuentran en disposición *trans* y perpendicular al plano de coordinación. Los valores de las distancias de enlace C-N (complejo **C2**: 1.308 Å, complejo **C3**: 1.315 Å) corresponden a lo esperado para el doble enlace C=N imínico. Las distancias de enlace N-N (complejo **C2**: 1.323 Å, complejo **C3**: 1.343 Å) observadas se corresponden con los valores esperados para un enlace simple N-N. La conformación del anillo de cinco miembros que forma el ligando con el metal es prácticamente plana, como se puede ver en el valor de los ángulos diedros: complejo **C2**: Ni(1)-N(3)-C(2)-C(1): 2.3(5) Å, complejo **C3**: Ni(1)-N(3)-C(2)-C(1): 3.1(5) Å (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Distancias y ángulos de enlace de los complejos **C2** y **C3**.

Estructura	C2	C3
Distorsión del plano (°)		
Ni(1)-N(3)-C(2)-C(1):	2.3(5)	3.1(5)
Ni-N(Py) (Å)	2.004(4)	2.010(3)
Ni-N(Hid) (Å)	2.025(4)	1.999(4)
Ni-Br1 (Å)	2.3296(7)	2.3257(8)
Ni-Br2 (Å)	2.3777(7)	2.3704(7)

### III.1.2.2. Complejos de Pd(II).

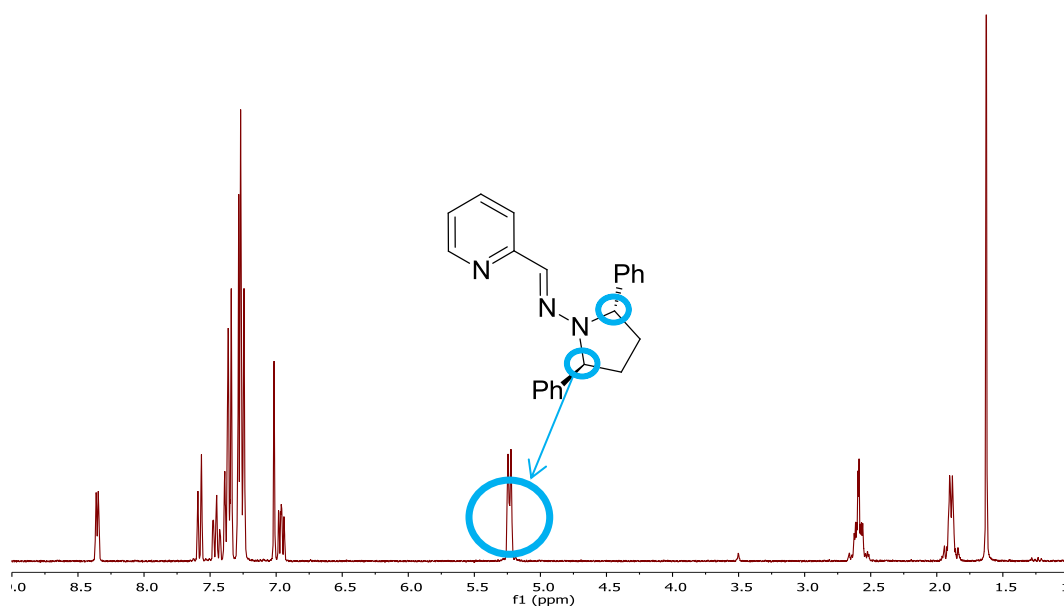
La síntesis de un conjunto representativo de complejos neutros PdCl<sub>2</sub>(N,N') **C4-C8** tuvo lugar mediante reacción de los correspondientes ligandos **L1-L3**, **L16** y **L19** con Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en DCM seco a temperatura ambiente (*Esquema 11*; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Los complejos se caracterizaron en disolución mediante espectroscopia de RMN.



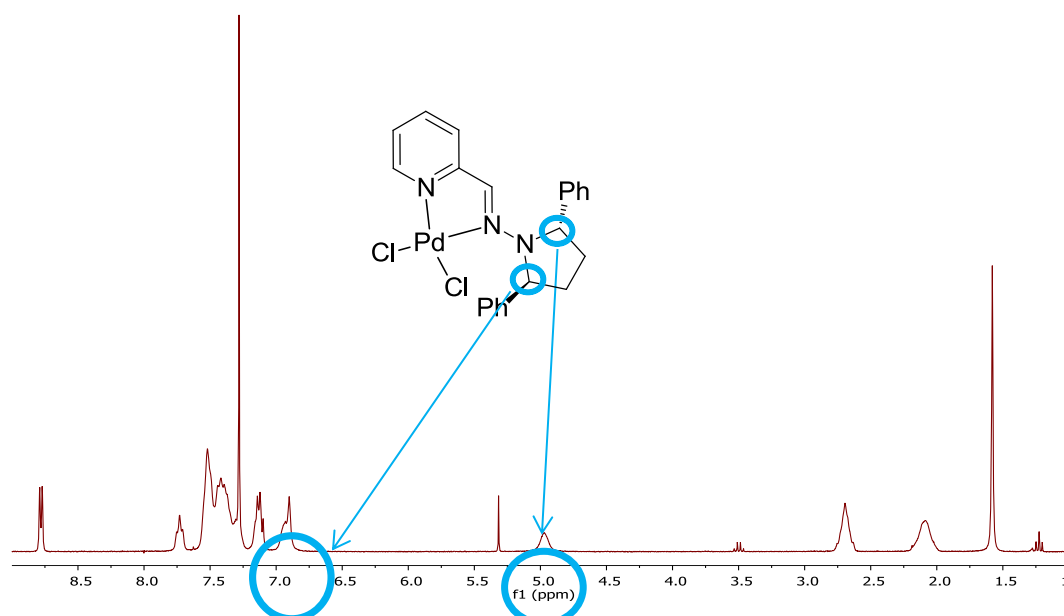
**Esquema 11.** Síntesis de los complejos de Pd(II) **C4-C8**.

En la **Figura 13** se muestran los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN para el ligando **L1** y el complejo derivado de éste **C4** en disolución de  $\text{CDCl}_3$  a 298K. Las señales del espectro del complejo son claras e integrables aunque están ensanchadas por el efecto del Pd. La mayor influencia del metal en los desplazamientos químicos se observa en la señal  $\text{H}_6$  (posición 6 del anillo de piridina) que se desplaza hacia valores de  $\delta$  mayores (8.27  $\rightarrow$  8.76) y en los  $\text{H}_{2,5}$  (posiciones 2 y 5 de la pirrolidina), que pasan de ser equivalentes en el ligando libre a desdoblarse en el complejo. Este hecho podría correlacionarse con una plausible restricción del giro alrededor del enlace N-N.

(A) Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del ligando **L1** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



(B) Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo **C4** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



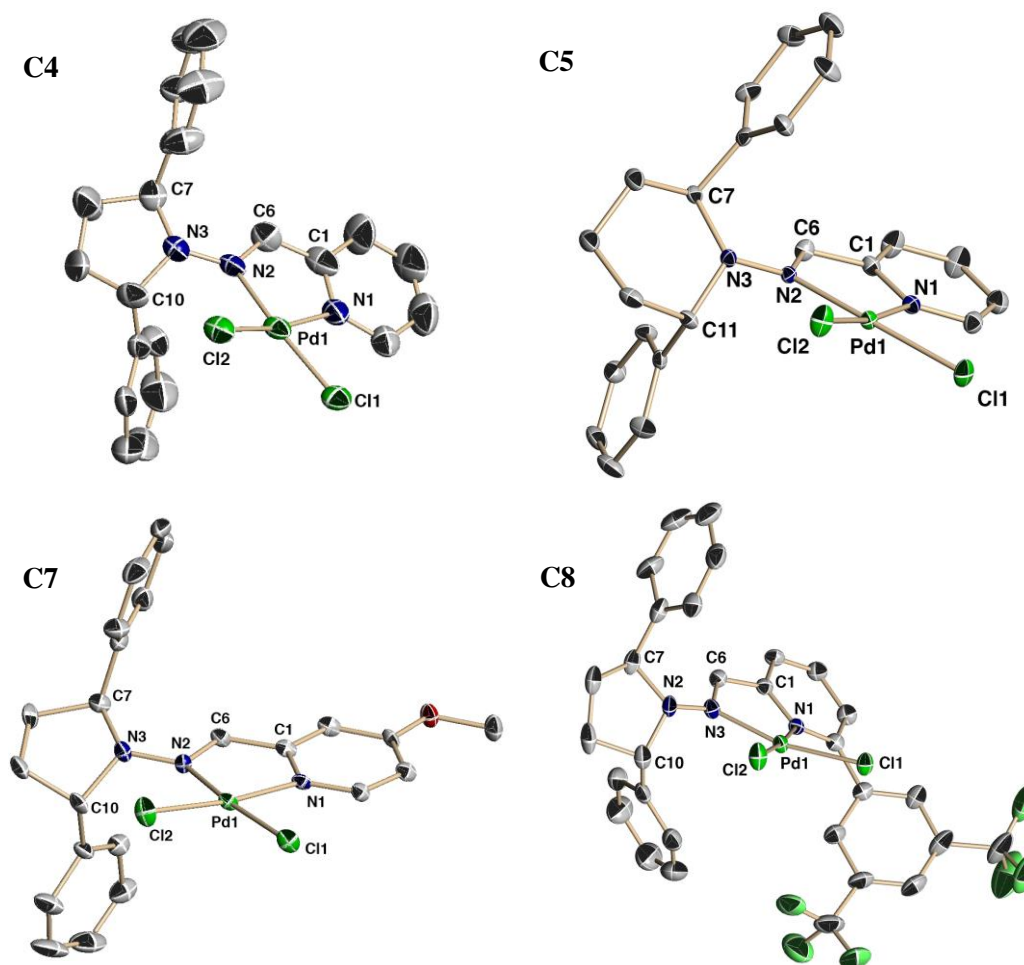
**Figura 13.** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del ligando **L1** y del correspondiente complejo **C4**.

En el caso de los complejos **C4**, **C5**, **C7** y **C8** fue posible obtener cristales aptos para difracción de Rayos X mediante difusión lenta de una disolución en DCM de los complejos en *n*-hexano. El análisis estructural de los complejos en estado sólido se llevó a cabo mediante difracción de Rayos X de mono cristal y se obtuvo valiosa información sobre la coordinación y la geometría de dichos complejos.<sup>35</sup> Los diagramas ORTEP de los complejos se representan en la **Figura 14** y los datos cristalográficos más significativos se detallan en la **Tabla 2**.

---

<sup>35</sup> Álvarez-Casao, Y.; Estepa, B.; Monge, D.; Ros, A.; Iglesias-Sigüenza, J.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Tetrahedron*, *in press*. doi:10.1016/j.tet.2015.12.053.





**Figura 14.** Diagramas ORTEP de los complejos **C4**, **C5**, **C7** y **C8**.

La estructura en estado sólido de los complejos  $\text{PdCl}_2(\text{N,N}')$  revela una geometría plano cuadrada alrededor del átomo de Pd, aunque se observa una ligera distorsión en todos los casos presumiblemente causada por la repulsión del grupo 2,5-difenilpirrolidino (piperidino) que es muy voluminoso. Dicha distorsión se ha medido como el ángulo entre los planos definidos por  $\text{N}(2)\text{-Pd-N}(1)$  y  $\text{Cl}(1)\text{-Pd-Cl}(2)$ , respectivamente, y sus valores son bajos o moderado en todos los casos ( $6.2\text{-}12.8^\circ$ ) (*Tabla 2*). En el caso del complejo **C8** la presencia de un anillo aromático adicional en el C6 origina una repulsión estérica

entre el átomo de cloro posicionado en *trans* al N(sp<sup>2</sup>) de la hidrazona y el grupo 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, causando una desviación mayor del plano (ángulo de torsión 12.8°).

**Tabla 2.** Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) para los complejos **C4**, **C5**, **C7** y **C8**.

Estructura	C4 <sup>a</sup>	C5	C7 <sup>b</sup>	C8
Áng. entre ligando y plano de coordinación (°)	19.4	12.0	12.5	29.6
Distorsión del plano (°)	8.3	8.0	6.2	12.8
Áng. diedro virtual N2-N3-C7-C10/11 (°)	159.3	143.8	149.0	144.5
Áng. diedro C=N-N-C (°)	-13.0(12)	-21.7(5)	-10.3(9)	-12.2(5)
Pd-N(Py) (Å)	1.989(8)	2.035(4)	2.036(6)	2.050(3)
Pd-N(Hid) (Å)	2.075(7)	2.041(4)	2.084(6)	2.043(3)
Pd-Cl ( <i>trans</i> a Py) (Å)	2.286(3)	2.2825(12)	2.278(2)	2.2937(9)
Pd-Cl ( <i>trans</i> a Hid) (Å)	2.271(3)	2.2799(13)	2.2874(19)	2.2826(9)

<sup>a</sup> Datos seleccionados de una de las tres moléculas independientes presentes en la celda unidad. <sup>b</sup> Datos seleccionados de una de las dos moléculas independientes presentes en la celda unidad.

Las estructuras de los complejos PdCl<sub>2</sub>(N,N') muestran una desviación de la coplanaridad entre el plano del ligando [definido como el plano formado por N(1)-C(1)-C(6)-N(2)] y el plano de coordinación [definido como el plano formado por N(1)-N(2)-Pd-Cl(1)-Cl(2)] relativamente baja. Nuevamente, en el complejo **C8** la presencia del grupo arilo en C6 provoca que esta desviación sea mayor que para el resto de los complejos descritos (ángulo entre planos: 29.6°). Destacaremos que existe un marcado contraste entre estas geometrías y las que presentan complejos derivados de fosfinohidrazona **VIII**-[Pd]<sup>36,37</sup> en los que los paladaciclos de seis miembros, y no de

<sup>36</sup> Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

<sup>37</sup> Ros, A.; Estepa, B.; Ramírez-López, P.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15730.

cinco como los complejos descritos anteriormente, adoptan conformaciones tipo “bote” en las que el Pd se encuentra situado por debajo del plano del ligando (ángulo entre planos 54.1-62.6°).

La comparación entre estos dos tipos de complejos [PdCl<sub>2</sub>(N,N') vs PdCl<sub>2</sub>(P,N)] revela además que los ligandos fosfinohidrazona exhiben regularmente una conjugación  $n \rightarrow \pi$  más eficiente del sistema de hidrazona, como indican los grados de piramidalización de los correspondientes nitrógenos amínicos<sup>38</sup> [ángulos diedros virtuales: fosfinohidrazona **VIII**-PdCl<sub>2</sub> 161.7° (valor medio); 150.6° (valor medio de los complejos conteniendo anillos de pirrolidina **C4**, **C7** y **C8**). El grado de planaridad en el derivado de difenilpiperidina **C5** es también relativamente bajo (ángulo diedro virtual = 143.8°) como era de esperar dada la menor tendencia del átomo de N(sp<sup>3</sup>) del anillo de piperidina de adoptar una conformación plana. Sorprendentemente, las distancias Pd–Cl(1) y Pd–Cl(2) son muy similares en todos los casos, no mostrando *influencia trans* significativa de ninguno de los dos átomos de N.

Las estructuras muestran distancias Pd–N típicas siendo el enlace Pd–N(Py) [2.02 Å (media de **C4**, **C5** y **C7**)] en general más corto que el enlace Pd–N(Hid) [2.07 Å (media de **C4**, **C5** y **C7**)], lo que concuerda con una mayor basicidad del fragmento de piridina frente al de hidrazona. En la **Figura 15** se representan, comparativamente y con respecto a **C4**, **C5** y **C7**, diversos complejos PdCl<sub>2</sub>(N,N') [N,N' = piridinoxazolona (**IX**), piridinoacilhidrazona (**X**) e iminopiridina (**XI**)] de los que se dispone de datos cristalográficos.<sup>39</sup>

Las distancias de enlace Pd–N permiten confirmar las diferencias entre las dos posiciones de coordinación [N(piridina)/N(oxazolona, hidrazona e imina)] de distintas familias de ligandos N/N', situando a las piridinohidrazonas en un extremo de la serie

---

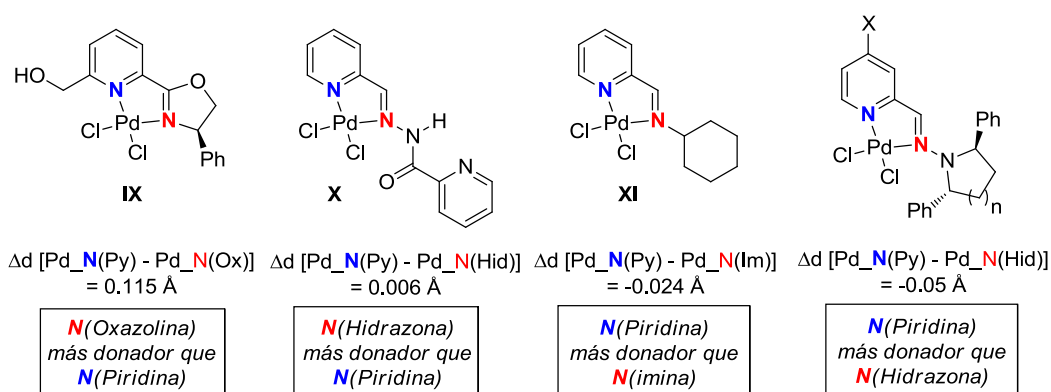
<sup>38</sup> Correlacionados con el ángulo diedro virtual N(2)-N(3)-C(7)-C(10) que alcanza valores de  $\pm 180^\circ$  para átomos planos y  $\pm 120^\circ$  para átomos tetraédricos: Rankin, K. N.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11168.

<sup>39</sup> **IX**: Svensson, M.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Csöreg, I.; Moberg, C. *Organometallics* **1999**, *18*, 4900.

**X**: Kitamura, F.; Sawaguchi, K.; Mori, A.; Takagi, S.; Suzuki, T.; Kobayashi, A.; Kato, M.; Nakajima, K. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 8436.

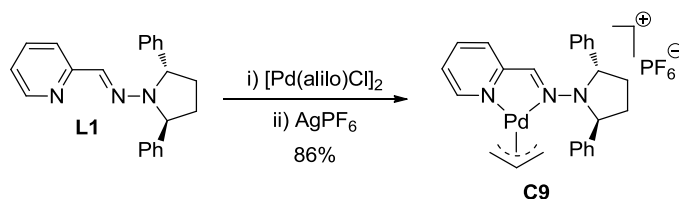
**XI**: Kim, S.; Kim, E.; Lee, H.-J.; Lee, H. *Polyhedron* **2014**, *69*, 149.

opuesto a las piridinooxazolininas (ejemplificadas por **IX**), en las que el N de la oxazolina suele ser más básico que el N piridínico. Esta característica podría tener grandes repercusiones en el desarrollo de aplicaciones catalíticas de los sistemas basados en piridinohidrazonas. Destacaremos también que en el complejo **C8** la diferencia entre las dos distancias de enlace Pd–N se reduce significativamente ( $\Delta d = -0.01$ ), presumiblemente como consecuencia de la presencia del grupo arilo en C(6), poniendo también de manifiesto la importancia de disponer de un diseño con diversos elementos estructurales de modulación, en este caso por factores estéricos.



**Figura 15.** Comparativa de diversos complejos  $\text{PdCl}_2(\text{N,N}')$  [ $\text{N,N}' =$  piridinooxazolina (**IX**), piridino-acilhidrazona (**X**), iminopiridina (**XI**) y piridinohidrazonas].

Por otra parte, se sintetizó un complejo catiónico  $\pi$ -alilo Pd(II)(N,N'). La reacción del ligando representativo **L1** con el precursor metálico  $[\text{Pd}(\text{alilo})\text{Cl}]_2$  y posterior tratamiento con  $\text{AgPF}_6$  proporcionó **C9** con un 86% de rendimiento (*Esquema 12*). Este complejo se caracterizó mediante RMN y difracción de Rayos X.

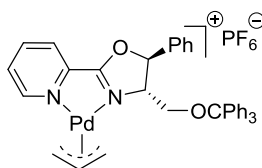


**Esquema 12.** Síntesis del complejo **C9** derivado de  $\pi$ -alilo-Pd(II)(N,N').

El diagrama ORTEP (**Figura 16, Tabla 3**) muestra que el Pd adopta la geometría plano cuadrada esperada y datos cristalográficos similares a complejos piridinooxazolina análogos.<sup>40</sup> La distancia Pd(1)-N(1) de 2.085(4) Å es significativamente más corta que la distancia Pd(1)-N(2) de 2.169(3) Å.  $\{\Delta d [\text{Pd\_N(Py)} - \text{Pd\_N(Hid)}] = -0.084 \text{ Å}\}$ . Por otro lado, la longitud del enlace Pd-C *trans* a la piridina [Pd(1)-C(23A) = 2.150(5) Å] es mayor que la longitud de enlace Pd-C *trans* a la hidrazona [Pd(1)-C(25A) = 2.099(5) Å] y refleja la mayor influencia *trans* asociada con la mejor capacidad donadora del fragmento de piridina. Esta característica estructural contrasta con los complejos PdCl<sub>2</sub>(N,N') **C4-C8** descritos anteriormente en los que no se observaba influencia *trans* (medida en las distancias de enlace Pd-Cl) de ninguno de los dos N.

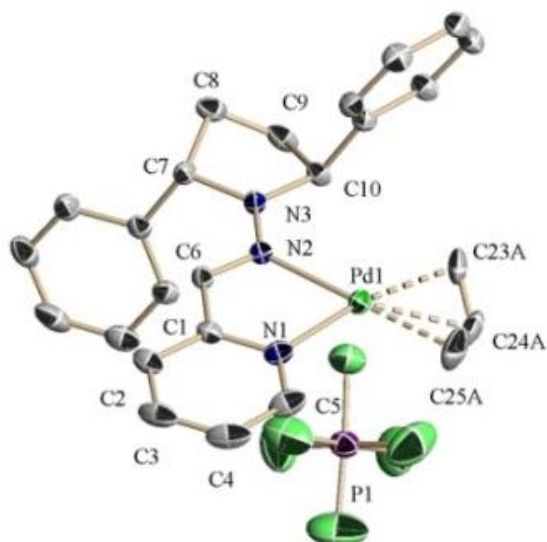
La estructura muestra también una conjugación  $n \rightarrow \pi$  eficiente de la hidrazona como se deduce del bajo grado de piramidalización del átomo de N(sp<sup>3</sup>) [medido como el ángulo diedro virtual N(2)-N(3)-C(7)-C(10)=176.4°] y la casi perfecta planaridad del fragmento hidrazona [ángulos de torsión C(6)-N(2)-N(3)-C(7) = -2.3(6)° y C(6)-N(2)-N(3)-C(10) = -178.3(4)°]. Además, se observa una coplanaridad casi absoluta entre el plano del ligando definido por N(1)-C(1)-C(6)-N(2)] y el plano de coordinación definido por N(1)-N(2)-Pd(1)-C(25)-C(23), la desviación entre ambos es de sólo 1.8°.

<sup>40</sup> Canal, J. M.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Rocamora, M.; Muller, G.; Duñach, E.; Franco, D.; Jiménez, A.; Cano, F. H. *Organometallics* **2000**, *19*, 966.



**XII**

d Pd-N(Py) = 2.118(7) Å; d Pd-N(Ox) = 2.102(6) Å; d Pd-C(*trans* a Py) = 2.134(10) Å; d Pd-C(*trans* a Ox) = 2.098(13) Å.



**Figura 16.** Diagrama ORTEP del complejo de Pd C9.

**Tabla 3.** Datos del complejo C9.

Estructura	C9
Ángulo entre el ligando y los planos de coordinación (°)	1.8
Ángulo virtual N2-N3-C7-C10/11 (°)	176.4
Ángulo diedro C(6)-N(2)-N(3)-C(7) (°)	2.3(6)
Ángulo diedro C(6)-N(2)-N(3)-C(10)	-178.3(4)
Pd-N(Py) (Å)	2.085(4)
Pd-N(Hid) (Å)	2.169(3)
Pd-C ( <i>trans</i> a Py) (Å)	2.150(5)
Pd-C ( <i>trans</i> a Hid) (Å)	2.099(5)

**IV. Aplicaciones de los ligandos N,N' sintetizados en catálisis asimétrica.**

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizada por Pd utilizando los ligandos basados en hidrazonas C<sub>2</sub>-simétricas desarrollados por nuestro grupo, en la presente Tesis Doctoral nos propusimos evaluar los nuevos ligandos N,N' basados en piridinohidrazonas en esta reacción (**Apartado IV.1**) y en reacciones de formación de centros estereogénicos cuaternarios mediante la adición enantioselectiva catalizada por Pd(II) de ácidos arilborónicos a dobles enlaces C=C y C=N (**Apartado IV.2**).





## IV.1. Reacción de acoplamiento C-C asimétrica Suzuki-Miyaura.

### IV.1.1. Introducción.

Los compuestos de tipo biarilo representan un motivo estructural clave presente en numerosos compuestos usados como fármacos, agroquímicos, tintes, materiales para dispositivos de reconocimiento molecular... así como en gran cantidad de productos naturales.<sup>41</sup>

Algunos ejemplos de estructuras que presentan actividad biológica son la Vancomicina, Knifelona *M* y Mastigoferona *A* (**Figura 17**). El antibiótico Vancomicina<sup>42,43</sup> es utilizado para el tratamiento de infecciones graves producidas por bacterias Gram-positivas. Recientemente se ha demostrado que la familia de las Knifelonas posee una gran actividad antimalárica<sup>44</sup> y antitumoral.<sup>45</sup> La Mastigoferona *A* actúa como un activador del crecimiento nervioso<sup>46</sup> por lo que se presenta como un potencial fármaco para enfermedades degenerativas tales como el Parkinson o el Alzheimer.

---

<sup>41</sup> Bringmann, G.; Gunther, C.; Schupp, O.; Tesler, S. "In Progress in the Chemistry of Organic Natural Products" Springer-Verlag: New York, **2001**.

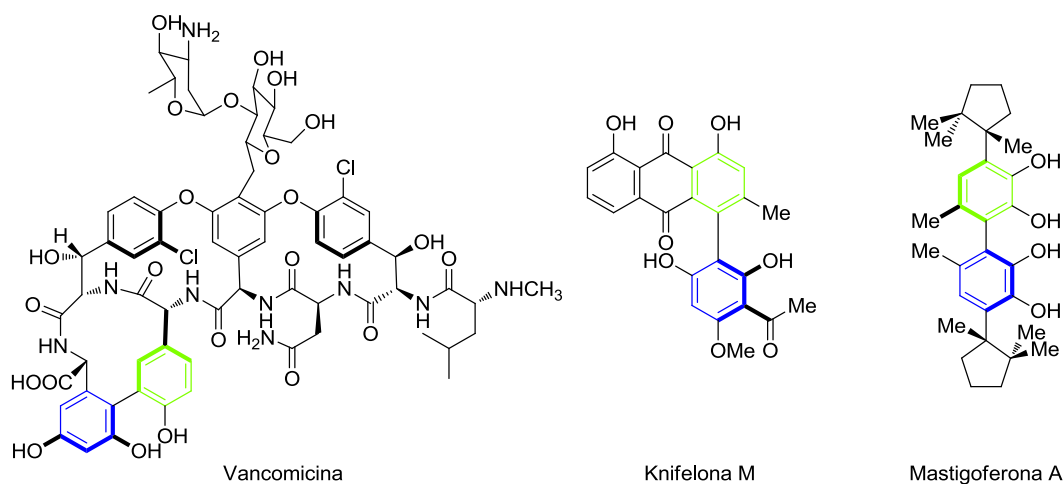
<sup>42</sup> a) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172. b) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.

<sup>43</sup> Hubbar, B. K.; Walsh, C. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 730.

<sup>44</sup> a) Bringmann, G.; Menche, D.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M.; Kaminsky, R. *Planta Med.* **1999**, *65*, 757. b) Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E. M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595.

<sup>45</sup> Kuroda, M.; Mimaki, Y.; Sakagami, H.; Sashida, Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 894.

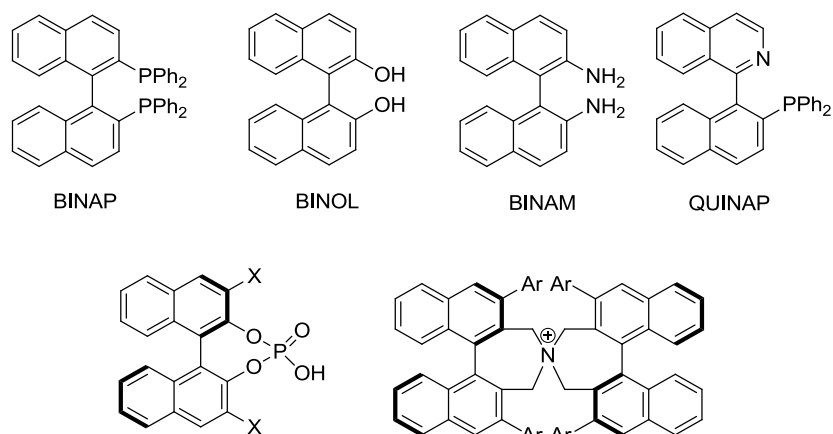
<sup>46</sup> Fukuyama, Y.; Asakawa, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2737.



**Figura 17.** Estructuras de distintos fármacos que contienen fragmentos de biarilo.

Además, existen numerosos ejemplos de compuestos quirales con estructura de tipo biarilo que son excelentes organocatalizadores o ligandos muy empleados en catálisis asimétrica (**Figura 18**). Entre estos ligandos se pueden destacar los derivados de binaftilo de simetría  $C_2$ ,<sup>47</sup> como son el BINAP, MOP, BINOL o BINAM, ligandos privilegiados que han sido muy empleados en catálisis asimétrica mediada por complejos de metales de transición.

<sup>47</sup> Artículos de revisión: a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 269. b) Brunel, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857. c) Unni, A.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1336. d) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3809.



**Figura 18.** Ligandos y organocatalizadores derivados de binaftilo.

La mayoría de compuestos con quiralidad axial comercialmente disponibles han sido obtenidos en su forma enantiopura usando métodos clásicos de resolución cromatográfica empleando fases estacionarias quirales (HPLC quiral), o bien mediante cristalización de derivados diastereoméricos. Sin embargo, su síntesis práctica mediante reacción asimétrica de acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición aparece como una alternativa muy atractiva y deseable.

Desde los estudios pioneros de Heck<sup>48</sup> se han desarrollado una gran variedad de metodologías de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición para la formación de enlaces C-C, especialmente carbonos  $sp$  y  $sp^2$ , que constituyen hoy día una de las herramientas más usadas en química sintética moderna (**Esquema 13**).<sup>49,50</sup> Las reacciones de acoplamiento cruzado más habituales para generar sistemas biarílicos se pueden clasificar según sea la naturaleza de la especie nucleófila en: reacción de Corriu-

<sup>48</sup> Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

<sup>49</sup> a) Diederich, F.; Stang, P.J. "*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*". Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. b) de Meijere, A.; Diederich, F. "*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*". Vol. 2 Wiley-VCH, Weinheim, **2004** Segunda edición.

<sup>50</sup> Como reconocimiento a la importancia de la formación de enlaces C-C mediante reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado, en el año 2010 Richard F. Heck, Ei-Chi Negishi y Akira Suzuki recibieron el premio Nobel de Química. a) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738. b) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

Kumada si se emplea un magnesiano,<sup>51</sup> reacción de Negishi si se emplea un organozínquico,<sup>52</sup> reacción de Stille si se emplea un organoestánnico,<sup>53</sup> reacción de Hiyama si se emplea un silano<sup>54</sup> y reacción de Suzuki-Miyaura si se emplea un organoborano.<sup>55</sup>

---

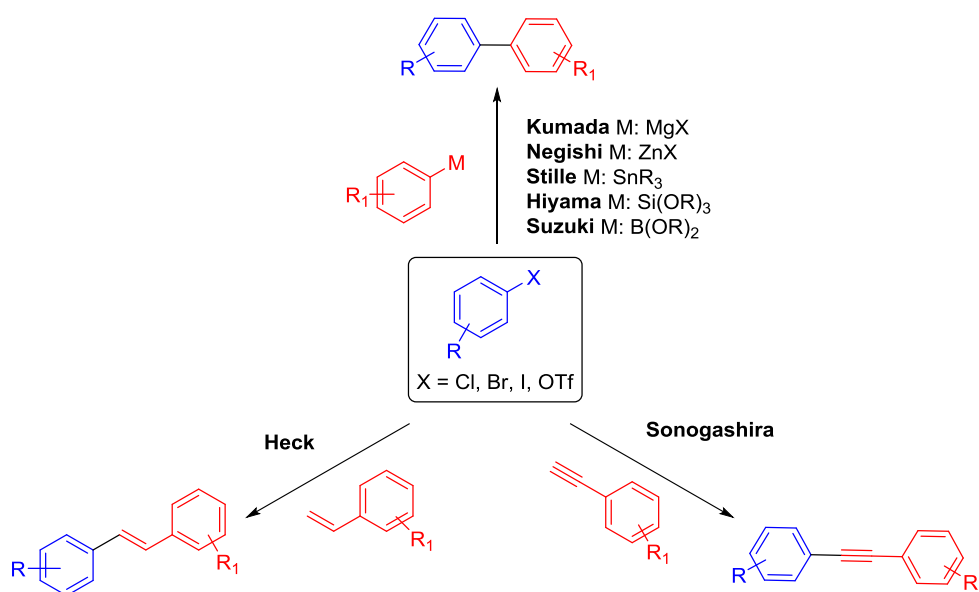
<sup>51</sup> a) Corriu, R. J. P.; Mase, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a. b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. c) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioaka, A.; Kodama, S.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958. d) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669.

<sup>52</sup> a) Negishi, E. I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. b) Negishi, E. I.; Valenti, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5223. c) Negishi, E. I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

<sup>53</sup> a) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423. b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992. c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. d) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1. e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. "The Stille Reaction". Wiley, New York **1998**. f) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 50.

<sup>54</sup> a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793. c) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845. d) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471.

<sup>55</sup> a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866. b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. d) Kotha, S.; Lahiri, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. d) Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes: Volume 3 Suzuki Coupling*, Aldrich Chemical Co., **2003**, 314.



**Esquema 13.** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

Las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd se han establecido durante el último cuarto del siglo XX, como una de las metodologías más simples y eficientes para la formación de enlaces C-C.<sup>49,56</sup> Durante los últimos años se ha producido un aumento exponencial en el número de publicaciones aparecidas en revistas de ámbito internacional relacionadas con estas metodologías, este hecho se debe en gran medida a la tolerancia de estas reacciones a una amplia variedad de grupos funcionales, lo cual permite su empleo en la síntesis de moléculas altamente complejas.<sup>57</sup> En especial la reacción de Suzuki-Miyaura es la que más atención ha recibido alcanzando una creciente notoriedad tanto en la esfera académica como industrial. Una de las claves de su éxito radica en el uso de reactivos organometálicos derivados de boro que presentan ventajas de tipo práctico derivadas de su estabilidad térmica, y su inercia frente al agua y el oxígeno, que conllevan una mayor facilidad de manipulación y además los subproductos derivados son relativamente inocuos. Las limitaciones de su utilización como nucleófilos derivan del elevado carácter electrofílico que presenta el boro y por tanto de la débil nucleofilia

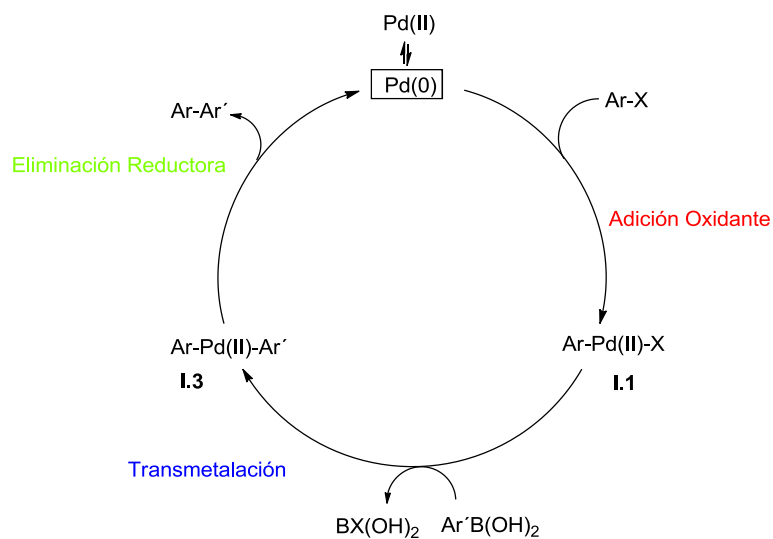
<sup>56</sup> Tsuji, J. "Transition Metal Reagents and Catalysts". Wiley: Chichester, U.K., 2000.

<sup>57</sup> Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. "Classics in Total Synthesis". Wiley-VCH, New York, 1996.

de los grupos orgánicos unidos a éste, sin embargo, esto puede solucionarse mediante el uso de bases aniónicas.<sup>58</sup>

#### IV.1.2. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd.

El ciclo catalítico generalmente aceptado de la reacción de Suzuki-Miyaura se representa en el **Esquema 14**. El ciclo catalítico se inicia con una especie de Pd(0). Conviene señalar que se pueden emplear precatalizadores tanto de Pd(0) como de Pd(II), ya que el Pd(II) es fácilmente reducido *in situ* a Pd(0).



**Esquema 14.** Ciclo catalítico general de la reacción de Suzuki-Miyaura.

El primer paso del ciclo catalítico es una adición oxidante de un haluro o triflato de arilo al Pd(0) dando lugar a la especie  $\text{Ar-Pd(II)-X}$  (I.1). La reactividad de esta etapa

<sup>58</sup> a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 178. b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749; c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, 46, 848. d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, 51, 1043. e) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419; f) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213. g) Onak, T. "Organoborane Chemistry" Academic: New York **1975**. h) Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y. N. *B. Acad. Sci. USSR Ch.* **1978**, 27, 1385.

depende del sustrato y suele decrecer en orden  $I > OTf > Br > Cl$ .<sup>59</sup> Esta etapa está considerada como la etapa limitante por muchos autores y se han desarrollado numerosos ligandos para favorecerla. Se ha observado experimentalmente que ligandos ricos en electrones y estéricamente voluminosos que favorecen la mono coordinación, aumentan la velocidad de esta etapa siendo activos para los sustratos menos reactivos como los cloruros de arilo. Además Maseras y col. confirmaron mediante cálculos DFT que la adición oxidante era termodinámica y cinéticamente más favorable en sistemas de monofosfina que en sistemas difosfina.<sup>60</sup>

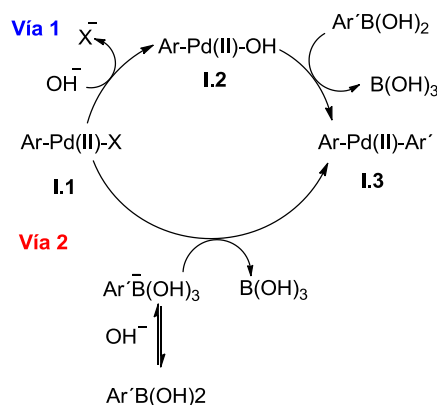
La siguiente etapa es la transmetalación. Esta etapa es la menos conocida del ciclo y parece depender de factores como la naturaleza del ligando y de la base, las condiciones de reacción, *etc.* En esta etapa el sustituyente arilo del ácido borónico se transfiere al átomo de Pd(II) originando **I3**; esto no ocurre espontáneamente debido a la baja nucleofilia que presenta el grupo arilo unido al B, sin embargo se ha observado que en arilos ricos en electrones se favorece esta transferencia.<sup>55</sup> Se han propuesto dos posibles vías para esta etapa (*Esquema 15*) y en ambas es necesaria la presencia de una base. Una base muy utilizada en la reacción de Suzuki-Miyaura es el  $Na_2CO_3$ , sin embargo con sustratos estéricamente impedidos suele ser poco efectiva y es común el uso de bases como el  $Ba(OH)_2$  o el  $K_3PO_4$ . Otras bases muy usadas incluyen  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $TiOH$ ,  $NaOH$  o alcóxidos. Sales de flúor como el  $CsF$  o el  $Bu_4NF$  se suelen usar con sustratos sensibles a las bases anteriormente mencionadas.<sup>61</sup> Para simplificar en el *Esquema 15*; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se usa  $OH^-$  como base genérica.

---

<sup>59</sup> Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749.

<sup>60</sup> Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.

<sup>61</sup> Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 419.



**Esquema 15.** Posibles vías de transmetalación

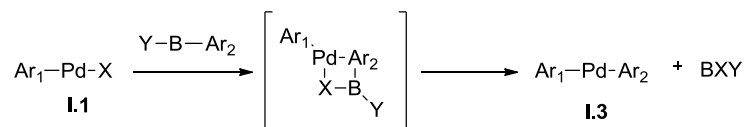
En la **Vía 1**, se sustituye el grupo X del intermedio **I.1** por una base  $\text{OH}^-$ , dando lugar al intermedio **I.2** y es esta especie la que ahora transmetalala con el ácido borónico. Esta vía está favorecida por la gran oxofilia que presenta el átomo de B, además se ha observado que en ausencia de base hay transferencia de arilo de un compuesto organoborado a un complejo de  $\text{Pd-OH}^-$ . La segunda hipótesis es que la base se une mediante el O al átomo de B del ácido borónico que pasa a tener carga negativa y que presenta más tendencia a ceder el grupo arilo. Esta segunda vía está favorecida frente a la primera según los estudios computacionales de Maseras y evidencias experimentales.<sup>62</sup> Sin embargo, es posible que el que la reacción transcurra por una u otra vía dependa de las condiciones experimentales. Amatore y Jutand también demostraron el papel esencial que juega la base en esta reacción.<sup>63</sup> En experimentos llevados a cabo con bases hidroxílicas ( $\text{OH}^-$ ) describen que la velocidad de la reacción aumenta al aumentar la concentración de la base ya que se genera el intermedio  $\text{LPd-OH}$  que es más reactivo para la transmetalación pero llega un punto en el que el aumento de la concentración de  $\text{OH}^-$

<sup>62</sup> a) Braga, A.A.C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Maseras, F. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459. b) Sicre, C.; Braga, A.A.C.; Maseras, F.; Cid, M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7437. c) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.

<sup>63</sup> a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492. b) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1371. c) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082.



ralentiza la reacción ya que empieza a formarse la especie  $\text{ArB(OH)}_4$  que es poco reactiva. Estos autores observaron un comportamiento similar cuando se usan aniones fluoruro como base. En cualquiera de las dos vías posibles, la transmetalación tiene lugar mediante la formación de un intermedio de cuatro centros (**Esquema 16**) en el que el Ar pasa de la especie de B a la de Pd que es más electronegativa.<sup>64</sup>



**Esquema 16.** Intermedio de cuatro centros en la transmetalación.

En la etapa de eliminación reductora se forma el nuevo enlace C-C y se regenera la especie de Pd(0). Es necesario que los dos arilos se encuentren en disposición *cis* por lo que en ligandos monodentados es necesario primero una isomerización del estado *trans* al estado *cis*. La eliminación reductora está favorecida cuando el centro metálico es rico en electrones y los ligandos a los que está unido son voluminosos por lo que el diseño de nuevos catalizadores se ha basado en ligandos tipo fosfina o carbenos N-heterocíclicos (CNH) voluminosos. La reactividad también se ve influida por los grupos Ar (o alquilo) que van a formar el nuevo enlace, disminuyendo la velocidad en orden  $\text{Ar/Ar} > \text{Ar/alquilo} > \text{alquilo/alquilo}$ .<sup>65</sup> La presencia de una base también favorece esta etapa del ciclo ya que se coordina con el intermedio **I.3** produciendo un intermedio aniónico susceptible de liberar el producto de acoplamiento Ar-Ar'.

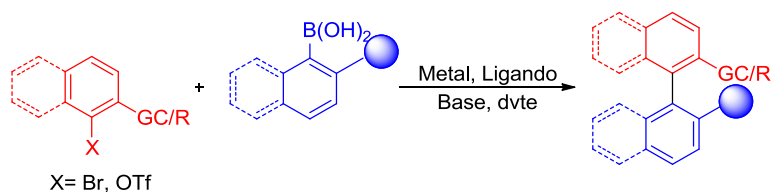
#### IV.1.3. Antecedentes de la reacción de Suzuki-Miyaura asimétrica.

En 1988 Hayashi e Ito desarrollaron el primer sistema de acoplamiento cruzado para originar moléculas biarílicas Ar-Ar' con ejes quirales configuracionalmente estables. Este primer acoplamiento enantioselectivo estaba basado en una reacción de Kumada

<sup>64</sup> Corbet, J.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.

<sup>65</sup> Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773.

catalizada por un complejo de Ni estabilizado por un ligando monofosfina derivado del ferroceno.<sup>66</sup> Resulta sorprendente que el desarrollo de una versión similar de la reacción de Suzuki-Miyaura (*Esquema 17*) no se produjera hasta 12 años después cuando los grupos de Cammidge y Buchwald independientemente publicaran la primera versión enantioselectiva de la misma catalizada por Pd y empleando ligandos heterobidentados P/X (X = N, O).<sup>67</sup> Estos primeros resultados eran muy limitados en cuanto a la eficiencia de la reacción en sí y a la extensión de los sistemas, pero sirven para despertar el interés de la comunidad científica por este campo.



**Esquema 17.** Esquema general de la reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva.

Debido a la dificultad inherente a la reacción de acoplamiento cruzado de dos reactivos tan voluminosos, tras los resultados iniciales de Cammidge y Buchwald, el diseño de nuevos ligandos que facilitarían dicho acoplamiento se convirtió en el punto de partida de numerosas investigaciones. Estos ligandos debían cumplir *a priori* ciertas características: presentar propiedades electrónicas adecuadas a la catálisis con Pd y además ser lo suficientemente voluminosos para favorecer la etapa de eliminación reductora. Siguiendo estos requerimientos, gran cantidad de ligandos se han sintetizado y empleado desde entonces (*Figuras 19* y *20*), fundamentalmente ligandos fosforados [bidentados (P,P), monodentados (P) y heterobidentados (P,N) o (P,O)].

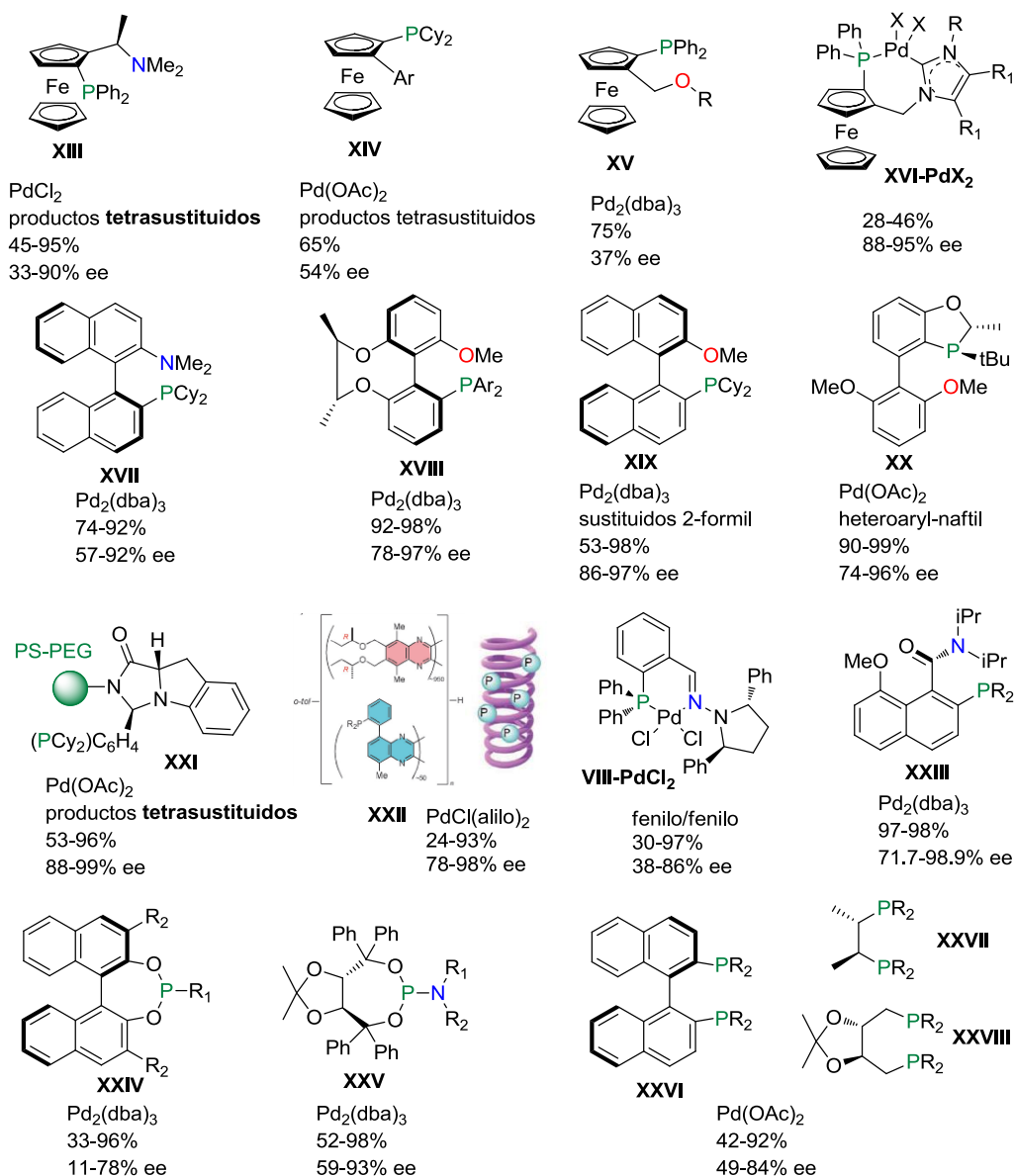
Inspirados por el ligando **XIII** (P,N), empleado en la primera versión enantioselectiva de Cammidge y col., algunos de los ligandos desarrollados se han basado en la estructura del ferroceno. Más tarde Espinet y col. descubrieron que con este mismo

<sup>66</sup> Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153.

<sup>67</sup> a) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723. b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.

ligando y purificando previamente los ácidos borónicos mediante cromatografía aumentaban considerablemente los rendimientos y enantioselectividades. Otras variantes menos satisfactorias implicaron el cambio del grupo amino en **XIII** por un arilo en **XIV** y un éter en **XV**. Por otro lado, una combinación P/CNH en el ligando **XVI** permitió obtener complejos de Pd catiónicos y neutros, estables al aire, que incluso en bajas cargas catalíticas proporcionaron rendimientos altos, aunque las enantioselectividades alcanzadas fueron moderada (28-46% ee).

Otro grupo importante de catalizadores son los desarrollados por Buchwald y col. basados en ligandos P,N contenidos en estructuras de biarilo. Así, en el año 2000, el ligando inicial **XVII** indujo altas enantioselectividades (78-97% ee) para una razonable variedad de sustratos con un fosfonato como grupo coordinante (GC) y en 2010 la metodología fue extendida a sustratos conteniendo amidas e incluso un ejemplo derivado de piridina.



**Figura 19.** Ligandos fosforados quirales utilizados en la reacción de Suzuki-Miyaura.<sup>68</sup>

<sup>68</sup> **XIII** a) Ref.: 64a. b) Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346.

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

**XV.** Bayda, S.; Cassen, A.; Daran, J.-C.; Audin, C.; Poli, R.; Manoury, E.; Deydier, E. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *772*, 258.

**XVI** a) Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29*, 1879. b) Loxq, P.; Debono, N.; Gülcemal, S.; Manoury, E.; Daran, J.-C. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 338.

Los ligandos tipo MOP **XVIII** y **XIX** proporcionaron buenos resultados, incluso para sustratos 2-formil sustituidos. Recientemente, Tang y col. han desarrollado ligandos de este tipo conteniendo un átomo de P quiral que le confiere a los sistemas propiedades estéricas y electrónicas altamente modulables. Los mejores resultados los proporcionó el ligando **XX**, con el que se alcanzaron excesos enantioméricos de hasta el 96% para bromuros de naftilo sustituidos con amidas o fosfatos (como GC en la posición 2). Recientemente esta metodología se ha aplicado a la síntesis total de productos naturales que contienen ejes quirales como las Korupensaminas A y B y la Michellamina B.<sup>69</sup>

En 2009, el grupo de Uozomi desarrolló un ligando derivado de imidazol **XXI** que al ser soportado en una resina de poliestireno (PS-PEG) y en combinación con Pd(OAc)<sub>2</sub> originó catalizadores reciclables que indujeron altas enantioselectividades en medio acuoso, incluso para productos tetrasustituidos. Otros sistemas interesantes se basan en macromoléculas tipo poliquinoxalina como el ligando **XXII** (PQXphos).

---

**XVII** a) Ref.: 64b. b) Shen, S.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.

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

**XIX** Zhou, Z.; Wang, S.; Li, J.; Miao, T.; Wu, W.; Li, Q.; He, Y.; Zhuang, Y.; Li, L.; Pang, J.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5508.

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

**XXI** Uozomi, Y.; Matsura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.

**XXII** Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844.

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

**XXIII** Sun, L.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9072.

**XXIV** a) Kamei, T.; Sato, A. H.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2638. b) Jumde, V. R.; Luliao, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 2151.

**XXV** Bronger, R. P. J.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1094.

**XXVI, XXVII, XXVIII** a) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 659. b) Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082.

c) Sawai, K.; Tatum, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6917.

<sup>69</sup> Xu, G.; Fu, W.; Liu, G.; Senanayake, C. H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570.

El ligando **XXIII** derivado de amidofosfano combinado con Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> resultó ser un espectacular catalizador alcanzando excesos enantioméricos de hasta el 99% tras recristalización de los productos.

Los fosforamiditos derivados de BINOL **XXIV** y TADDOL **XXV** también se describieron como una alternativa viable en la reacción de Suzuki-Miyaura.

Finalmente, ligandos difosfina como **XXVI**, **XXVII** y **XXVIII** han resultado también ser activos y selectivos en esta reacción con diferentes fuentes de Pd e incluso con nanopartículas de este metal.

Como alternativa a los ligandos fosforados, se han descrito varios sistemas basados en ligandos nitrogenados, dienos y carbenos N-Heterocíclicos (*Figura 20*). Como vimos en los antecedentes (*Esquema 3, Aparado I.2.2*), la bishidrazona del glicoxal **VII** proporciona el ambiente quiral y la densidad electrónica adecuada para obtener buenos rendimientos y excesos enantioméricos. La alta eficiencia del sistema **VII**-PdCl<sub>2</sub> se asocia a determinadas características del ligando **VII**: a) simetría C<sub>2</sub> del fragmento pirrolidina que minimiza la pérdida del ambiente quiral por rotaciones de los enlaces N-N; b) flexibilidad limitada del sistema conjugado C=N-N, que provee el ambiente quiral adecuado para paladaciclos plano-cuadrados de cinco miembros; c) un considerable hacinamiento estérico para la estabilización de las especies de Pd(0); d) densidad electrónica relativamente alta del sistema (conjugación *n*→*π*) y e) posible comportamiento hemilábil que puede ser esencial para la etapa de transmetalación, tal como indican algunos estudios mecanísticos de Houk y col.<sup>70</sup>

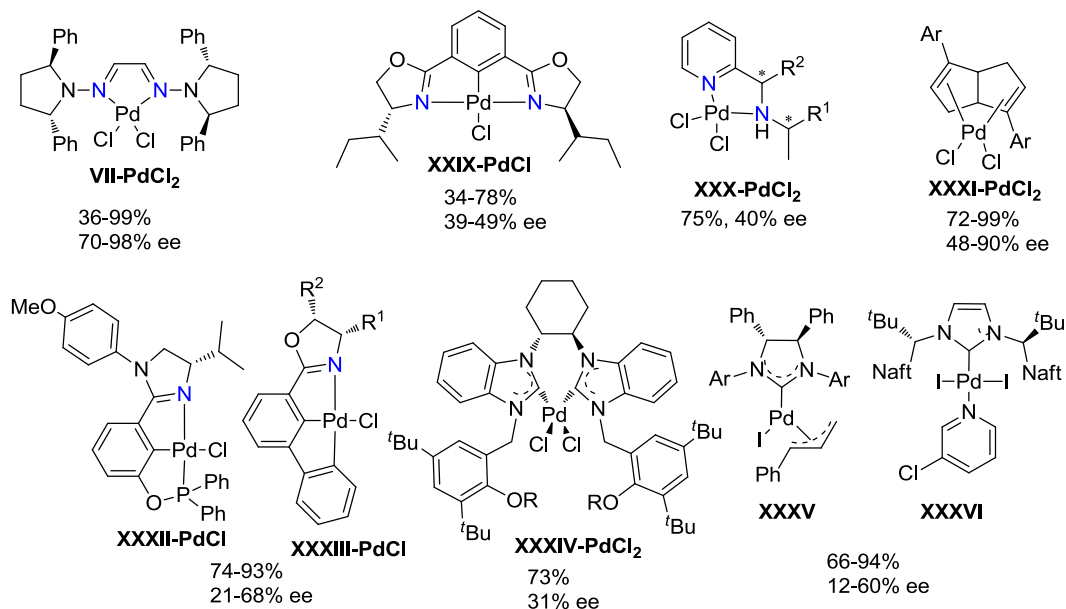
Otros complejos de Pd conteniendo ligandos dinitrogenados como el **XXIX** (derivado de oxazolina) y el **XXX** (derivado de aminopiridina) fueron también activos en la reacción de Suzuki, pero con enantioselectividades moderadas.

Los ligandos tipo dieno **XXXI** han sido ampliamente utilizados en química de Ir y Rh, sin embargo el único ejemplo descrito en reacciones de Suzuki catalizadas por Pd fue desarrollado por Lin y col. que consiguieron enantioselectividades moderadas para sistemas tri y tetrasustituídos.

---

<sup>70</sup> Denmark, S. E.; Chang, W.-T. T.; Houk, K. N.; Liu, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313.

Varios ligandos tipo pincer **XXXII**, **XXXIII** y carbenos N-heterocíclicos **XXXIV**, **XXXV** y **XXXVI** también se han empleado en la reacción de Suzuki-Miyaura con resultados moderados.



**Figura 20.** Ligandos no fosforados quirales utilizados en la reacción de Suzuki-Miyaura enantioselectiva.<sup>71</sup>

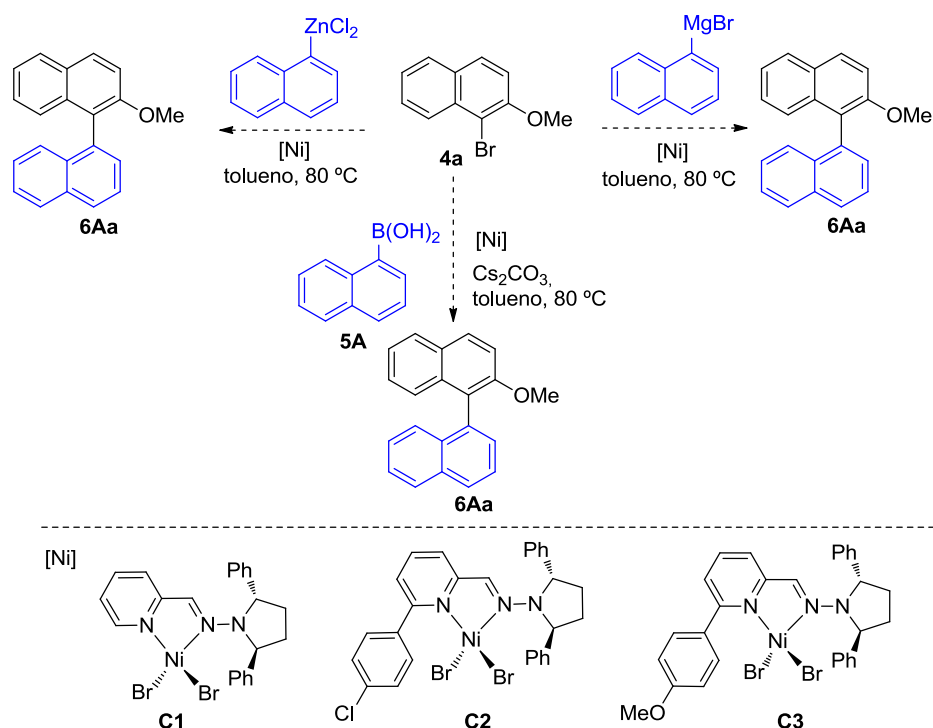
<sup>71</sup> **VII** Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.  
**XXIX** Bhosale, S.; Vyavahare, V. P.; Prasad, U. V.; Palle, V. P.; Bhuniya, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *52*, 3397.  
**XXX** Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J. G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J. P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074.  
**XXXI** Zhang, S.-S.; Wang, Z.-Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546.  
**XXII**, **XXXIII** a) Zhang, B.; Wang, W.; Shao, D.; Hao, X.; Gong, J.; Song, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 2579. b) Wang, T.; Hao, X.; Huang, J.; Wang, K.; Gong, J.; Song, M. *Organometallics* **2014**, *33*, 194.  
**XXXIV** a) Shi, G.; Tang, J.; Zhang, D.; Wang, Q.; Chen, Z.; Weng, L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 223. b) Li, Y.; Tang, J.; Gu, J.; Wang, Q.; Sun, P.; Zhang, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 876.  
**XXXV**, **XXXVI** a) Wu, L.; Salvador, A.; Ou, A.; Shi, M. W.; Skelton, B. W.; Dorta, R. *Synlett* **2013**, *24*, 1215. b) Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoy, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2.

#### IV.1.4. Resultados y discusión.

##### IV.1.4.1. Estudio preliminar del sistema catalítico.

Los complejos de Ni derivados de piridinohidrazona **C1-C3** se evaluaron en reacciones de acoplamiento C-C entre 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**4a**) y los correspondientes reactivos organometálicos [organocincato (tipo Negishi), magnesiano (tipo Kumada) y el ácido 1-naftilborónico (**5A**) (tipo Suzuki-Miyaura)] para la síntesis de 2-metoxi-1,1-binaftilo (**6Aa**) (*Esquema 18*). En ninguna de las tres reacciones modelo se obtuvieron resultados satisfactorios. En el caso de las reacciones de Negishi y Kumada, se observaron mezclas complejas del producto deseado **6Aa** y de productos resultantes de reacciones no deseadas como la descomposición del reactivo organometálico y el homocoupling del 1-bromo-2-metoxinaftaleno. Por otro lado, como era de esperar por la falta de precedentes, la reacción de Suzuki-Miyaura no es promovida por este tipo de catalizadores de Ni, observándose los productos de partida prácticamente inalterados.

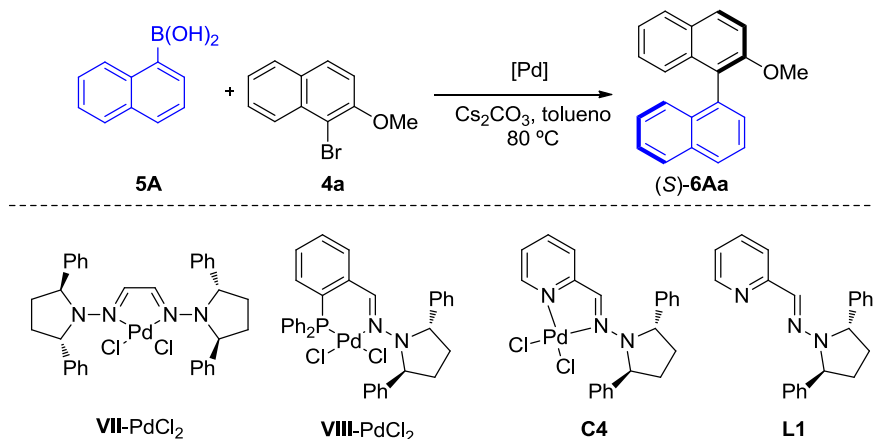




**Esquema 18.** Evaluación de los complejos de Ni en reacciones de Negishi, Kumada y Suzuki.

Una vez establecido que los complejos de Ni-Br<sub>2</sub> (**C1-C3**) no son adecuados para las reacciones de acoplamiento C-C representadas en el **Esquema 18**, decidimos centrarnos en el estudio de la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd (**Esquema 19**). Una comparativa de los resultados obtenidos con el complejo de PdCl<sub>2</sub>(N,N') **C4** y los de referencia empleando complejos análogos derivados de la bishidrazona del glioxal **VII** y la fosfinohidrazona **VIII** en las mismas condiciones de reacción previamente ensayadas para dichos sistemas (5% de catalizador, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y tolueno seco como disolvente) se muestra en la **Tabla 4**. Se observa que el complejo **C4** es menos reactivo que sus sistemas análogos ya que el tiempo de reacción es mucho más prolongado (4 días). Sin embargo, el exceso enantiomérico alcanzado es mayor que para los complejos **VII-PdCl<sub>2</sub>** y **VIII-PdCl<sub>2</sub>** (entradas 1, 2 y 3). Este resultado indica que los ligandos piridinohidrazona pueden ser competentes en esta reacción. Como indicamos en

el mecanismo general de la reacción de Suzuki-Miyaura (*Apartado IV.1.2.*), el ciclo catalítico se inicia a partir de una especie de Pd(0). Por tanto, con la esperanza de aumentar la reactividad del sistema, se ensayaron distintos precursores de Pd(0) como son el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y el Pd(dba)<sub>2</sub> en combinación con el ligando **L1**. Sin embargo, los complejos generados in situ a partir de dichas combinaciones de Pd y **L1** no mostraron actividad catalítica, posiblemente por la incapacidad de **L1** para desplazar la dibencilidenacetona (dba) de la fuente de Pd(0) usada (entradas 4 y 5).



**Esquema 19.** Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por complejos de Pd y ligandos tipo hidrazona.

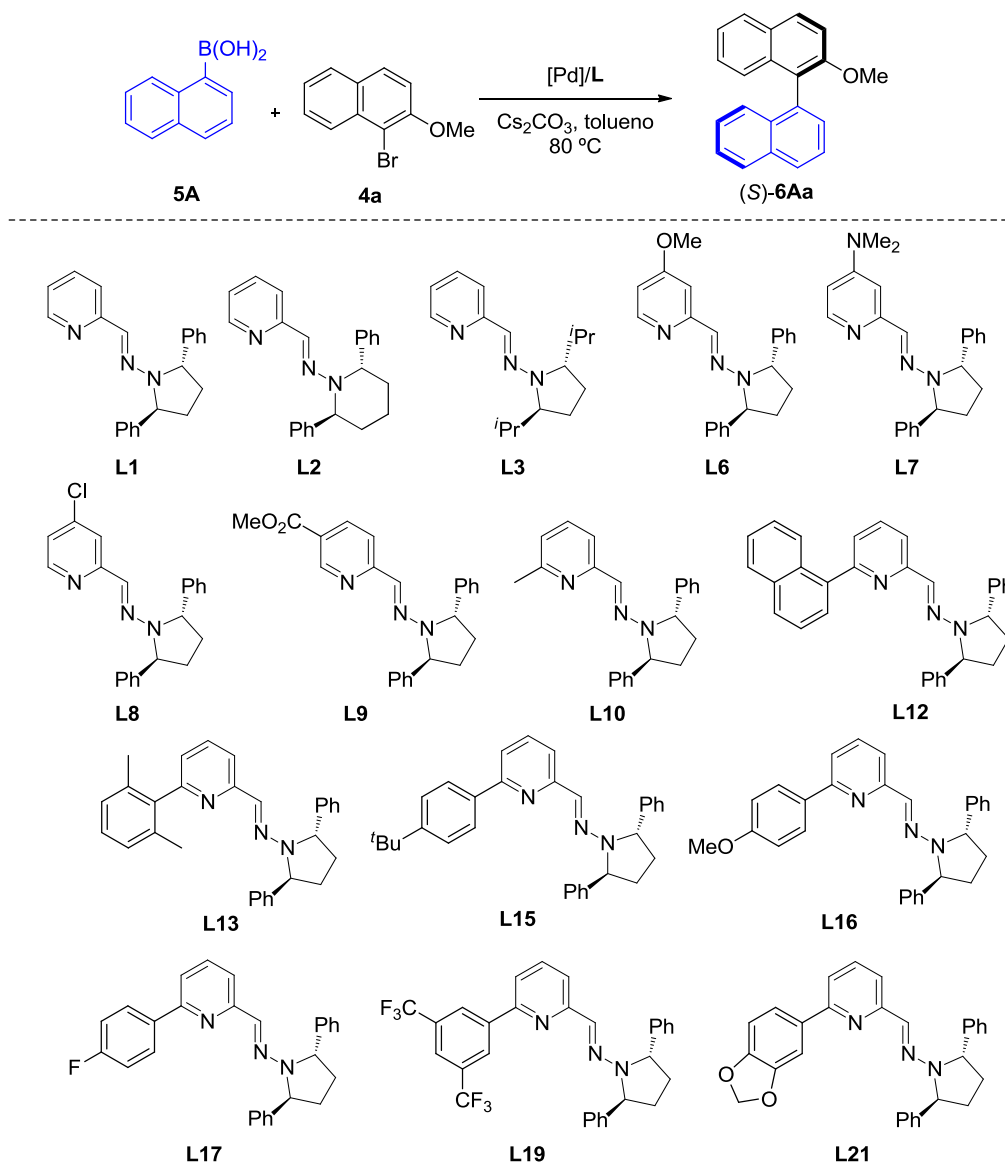
**Tabla 4.** Reacción de Suzuki-Miyaura entre **4a** y **5A** catalizada por complejos de Pd.<sup>a</sup>

Entrada	Precatalizador	Tiempo	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>VII-PdCl<sub>2</sub></b>	15 h	99	75
2	<b>VIII-PdCl<sub>2</sub></b>	4 h	99	50
3	<b>C4</b>	4 d	70	79
4	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / <b>L1</b>	4 d	<5	-
5	Pd(dba) <sub>2</sub> / <b>L1</b>	4 d	<5	-

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **4a** (0.2 mmol), **5A** (0.3 mmol), Catalizador (5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4 mmol) en tolueno (1 mL) a 80 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

**IV.1.4.2. Optimización de la reacción: Estructura del ligando y la fuente de Pd.**

A continuación se decidió analizar la influencia de la estructura del ligando piridinohidrazona quiral en la reacción de Suzuki-Miyaura entre el 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**4a**) y el ácido 1-naftilborónico (**5A**) (*Esquema 20*). Debido a la gran cantidad de ligandos sintetizados, se decidió evaluar directamente los correspondientes complejos de Pd generados *in situ* a partir de un conjunto representativo de ligandos piridinohidrazona bidentados (**L1-L3**, **L6-L10**, **L12**, **L13**, **L15-L17**, **L19** y **L21**) y  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ . Los resultados obtenidos se recogen en la *Tabla 5*.



**Esquema 20.** Evaluación de ligandos piridinohidrazona en la reacción de Suzuki modelo.

Las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C empleando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y tolueno como disolvente y fueron analizadas tras 4 días. Los precatalizadores **L1-L3**-PdCl<sub>2</sub> proporcionaron el producto deseado (*S*)-2-metoxi-1,1'-binaftilo [(*S*)-**6Aa**] con conversiones moderadas (50-65%) y enantioselectividades de bajas a moderadas (26-70% ee) (entrada 1-3). El análisis de estos resultados indica que el ligando derivado de

pirrolidina **L1** genera un mejor ambiente quiral que el derivado de **L2**, como se ha observado en otras aplicaciones<sup>72</sup> y esto se asocia normalmente a la mayor flexibilidad conformacional del anillo de piperidina, que provoca además que haya una menor conjugación  $n \rightarrow \pi$  desde el fragmento amínico hacia el carbono azometínico. Por otro lado, el ligando **L3** derivado de 2,5-diisopropilpirrolidina proporciona los peores resultados de esta serie tanto de reactividad como de selectividad, obteniéndose el producto con un 50% de conversión y sólo un 26% de exceso enantiomérico. Seguidamente, se estudió la influencia de sustituyentes en el anillo de piridina. La presencia de grupos electrodonadores [4-MeO, **L6** y 4-NMe<sub>2</sub>, **L7**] y electroattractores [4-Cl, **L8** y 5-CO<sub>2</sub>Me, **L9**] provoca una disminución de la actividad catalítica (entradas 4-7), proporcionando (*S*)-**6Aa** con conversiones más bajas (35-55%) y enantioselectividades similares (64-68% ee) (entradas 4-7). El efecto de las propiedades estéricas del ligando introduciendo distintos sustituyentes en la posición C-6 del anillo de piridina (**L10-L21**) también fue investigado. El ligando **L10** (R = Me) proporcionó un nivel de conversión similar a **L1** aunque una enantioselectividad algo menor (60% ee, entrada 8). La introducción de grupos arilos en C(6) de los ligandos **L12-L21** tuvo consecuencias dispares en el comportamiento del sistema catalítico, obteniéndose el producto deseado con conversiones de moderadas a buenas (50-85%, entradas 9, 11, 13-15) e incluso excelentes (>95%, entradas 10 y 12), aunque con enantioselectividades bajas en todos los casos. Destacaremos que con el ligando **L19** se obtiene el enantiómero contrario que con el resto de la serie (entrada 14).

---

<sup>72</sup> a) Lassaletta, J. M.; Alcarazo, M.; Fernández, R. *Chem. Commun.* **2004**, 298. b) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798. c) Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

**Tabla 5.** Optimización del ligando.<sup>a</sup>

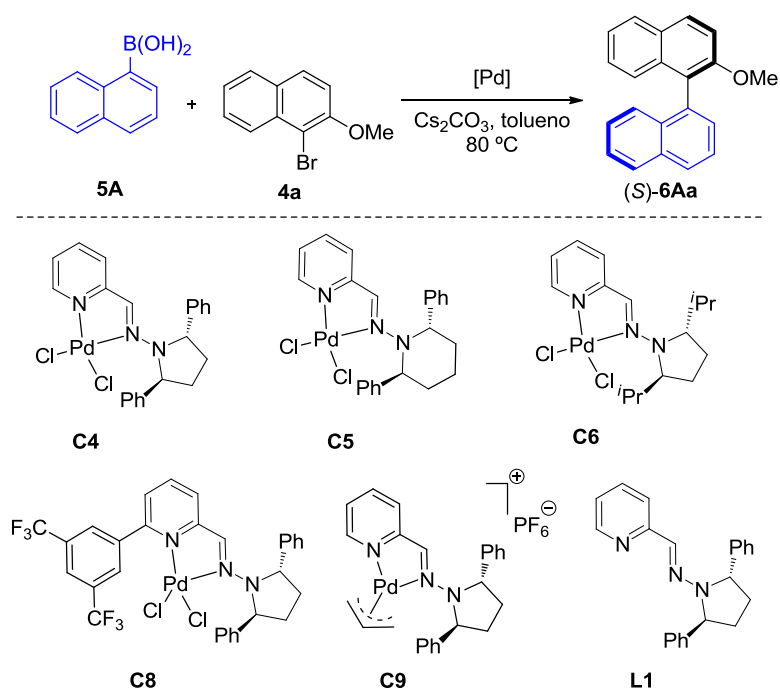
Entrada	Precatalizador <sup>b</sup>	Conv (%) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	<b>L1/[Pd]</b>	<b>65</b>	<b>70</b>
2	L2/[Pd]	60	56
3	L3/[Pd]	50	26
4	L6/[Pd]	36	68
5	L7/[Pd]	35	64
6	L8/[Pd]	55	68
7	L9/[Pd]	50	68
8	L10/[Pd]	60	60
9	L12/[Pd]	80	12
10	L13/[Pd]	>95	16
11	L15/[Pd]	65	22
12	L16/[Pd]	>95	36
13	L17/[Pd]	62	36
14	L19/[Pd]	85	-30
15	L21/[Pd]	82	12

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **4a** (0.2 mmol), **5A** (0.3 mmol), [Pd] (5 mol%), **L** (7.5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4 mmol) en tolueno (1 mL) a 80 °C durante 4 días <sup>b</sup>[Pd] = PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>. <sup>c</sup>Medido por <sup>1</sup>H-NMR. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

Además, se analizó la influencia de la fuente de Pd(II) en la reacción modelo (*Esquema 21*). En primer lugar, se comprobó que los complejos preformados **C4-C6** y **C8** proporcionan los mismos niveles de enantioselectividad y conversiones similares (*Tabla 6*, entradas 1-4) a las obtenidas con los precatalizadores generados *in situ*.

Por otro lado, el complejo catiónico **C9** proporcionó una mejora importante de la enantioselectividad con respecto al complejo neutro homólogo **C4** (*Tabla 6*, entrada 5 vs

1); resultado que podría estar relacionado con la supresión de un posible efecto haluro.<sup>73</sup> Siguiendo esta hipótesis, se probaron otras fuentes de Pd(II) conteniendo aniones menos coordinantes que el cloruro como el Pd(OAc)<sub>2</sub> (entrada 6) y el Pd(TFA)<sub>2</sub> (entrada 7) que en combinación con **L1** efectivamente resultaron ser más selectivas, dando lugar al producto (*S*)-**6Aa** con excesos enantioméricos buenos (86-90% ee), aunque con conversiones moderadas (54-60%) en tiempos de reacción todavía prolongados (96 h).



**Esquema 21.** Evaluación de distintas fuentes de Pd en la reacción modelo.

<sup>73</sup> Fairlamb, I. J. S.; Taylor, R. J. K.; Serrano, J. L.; Sánchez, G. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1695.

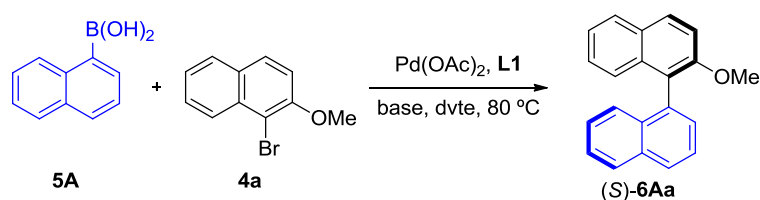
**Tabla 6.** Evaluación de distintas fuentes de Pd en la reacción modelo.<sup>a</sup>

Entrada	[Pd]	Tiempo	Conv (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>C4</b>	4 d	70	68
2	<b>C5</b>	4 d	67	56
3	<b>C6</b>	4 d	60	68
4	<b>C8</b>	4 d	90	-30
5	<b>C9</b>	96 h	40	86
<b>6</b>	<b>Pd(OAc)<sub>2</sub>/L1</b>	<b>96 h</b>	<b>54</b>	<b>90</b>
7	Pd(TFA) <sub>2</sub> /L1	96 h	60	86

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **4a** (0.2 mmol), **5A** (0.3 mmol), Pd (5 mol%), **L1** (7.5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4 mmol) en tolueno (1 mL) a 80 °C. <sup>b</sup>Determinado por <sup>1</sup>H-NMR. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

#### IV.1.4.3. Optimización de la reacción: Base y disolvente.

En la siguiente etapa de la investigación, se llevó a cabo un estudio de diferentes disolventes y bases (*Esquema 22, Tabla 7*).

**Esquema 22.** Optimización de las condiciones de reacción.

El estudio de disolventes alternativos refleja que ninguno de los medios de reacción ensayados mejora los resultados obtenidos con tolueno (entradas 1-5). Destacaremos que la reacción pudo llevarse a cabo en agua pura (entrada 5); así como que la presencia de cantidades moderadas de ésta conlleva una mejora significativa de la reactividad del sistema, presumiblemente debido a la mayor solubilidad del Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en este medio (ver como ejemplo la entrada 6, 90% de conversión y 80% ee empleando una mezcla



tolueno/H<sub>2</sub>O, 12/1). Los datos de la influencia de la base en el transcurso de la reacción (entradas 7-10) revelan que en tolueno seco, CsF es una buena alternativa a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, mejorándose la conversión (71% tras 96 h) con un 88% de exceso enantiomérico (entrada 10 vs 1).

**Tabla 7.** Optimización de las condiciones de reacción.<sup>a</sup>

Entrada	Base	Dvte	Tiempo (h)	Conv (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Tolueno	96	54	90
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCE	96	26	86
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxano	96	60	82
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	96	32	84
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	96	42	50
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Tolueno/H <sub>2</sub> O, 12/1	96	90	80
7	<sup>t</sup> BuOK	Tolueno	96	16	82
8	Ba(OH) <sub>2</sub>	Tolueno	96	40	68
9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Tolueno	96	44	80
10	CsF	Tolueno	96	71	88
<b>11</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>Tolueno/H<sub>2</sub>O, 9/1</b>	<b>15</b>	<b>&gt;95 (99)<sup>d</sup></b>	<b>88</b>
12	CsF	Tolueno/H <sub>2</sub> O, 9/1	96	93	86
13	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Tolueno/H <sub>2</sub> O, 9/1	24	>95	70
14	KOH	Tolueno/H <sub>2</sub> O, 9/1	48	32	88

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **4a** (0.2 mmol), **5A** (0.3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%), base (0.4 mmol) en el disolvente indicado en cada caso (1 mL) a 80 °C. <sup>b</sup>Determinado por <sup>1</sup>H-NMR. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>Rendimiento de producto aislado por cromatografía entre paréntesis.

Finalmente, se llevaron a cabo reacciones en mezclas tolueno/H<sub>2</sub>O, siendo 9:1 la proporción óptima (entradas 11-14). En general, este medio de reacción en combinación con diferentes bases hace que la velocidad de la reacción aumente. En particular, empleando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base óptima el tiempo de reacción se acorta a 15 horas, obteniéndose el producto deseado (*S*)-**6Aa** con un rendimiento prácticamente cuantitativo

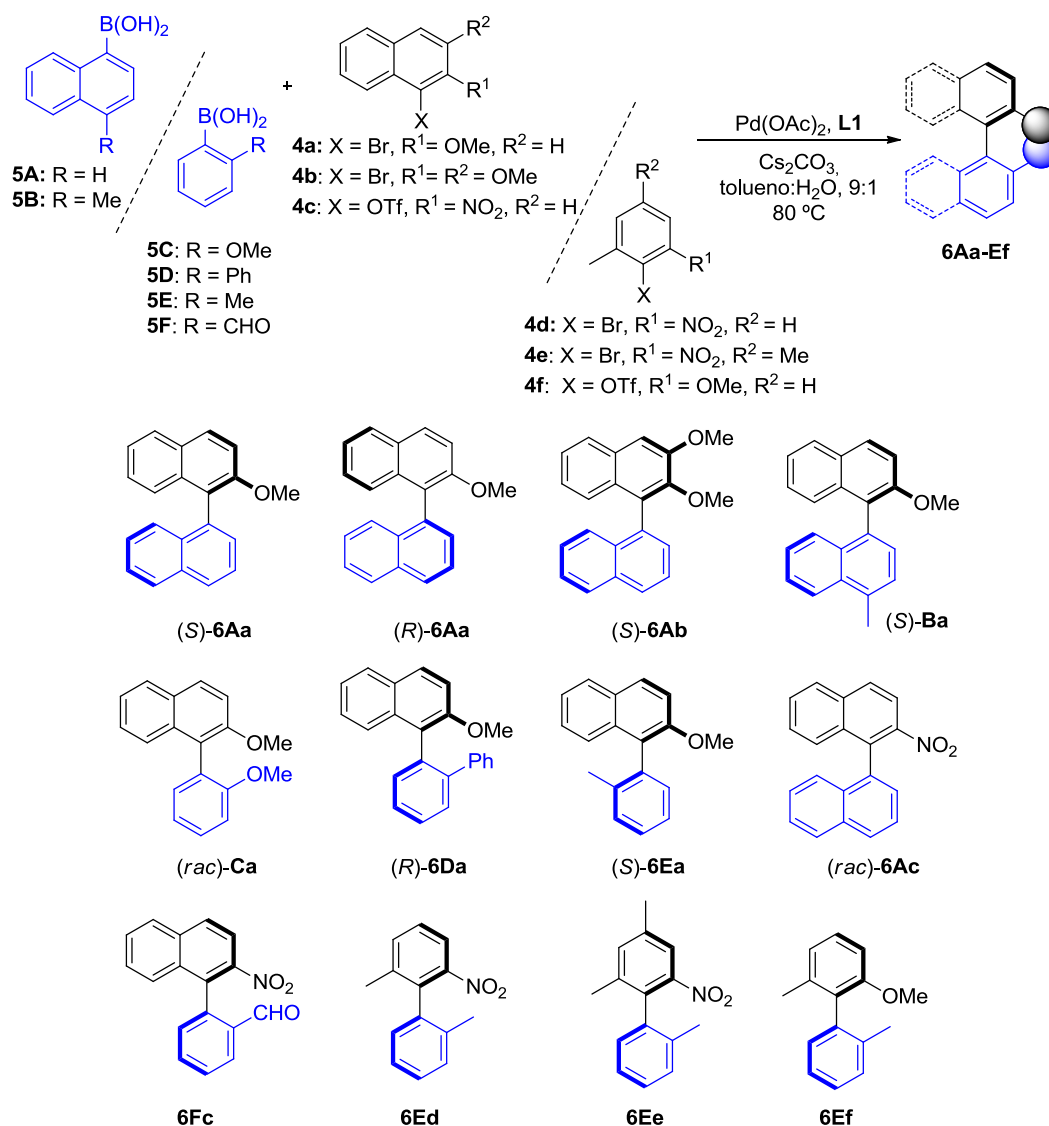
y manteniéndose un 88% ee (entrada 11). Desafortunadamente, la enantioselectividad no puede ser mejorada bajando la temperatura. Otros carbonatos como  $K_2CO_3$  también pueden ser empleados con relativo éxito, a costa de una disminución de la enantioselectividad hasta un 70% ee (entrada 13). Amatore y col. han señalado en estudios mecanísticos recientes que el aumento de la velocidad en reacciones tipo Suzuki empleando carbonatos en presencia de agua se debe a la formación de cantidades variables de iones hidroxilo (OH).<sup>74</sup> Sin embargo, la extrapolación de este razonamiento a nuestro sistema catalítico no es tan evidente; ya que por ejemplo, empleando KOH como base en las mismas condiciones, nuestra reacción modelo vuelve a ralentizarse (*Tabla 7*, entrada 14).

#### IV.1.4.4. Extensión de la reacción a otros sustratos.

Una vez seleccionadas las condiciones óptimas de reacción, se decidió extender el alcance de la metodología con una amplia variedad de bromuros o triflatos de arilo funcionalizados así como distintos ácidos borónicos para la obtención de binaftilos o unidades de naftilo-fenilo (*Esquema 23*) y los resultados obtenidos se recogen en la *Tabla 8*. El enantiómero contrario (*R*)-**6Aa** se puede obtener fácilmente cambiando el ligando **L1** por su enantiómero *ent*-**L1** (entrada 2).

---

<sup>74</sup> Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082.



**Esquema 23.** Acoplamiento Suzuki-Miyaura enantioselectivo entre distintos Br/OTf de arilo y diversos ácidos arilborónicos.<sup>75</sup>

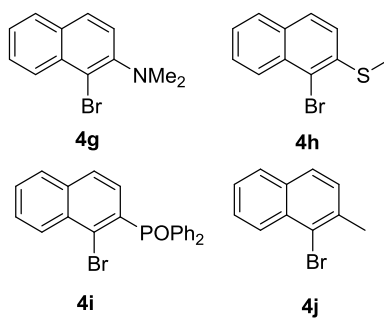
<sup>75</sup> Los productos **6Fc**, **6Ed**, **6Ee** y **6Ef** se han representado con la configuración absoluta (*S*) por convenio. Resulta demasiado tentativo asumir en algunos de estos sistemas un transcurso uniforme de la reacción (ver como los ácidos borónicos **5D** y **5E** originan los correspondientes biarilos (naftilo/fenilo) (*R*)-**6Da** y (*S*)-**6Ea** con configuraciones opuestas.

La incorporación de un segundo grupo OMe en 1-bromo-2,3-dimetoxinaftaleno (**4b**) origina también buenos resultados, obteniéndose el producto (*S*)-**6Ab** con un 99% de rendimiento y un 88% de exceso enantiomérico, aunque en un tiempo de reacción de 48 horas (entrada 3). A continuación se investigó la reacción entre 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**4a**) y varios ácidos naftil/arilborónicos.<sup>76</sup> Empleando el ácido 4-metil-1-naftilborónico (**5B**) se observa que la presencia de un grupo metilo en la posición 4 del anillo de naftaleno provoca una disminución tanto de la reactividad como de la selectividad del sistema, obteniéndose el producto (*S*)-**6Ba** con un 79% de rendimiento y un 40% de exceso enantiomérico (entrada 4). Por otro lado, el empleo de ácidos fenilborónicos conlleva una marcada disminución de la efectividad del sistema; el ácido (2-metoxifenil)borónico (**5C**) origina el producto racémico (*rac*)-**6Ca** con un 10% de rendimiento (entrada 5), mientras que los ácidos 2-bifenilborónico (**5D**) y *o*-tolilborónico (**5E**) proporcionan los compuestos biarílicos (*R*)-**6Da** (37%, entrada 6) y (*S*)-**6Ea** (98%, entrada 7) con enantioselectividades moderadas (40 y 67% ee, respectivamente).

En un intento por ampliar el alcance de la reacción, se evaluaron otros bromuros/triflatos de naftilo conteniendo diversos grupos coordinantes como NO<sub>2</sub> (**4c**), NMe<sub>2</sub> (**4g**), SMe (**4h**) o POPh<sub>2</sub> (**4i**) en reacciones con ácido 2-naftilborónico (**5A**). Desafortunadamente, empleando los bromuros **4g**, **4h** y **4i** (*Figura 21*) no se obtuvieron los productos de acoplamiento correspondientes y sólo el 2-nitronaftaleno-1-trifluorometanosulfonato (**4c**) origina el producto *rac*-**6Ac** con un 65% de rendimiento, aunque en forma racémica (entrada 8). Este conjunto de resultados, junto con la total ausencia de reactividad de 1-bromo-2-metilnaftaleno (**4j**) podrían indicar una implicación esencial del grupo 2-OMe en el presente sistema catalítico.

---

<sup>76</sup> En experimentos llevados a cabo con ácido 2-metoxi-1-naftilborónico y bromuro de naftilo se obtuvieron trazas del producto (*S*)-**6Aa** con un exceso enantiomérico del 28% ee.



**Figura 21.** Bromonaftalenos sustituidos no reactivos en las condiciones de reacción desarrolladas.

Debido a la escasez de métodos para la síntesis enantioselectiva eficiente de biarilos conteniendo el grupo funcional NO<sub>2</sub> y otros sistemas de bifenilo (y no binaftilo), decidimos evaluar las condiciones de reacción optimizadas para la síntesis de naftilofenilo **6Fc**, y sistemas que presentan un mayor reto sintético como **6Ed-Ef**, obteniéndose rendimientos y excesos enantioméricos moderados (entradas 9-12).

**Tabla 8.** Acoplamiento Suzuki-Miyaura enantioselectivo entre distintos Br/OTf de arilo y diversos ácidos borónicos.<sup>a</sup>

Entrada	<b>5</b>	<b>4</b>	Producto	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>5A</b>	<b>4a</b>	( <i>S</i> )- <b>6Aa</b>	15	99	88
2 <sup>d</sup>	<b>5A</b>	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>6Aa</b>	15	99	82
3	<b>5A</b>	<b>4b</b>	( <i>S</i> )- <b>6Ab</b>	48	99	88
4	<b>5B</b>	<b>4a</b>	( <i>S</i> )- <b>6Ba</b>	96	79	40
5	<b>5C</b>	<b>4a</b>	( <i>rac</i> )- <b>6Ca</b>	96	10	<i>rac</i>
6	<b>5D</b>	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>6Da</b>	96	37	40
7	<b>5E</b>	<b>4a</b>	( <i>S</i> )- <b>6Ea</b>	96	98	67
8	<b>5A</b>	<b>4c</b>	( <i>rac</i> )- <b>6Ac</b>	96	65	<i>rac</i>
9	<b>5F</b>	<b>4c</b>	<b>6Fc</b>	96	77	40
10	<b>5E</b>	<b>4d</b>	<b>6Ed</b>	96	37	44
11	<b>5E</b>	<b>4e</b>	<b>6Ee</b>	96	44	44
12	<b>5E</b>	<b>4f</b>	<b>6Ef</b>	96	32	30

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **4** (0.2 mmol), **5** (0.3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4 mmol) en tolueno:H<sub>2</sub>O 9:1 (1 mL) a 80 °C. <sup>b</sup>Rendimiento tras purificación por columna. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>La reacción tiene lugar con *ent*-**L1**.

La configuración absoluta de los productos **6** se asignó mediante comparación directa de su rotación óptica o de los tiempos de retención de los correspondientes cromatogramas de HPLC con los valores descritos en la bibliografía.<sup>77</sup> La configuración absoluta de **6Fc** y **6Ed-Ef** es más tentativa de asumir por analogía dado que el producto **6Ea** se obtiene con la configuración contraria (*S*); sin embargo, en el *Esquema 23* aparecen representados con la misma configuración *R* por convenio.

<sup>77</sup> **6Aa**, **6Ab**, **6Ba**, **6Da**: Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798. **6Ea**: Wang, T.; Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Wang, K.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2014**, *33*, 194.

#### IV.1.4.5. Mecanismo de la reacción y transcurso estereoquímico.

A pesar de los avances realizados en la reacción de Suzuki-Miyaura asimétrica para la formación de biarilos, el proceso de control de la enantioselectividad no está claro y en la mayoría de los casos es especulativo. Existen pocos estudios mecanísticos concluyentes que arrojen algo de luz sobre este aspecto. Cammidge y col. describen que en la reacción llevada a cabo con BINAP, la transmetalación es la etapa determinante de la enantioselectividad.<sup>78</sup> Buchwald y col. desarrollaron un estudio computacional muy detallado en el que indagaron sobre el origen de la enantioselectividad observada con el ligando KenPhos.<sup>79</sup> Estos autores demuestran que la etapa de eliminación reductora es la determinante de la enantioselectividad y describen el estado de transición más estable que explicaría la configuración absoluta del biarilo obtenido experimentalmente.

Estudios mecanísticos llevados a cabo por Denmark, Houk y col. utilizando el ligando quiral derivado de bishidrazona **VII** sugieren que la etapa determinante de la enantioselectividad también sería la eliminación reductora.<sup>80</sup> Llevando a cabo ensayos con distintas parejas de reactivos que originan el mismo producto de acoplamiento, observaron que la selectividad del proceso es independiente del agente organometálico empleado (Suzuki vs Hiyama) y que además, hay un intermedio común en el ciclo catalítico en el que los arilos se disponen con la misma orientación relativa independientemente de que provengan del bromuro o del ácido borónico.

Estos ejemplos demuestran que el mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura asimétrica no tiene un perfil energético uniforme y que un ligando determinado puede hacer que cambie la etapa determinante de la enantioselectividad.

Una propuesta mecanística de la reacción Suzuki-Miyaura entre el sustrato **4a** y el ácido borónico **5A**, como sistema modelo para la síntesis de binaftilos, utilizando el ligando **L1** como fuente de quiralidad y Pd como centro metálico se muestra en el

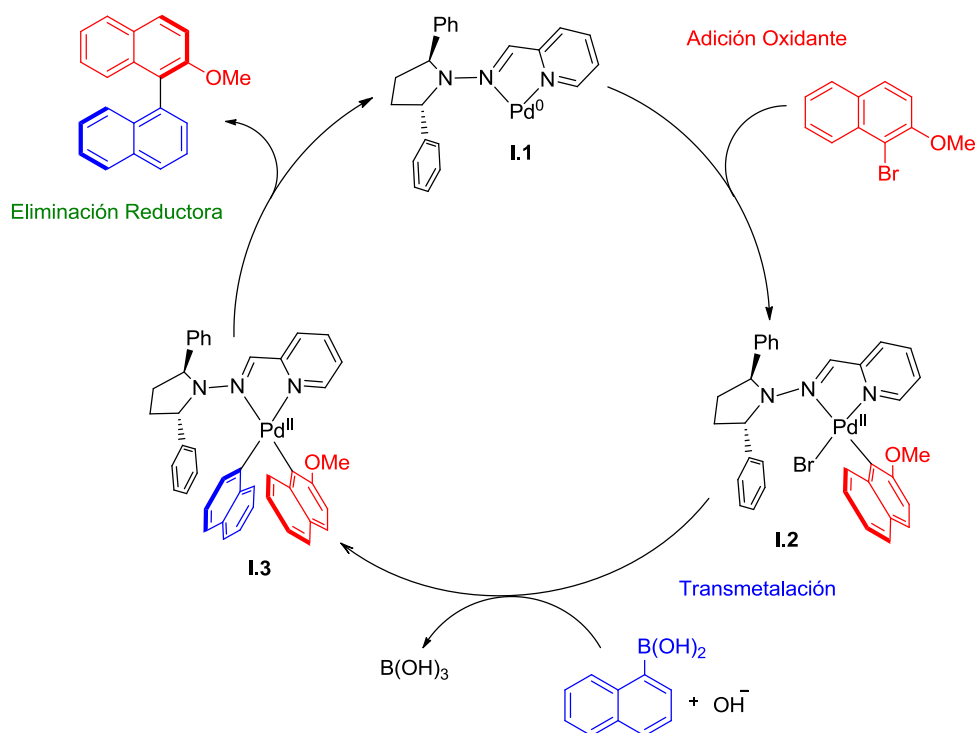
---

<sup>78</sup> Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377.

<sup>79</sup> Shen, X.; Jones, G.O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.

<sup>80</sup> Denmark, S. E.; Chang, W.-T. T.; Houk, K. N.; Liu, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313.

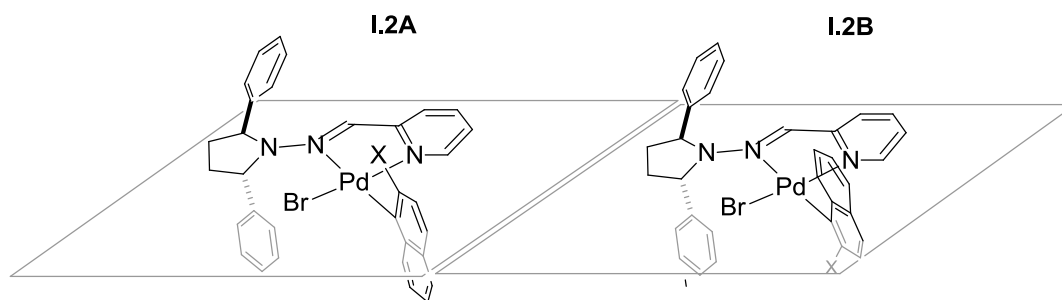
**Esquema 24.** El ciclo comenzaría con la especie de Pd(0) **I.1** que se forma *in situ* a partir del complejo **L1**/Pd(OAc)<sub>2</sub>.



**Esquema 24.** Mecanismo propuesto para la reacción Suzuki-Miyaura con el ligando **L1**.

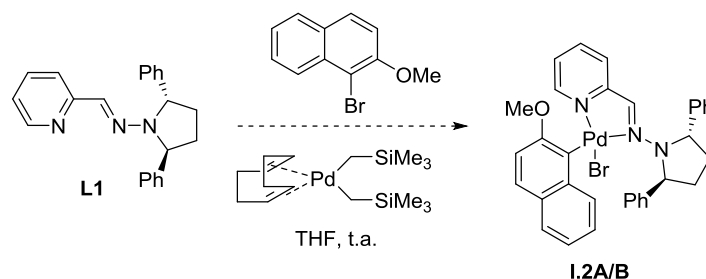
La primera etapa es la adición oxidante del bromuro de arilo. En esta etapa el arilo puede posicionarse en *trans* al N imínico o al N piridínico. Proponemos que el grupo arilo se dispone preferentemente en *trans* al N imínico (nitrógeno ligeramente menos básico, ver análisis estructural del complejo **C4** en el *Apartado III.1.2.2.*), evitando de este modo el impedimento estérico ejercido por el fragmento de difenilpirrolidina. Para el caso de los ligandos sustituidos en C(6), este último razonamiento por motivos estéricos sería menos evidente. Además, existen dos posibilidades dentro de esta disposición (**I.2A** o **I.2B**) (*Figura 22*) que podrían ser eventualmente interconvertibles ya que el giro alrededor del enlace Pd-C no está excesivamente impedido.





**Figura 22.** Posibles intermedios en la etapa de adición oxidante.

En un intento por aislar el intermedio de adición oxidante se realizó un experimento similar a los ya descritos anteriormente por nuestro grupo de investigación con ligandos fosfinohidrazona.<sup>72b</sup> Para ello, se empleó  $[\text{Pd}(\text{cod})(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)]$  como fuente de  $\text{Pd}(0)$ .<sup>79,81</sup> Se ha descrito que el desplazamiento del COD por el ligando y una eliminación reductora de trimetilsilmetilo, origina una especie de  $\text{Pd}(0)$  susceptible de sufrir la adición oxidante de 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**4a**) y así generar el intermedio buscado (**Esquema 25**). Sin embargo, la formación y aislamiento del intermedio deseado **I.2A/B** no fue posible probablemente por la propia naturaleza del ligando nitrogenado, que al no ser tan rico en electrones como ligandos fosfina, no es capaz de estabilizar el intermedio lo suficiente para que sea aislado.



**Esquema 25.** Intento de formación del intermedio de adición oxidante **I.2A/B**.

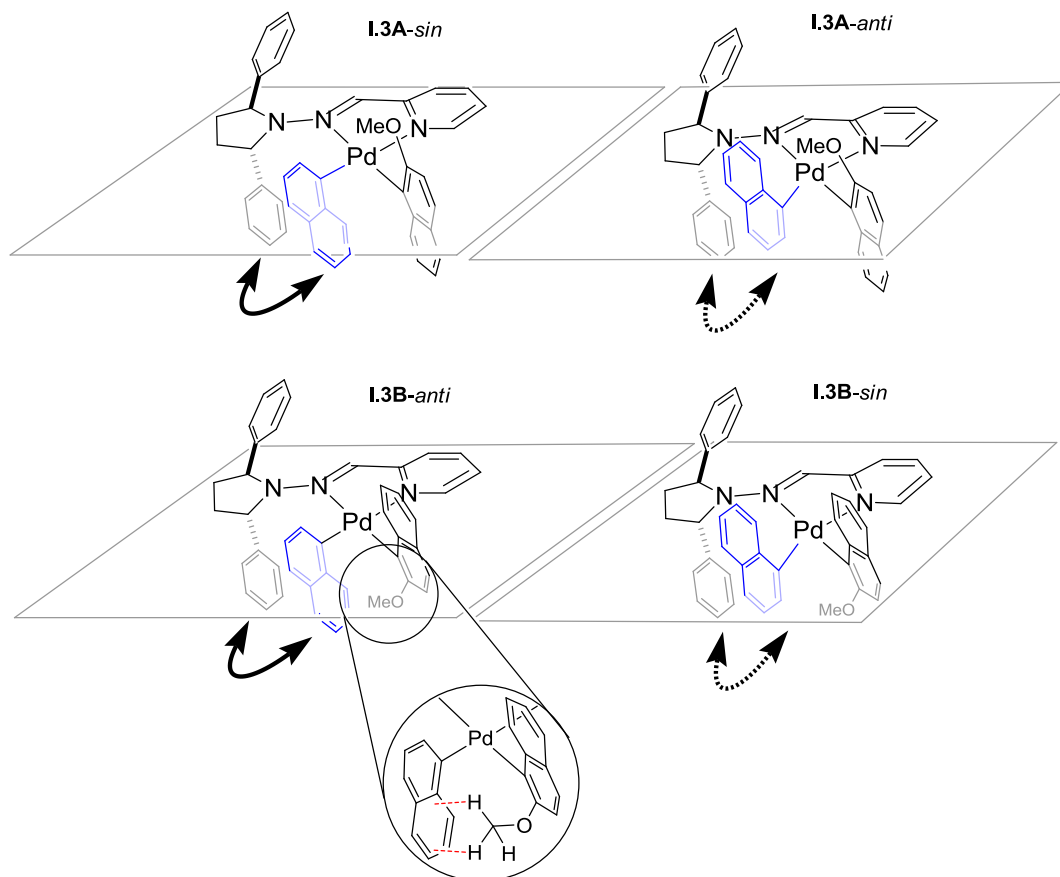
<sup>81</sup> Sergeev, A.; Schulz, T.; Torborg, C.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7595.

Siguiendo el mecanismo, la siguiente etapa es la de transmetalación en la que podrían formarse cuatro intermedios diferentes, combinando las dos posibilidades anteriores con las dos nuevas disposiciones que podría adoptar el nuevo anillo de naftilo. En dos de ellas los grupos naftilo se encuentran en disposiciones relativas *sin* (**I.3A-sin** e **I.3B-sin**), y en las otras los naftilos se encuentran en disposiciones relativas *anti* (**I.3A-anti** e **I.3B-anti**) (Figura 23). Al igual que ocurre en el análisis de estos intermedios con el sistema de bishidrazona del glioxal, sería posible proponer interacciones favorables de tipo  $\pi$ -stacking en dos de estos intermedios, **I.3A-sin** e **I.3B-anti**. El hecho de que los peores resultados se obtuvieran con el ligando **L3** que lleva grupos isopropilo en lugar de fenilo en el anillo de pirrolidina parece apoyar la hipótesis de que se esté dando una estabilización adicional de tipo  $\pi$ -stacking en los estados de transición estereodeterminantes.

Además, en el caso del intermedio **I.3B-anti** podría tentativamente proponerse una interacción estabilizante adicional de tipo C-H- $\pi$ <sup>82</sup> entre el OMe (sustituyente esencial para alcanzar altas enantioselectividades) y el anillo de naftilo [distancias (OMe)C-H—anillo aromático(naftilo) apropiadas], por lo que en principio se podría asumir que la reacción debe progresar favorablemente a través de estados de transición similares a este intermedio.

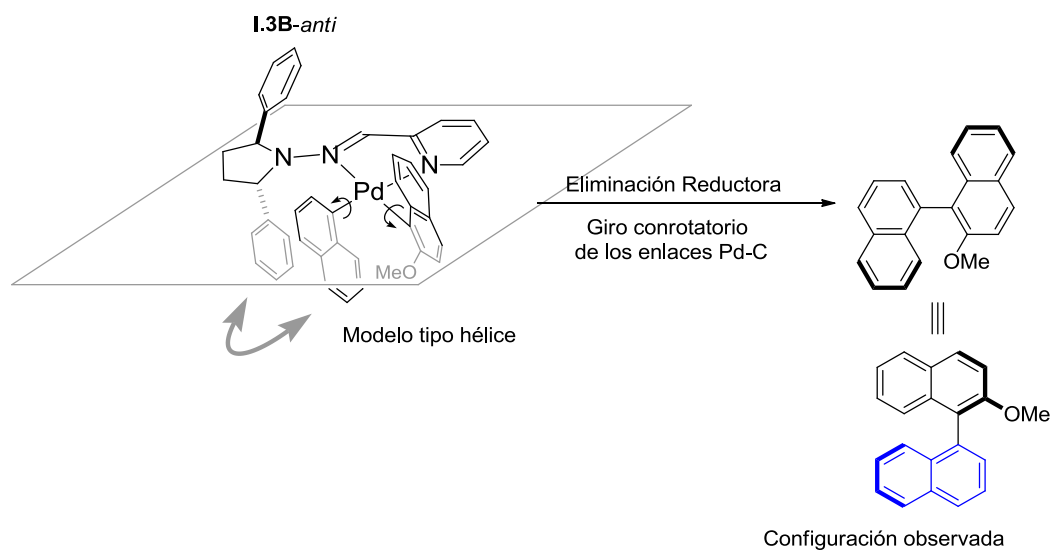
---

<sup>82</sup> a) Wheeler, S. E. *Accounts Chem. Res.* **2013**, *46*, 1029. b) Tsuzuki, S. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.* **2012**, *108*, 69. b) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. "The CH/ $\pi$  Interaction: Evidence, Nature, and Consequences" Wiley-VCH: New York, NY, **1998**. c) Nishio, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6923. c) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Honda, K.; Tsuboyama, S.; Suezawa, H. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 1757. d) Takahashi, O.; Kohno, Y.; Nishio, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6049.



**Figura 23.** Posibles intermedios tras la etapa de transmetalación.

La geometría de tipo “ventilador” de este intermedio reactivo forzaría finalmente a que la eliminación reductora ocurriera mediante un giro conrotatorio en sentido contrario a las agujas del reloj de los enlaces Pd-carbono, para evitar fuertes interacciones estéricas con el ligando. Este proceso daría lugar a los productos de la configuración observada experimentalmente (*Esquema 26*).



**Esquema 26.** Modelo estereoquímico para la etapa de eliminación reductora.

## IV.2. Formación de centros estereogénicos cuaternarios mediante reacciones de arilación catalizadas por Pd(II).

En la siguiente etapa de la investigación, se evaluaron las nuevas piridinohidrazonas como ligandos de Pd(II) en reacciones de formación de enlaces C-C para generar centros estereogénicos cuaternarios. En particular, en reacciones de adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a dobles enlaces C=C y C=N.

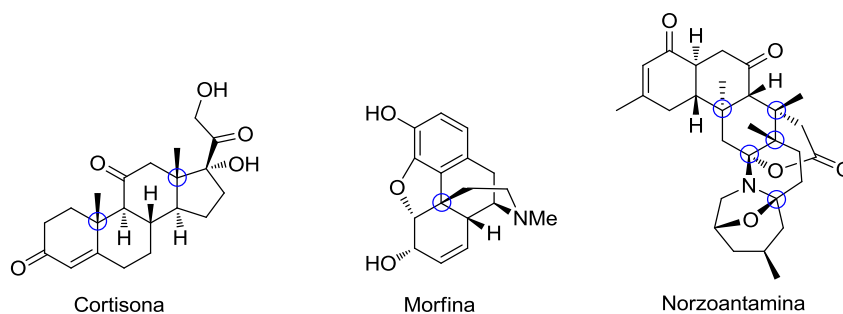
### IV.2.1. Centros estereogénicos cuaternarios. Generalidades.

Los centros estereogénicos (C\*) cuaternarios son átomos de carbono que están unidos a cuatro sustituyentes distintos. Estos centros resultan ser un reto para la síntesis asimétrica por razones de reactividad (alta repulsión estérica de estos sustituyentes), lo que conlleva también dificultades para alcanzar elevadas enantioselectividades.<sup>83</sup> Los C\* cuaternarios se encuentran en una gran cantidad de moléculas biológicamente activas como la cortisona (hormona esteroidea), la morfina (alcaloide derivado del opio) o la norzoantamina (alcaloide) (**Figura 24**). El análisis de las estructuras de los fármacos actuales da una idea de la importancia que presentan tales estereocentros cuaternarios para la industria: un 12% de los 200 medicamentos más prescritos vendidos en los EEUU en 2011 presentaban al menos uno.<sup>84</sup> Sin embargo, todos estos fármacos derivan de compuestos naturales (esteroides, opioides o diterpenoides) conteniendo “*per se*” dicho centro cuaternario. La casi total ausencia de fármacos cuyos C\* cuaternarios han sido generados mediante síntesis química refleja la falta de métodos sintéticos fiables y útiles para la formación de centros estereogénicos cuaternarios.

---

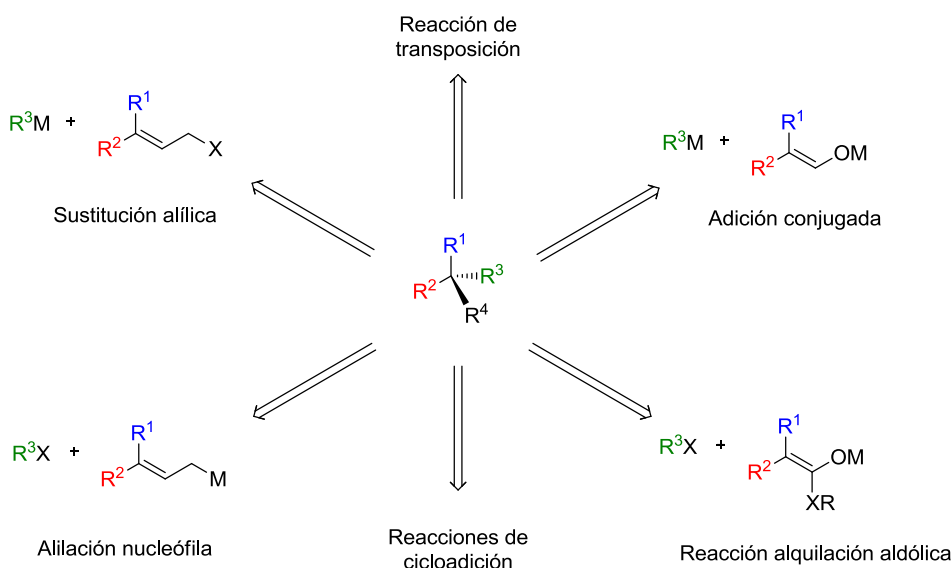
<sup>83</sup> a) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591. b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. c) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037. d) Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419.

<sup>84</sup> Bartholow, M. *Pharm. Times* **2012**, July, 48.



**Figura 24.** Estructura de algunos compuestos naturales con centros estereogénicos cuaternarios.

Entre las estrategias de formación de enlaces C-C (**Figura 25**) capaces de generar centros estereogénicos cuaternarios de manera relativamente eficiente, una gran parte de las reacciones implican a reactivos organometálicos y catalizadores de metales de transición.



**Figura 25.** Ejemplos de reacciones empleadas para generar C\* cuaternarios.

En el contexto de la presente Tesis Doctoral, merecen una atención especial las reacciones de arilación de dobles enlaces C=X (X = C, N, O). Entre los diversos metales

empleados en este tipo de reacciones, el Rh en combinación con ligandos fosforados, dienos, bisulfóxidos y algunos híbridos ha permitido adiciones altamente enantioselectivas de reactivos organometálicos a numerosos sustratos (alquenos activados, aldehídos, cetonas e iminas).<sup>85</sup> Sin embargo, la catálisis con Rh presenta algunas limitaciones, como son el precio elevado del mismo y la inestabilidad al aire y a la humedad de la mayoría de sus complejos. Además los precatalizadores usados no suelen ser comerciales. Por todo esto, en los últimos años la catálisis con Pd, frecuentemente basada en ligandos nitrogenados, está emergiendo como una de las alternativas más atractivas, aunando gran eficacia y relativo bajo coste. Además de la simplicidad operacional asociada a que numerosos catalizadores de Pd son estables al aire y a la humedad y compatibles con gran cantidad de grupos funcionales.

#### **IV.2.2. Ciclo catalítico de la adición de reactivos organometálicos a dobles enlaces C=C y C=X catalizada por Pd(II).**

El mecanismo de la reacción de adición catalizada por Pd depende de la naturaleza de dicho metal ya que puede actuar como ácido de Lewis o como un catalizador organometálico convencional.<sup>86</sup>

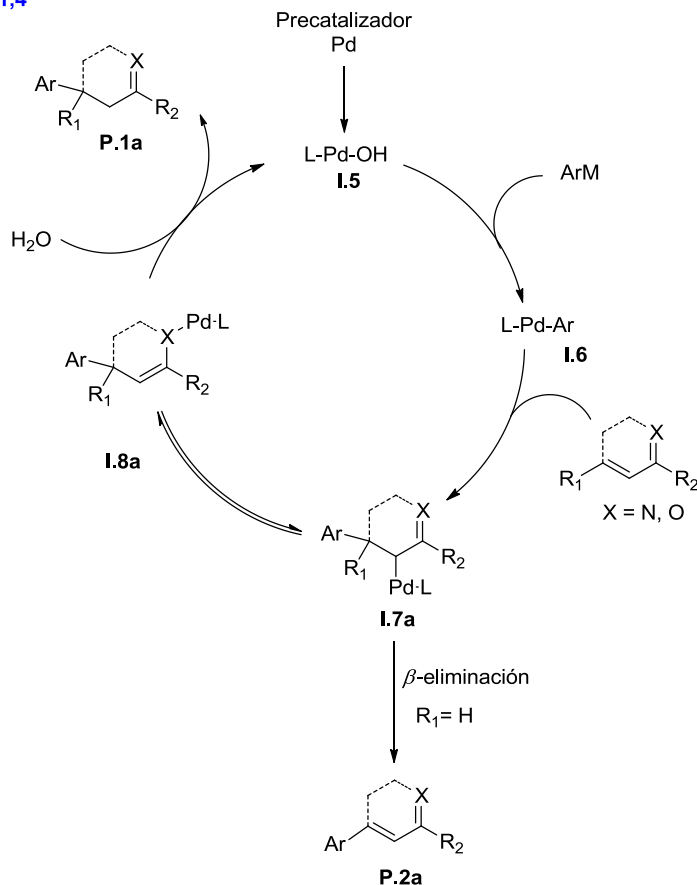
Para reacciones de adición 1,4 en las que se emplean reactivos organometálicos, la propuesta mecanística se muestra en el *Esquema 27*. En ella el Pd actúa como un catalizador organometálico puro y normalmente se prepara como un complejo catiónico. El mecanismo consta de los siguientes pasos: (i) el complejo metálico **I.5** reacciona con el reactivo organometálico ArM mediante transmetalación dando lugar al intermedio **I.6**. (ii) La inserción de una molécula de imina o cetona insaturada en el enlace Ar-Pd genera el intermedio **I.7a** que (iii) isomeriza al enolato **I.8a** que mediante (iv) hidrólisis genera el producto correspondiente **P.1a**.

---

<sup>85</sup> a) Tian, P.; Dong, H.-Q.; Lin, G.-Q. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 95. b) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.

<sup>86</sup> Sun, Y.-W.; Hu, P.-I.; Su, Q.; Shi, M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 3153.

## Adición 1,4

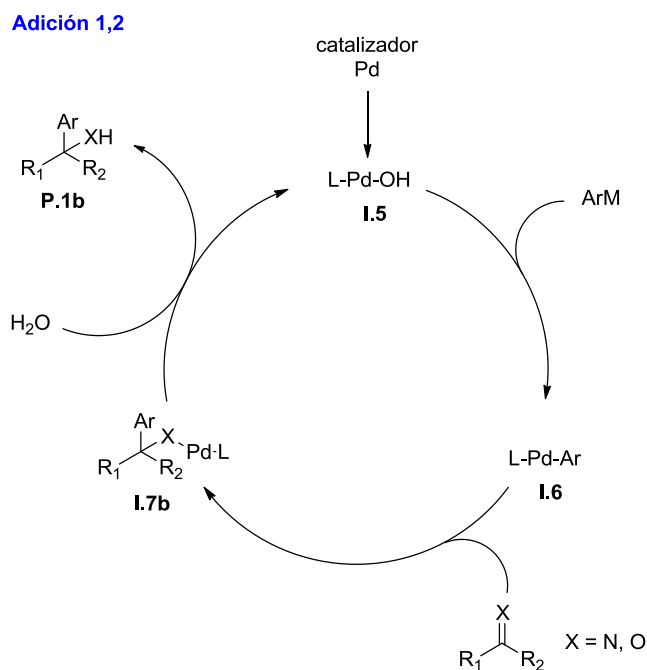


**Esquema 27.** Mecanismo propuesto para la adición 1,4 catalizada por Pd(II).

El mecanismo es esencialmente similar al que se propone para la catálisis con Rh, sin embargo hay algunas diferencias significativas entre el uso de ambos metales. Para Rh el equilibrio entre las especies **I.7a** e **I.8a** se desplaza hacia el intermedio **I.8a** que es el que tras hidrólisis da el producto de adición, el Pd es propenso a unirse por el C y no por el O siendo el intermedio **I.7a** el mayoritario. Este intermedio **I.7a** tiende a dar  $\beta$ -eliminación de hidruro generando el producto **P.2a**, vía que compite con la formación del producto deseado y que es la principal razón de que la catálisis con Pd en este tipo de reacciones esté menos desarrollada que para Rh. Sin embargo, en sustratos  $\beta,\beta'$ -disustituídos que dan lugar a centros cuaternarios, la  $\beta$ -eliminación no es posible por lo que el uso de Pd es una buena alternativa.



El mecanismo de la adición 1,2 sigue básicamente estos mismos pasos (*Esquema 28*). En primer lugar se produce la transmetalación del reactivo organometálico ArM, seguida de inserción del doble enlace C = X (X = O, N) y posterior hidrólisis.



*Esquema 28.* Mecanismo propuesto para la adición 1,2 catalizada por Pd(II).

Los resultados obtenidos empleando piridinohidrazonas como ligandos de Pd(II) en este contexto se han estructurado en dos apartados:

Adición 1,4 de ácidos arilborónicos a enonas  $\beta,\beta'$ -disustituidas (*Apartado IV.3*).

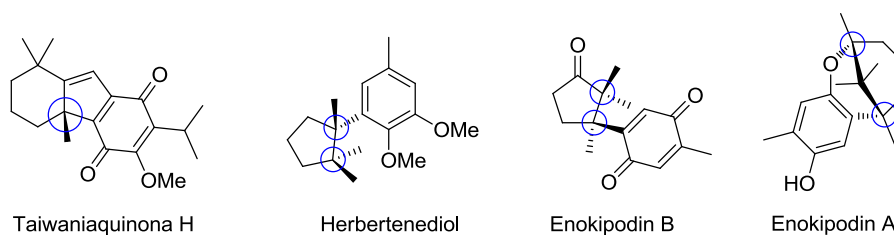
Adición 1,2 de ácidos arilborónicos a sulfonil iminas cíclicas (*Apartado IV.4*).



### IV.3. Adición de ácidos arilborónicos a enonas $\beta,\beta'$ -disustituidas catalizada por Pd(II).

#### IV.3.1. Introducción.

Entre las distintas estrategias para la síntesis de C\* cuaternarios, las reacciones de adición 1,4 representan una herramienta de gran utilidad. En particular, la adición de especies organometálicas a enonas  $\beta,\beta'$ -disustituidas ha sido empleada por distintos grupos de investigación en la síntesis total de diversas moléculas bioactivas (**Figura 26**).<sup>87,88</sup>



**Figura 26.** Ejemplos de algunos productos biológicamente activos que contienen C\* cuaternarios obtenidos mediante adición 1,4 enantioselectiva.

Desde los resultados iniciales descritos por Urema<sup>89</sup> en 1995 para Pd y Miyaura<sup>90</sup> en 1997 para Rh, la adición conjugada catalizada por metales de transición de reactivos organoborados a alquenos activados se ha consolidado como una de las reacciones de formación de enlaces C-C más eficaces, fiables y con mayor tolerancia de grupos funcionales. Prueba de ello es su aplicación a escala de kilogramos para la fabricación de productos farmacéuticos y su uso en la síntesis de intermedios de productos naturales de gran valor.<sup>91</sup>

<sup>87</sup> Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Gatti, M.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6362.

<sup>88</sup> Buter, J.; Moezelaar, R.; Minnaard, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5883.

<sup>89</sup> Cho, C. S.; Motofusa, S.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883.

<sup>90</sup> Sakai, M.; Hayashi, T.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229.

<sup>91</sup> a) Lalic, G.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921. b) Brock, S.; Hose, D. R. J.; Moseley, J. D.; Parker, A. J.; Patel, I.; Williams, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 496. c) Burgey, C. S.;



Pionero en este campo, Hayashi desarrolló en 2009 la primera versión enantioselectiva de esta reacción utilizando Rh(II) como metal y el ligando tipo dieno **XXXVII**, alcanzando buenas enantioselectividades en general aunque con rendimientos moderados.<sup>92</sup> Este sistema precisa de la utilización de tetraarilboratos, agentes borados más reactivos que los ácidos borónicos pero que a diferencia de estos no son comerciales. Posteriormente este mismo grupo desarrolló un sistema catalítico más reactivo utilizando el dieno tetrafluorado **XXXVIII** como ligando que permite llevar a cabo la reacción con ácidos borónicos con niveles de reactividad y selectividad similares a los descritos en la publicación anterior.<sup>93</sup> Paralelamente el grupo de Glorius sintetizó el ligando derivado de oxazolina **XXXIX** con el que se llevó a cabo la reacción con boroxinas con un grado de selectividad satisfactorio.<sup>94</sup>

Como destacamos en el *Apartado IV.2.1.*, empleando sistemas catalíticos basados en Pd(II) no es necesario el uso de disolventes secos ni condiciones anhidras lo que facilita enormemente el manejo experimental, además de permitir el uso de agentes borados comerciales como los ácidos arilborónicos. El avance en este campo ha sido liderado por los grupos de Stoltz y Minnard en paralelo, y los sistemas catalíticos que han desarrollado se basan en ligandos bidentados nitrogenados derivados de oxazolinas. En el año 2011, Stoltz y col. describieron la primera versión enantioselectiva de esta reacción catalizada por Pd(II).<sup>95</sup> Empleando el ligando bidentado derivado de piridinoxazolina **XL**, este grupo ha conseguido unos resultados excelentes tanto en términos de reactividad como de selectividad y ha sido capaz de extender esta metodología a una amplia variedad de sistemas de interés llegando a aplicarla en la síntesis de productos naturales.<sup>87</sup> Además, en colaboración con otros grupos de investigación han realizado estudios del mecanismo

---

<sup>92</sup> Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588.

<sup>93</sup> Shintani, R.; Takeda, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3969.

<sup>94</sup> Tewes, F. T.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1143.

<sup>95</sup> a) Kikushima, K.; Holder, J. C.; Gatti, M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902. b) Holder, J. C.; Zou, L.; Marziale, A. N.; Liu, P.; Lan, Y.; Gatti, M.; Kikushima, K.; Houk, K.N.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996. c) Holder, J. C.; Goodman, E.D.; Kikushima, K.; Gatti, M.; Marziale, A. N.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5781. d) Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 974.

de la reacción tanto computacionales como experimentales.<sup>95a,b</sup> Paralelamente, Minnaard y col. publicaron su propia versión enantioselectiva de la reacción utilizando el complejo de Pd-bisoxazolona **XLI**-PdCl<sub>2</sub> que si bien no se ha aplicado a tanta variedad de sustratos como en el caso del sistema **XL**-Pd(TFA)<sub>2</sub> presenta en general buena reactividad y enantioselectividad.<sup>88,96</sup>

### IV.3.3. Resultados y discusión.

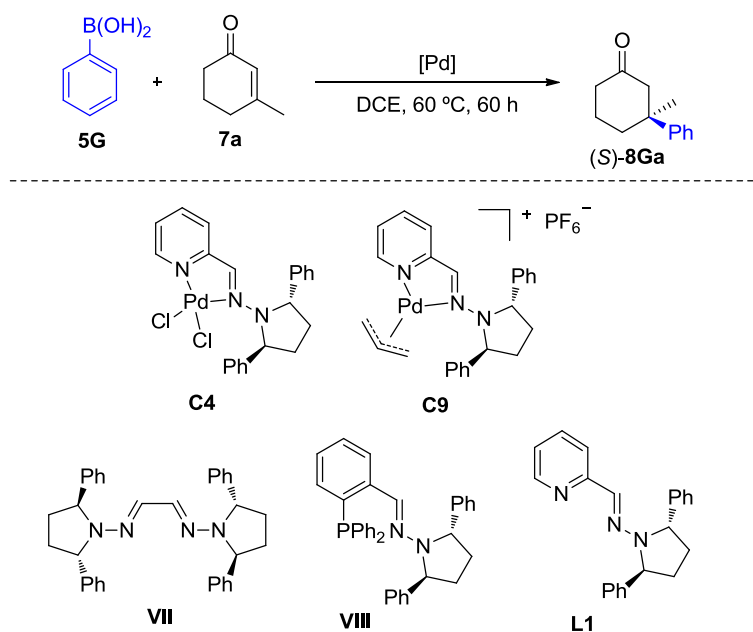
Teniendo en cuenta estos antecedentes, en la presente Tesis Doctoral nos propusimos evaluar la eficacia de los ligandos piridinohidrazona en la reacción de adición 1,4 de ácidos arilborónicos a enonas β,β'-disustituidas catalizada por Pd(II).

#### IV.3.3.1. Estudio preliminar del sistema catalítico.

En la etapa inicial de la investigación, se eligió como modelo la reacción entre la 3-metilciclohexenona (**7a**) y el ácido fenilborónico (**5G**), empleando un 5 mol% de catalizador de Pd y dicloroetano (DCE) como disolvente a 60 °C (*Esquema 30*).

---

<sup>96</sup> Gotumukkala, A. L.; Matcha, K.; Lutz, M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907.



**Esquema 30.** Estudio preliminar de ligandos en la reacción modelo.

Inicialmente se exploró el comportamiento de los complejos metálicos **C4** y **C9** derivados del ligando **L1**. Como puede observarse en los datos recogidos en la **Tabla 9**, estos complejos no muestran reactividad en la reacción modelo (entradas 1 y 2). Sin embargo, en presencia de cantidades catalíticas de AgTFA se observó tras 60 horas la formación del producto deseado, entre otros, con un rendimiento del 42% y una enantioselectividad destacable del 89% (entrada 3). En presencia de la sal de Ag, tal como se describe en el sistema catalítico de Minnard se generaría una especie catalíticamente más activa tras la abstracción de iones cloruro por precipitación como AgCl. Por otro lado, la bishidrazona **VII** y la fosfinohidrazona **VIII** no son capaces de catalizar la reacción modelo (entradas 4 y 5), poniendo de manifiesto la complementariedad de los nuevos ligandos piridinohidrazona sintetizados. Combinaciones del ligando **L1** y fuentes de Pd con iones menos coordinantes que el Cl resultaron ser también activas en la reacción estudiada, siendo Pd(TFA)<sub>2</sub> sensiblemente más activo y selectivo que Pd(OAc)<sub>2</sub>, originando el producto deseado con un 70% de rendimiento y un 90% de exceso enantiomérico (entradas 6 y 7).

**Tabla 9.** Adición del ácido fenilborónico (**5G**) a la enona (**7a**).<sup>a</sup>

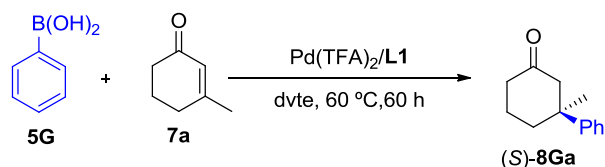
Entrada	[Pd]	Ligando <sup>b</sup>	Aditivo	Rdto (%) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>C4</b>	-	-	-	-
2	<b>C9</b>	-	-	-	-
3	<b>C9</b>	-	AgTFA <sup>e</sup>	42	89
4	Pd(TFA) <sub>2</sub>	<b>VII</b>	-	-	-
5	Pd(TFA) <sub>2</sub>	<b>VIII</b>	-	-	-
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<b>L1</b>	-	35	74
<b>7</b>	<b>Pd(TFA)<sub>2</sub></b>	<b>L1</b>	-	<b>70</b>	<b>90</b>

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **7a** (0.25 mmol), **5G** (0.50 mmol), [Pd] (5 mol%) en DCE (1 mL) a 60 °C durante 60 h. <sup>b</sup>Pd(TFA/OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), **L** (7.5 mol%). <sup>c</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>e</sup>AgTFA (15 mol%).

#### IV.3.3.2. Optimización de la reacción: disolvente.

A continuación se analizó la influencia del disolvente en la reacción modelo utilizando Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%) y el ligando **L1** (7.5 mol%) como sistema catalítico (*Esquema 31*). La reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 60 horas y los resultados obtenidos se recogen en la *Tabla 10*. El empleo de un disolvente apolar aprótico como el tolueno provoca que la reacción se ralentice alcanzándose tan solo un 38% de rendimiento y un 83% de exceso enantiomérico (entrada 2). Por otro lado, en disolventes coordinantes etéreos como el THF, se observa una total supresión de la reactividad del sistema (entrada 3). Por último, en disolventes polares próticos como MeOH y TFE (entradas 4 y 5) también se observa una disminución de la eficacia de la reacción obteniéndose (*S*)-**8Ga** con menor rendimiento (16 y 45%) y enantioselectividad (74 y 82% ee). En estos disolventes, se observaron mayores proporciones de Pd black en el medio de reacción, con la consecuente destrucción de la especie de Pd(II) catalíticamente activa.





**Esquema 31.** Reacción de adición 1,4 entre **7a** y **5G** catalizada por Pd(TFA)<sub>2</sub>/L1.

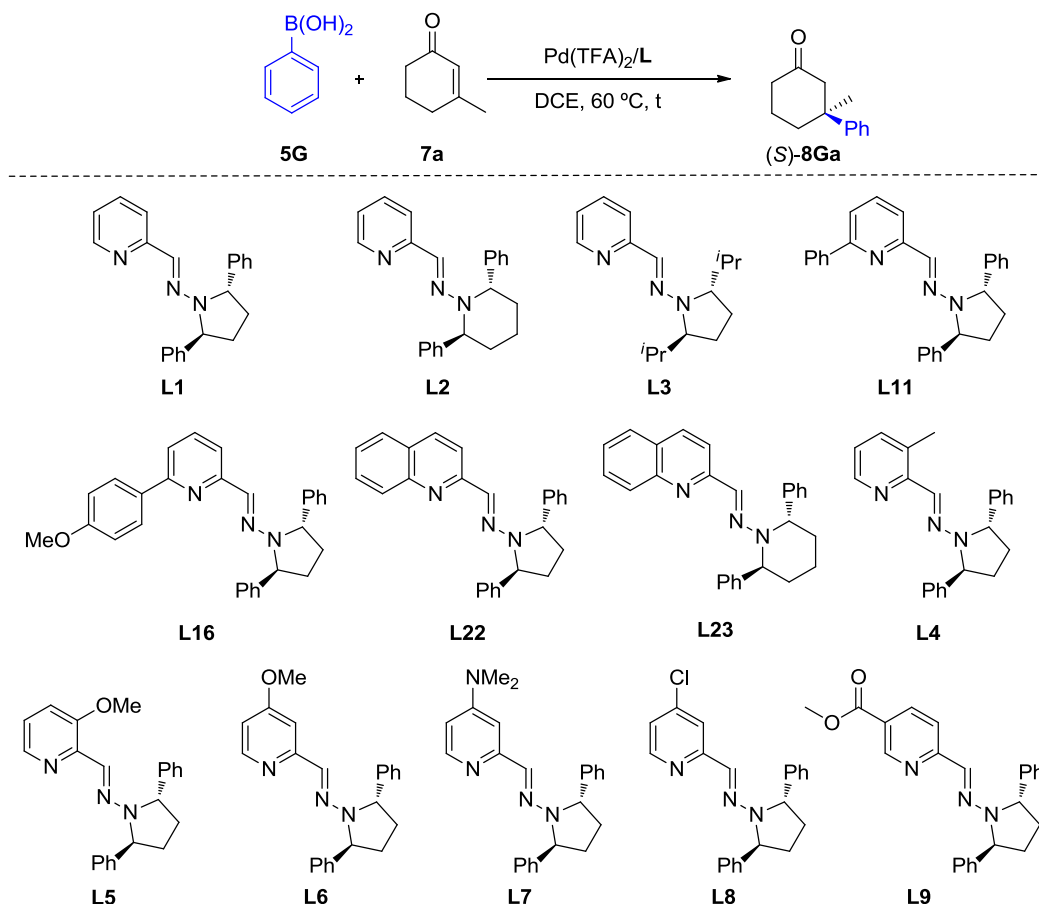
**Tabla 10.** Optimización del disolvente en la reacción modelo.<sup>a</sup>

Entrada	Dvte	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	DCE	70	90
2	Tolueno	38	83
3	THF	-	-
4	MeOH	16	74
5	TFE	45	82

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **7a** (0.25 mmol), **5G** (0.50 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) en el disolvente indicado (1 mL) a 60 °C durante 60 h. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

#### IV.3.3.3. Optimización de la reacción: estructura del ligando.

En una segunda fase se evaluó el comportamiento de los ligandos **L1-L9**, **L11**, **L16**, **L22** y **L23** que presentan distintas variaciones del ligando modelo **L1** (*Esquema 32*). Los ligandos **L2** y **L3** que contienen en su estructura modificaciones del fragmento hidrazona, al igual que observamos en la reacción de Suzuki-Miyaura, proporcionaron niveles mucho más bajos de reactividad y enantioselectividad que el ligando derivado de difenilpirrolidina **L1** (entradas 2 y 3 vs 1).



**Esquema 32.** Evaluación de ligandos piridinohidrazona en la reacción modelo.

Seguidamente se analizaron los ligandos con sustituyentes en la posición 6 del anillo de piridina **L11** y **L16** y los derivados de quinolina **L22** y **L23** que mostraron un nivel de actividad catalítica muy baja, alcanzándose en el mejor de los casos un 36% de rendimiento con pérdida total de selectividad (**Tabla 11**, entradas 4, 5, 6 y 7). Por otro lado, la introducción de grupos atractores y donadores de electrones en otras posiciones del anillo de piridina (ligandos **L4-L9**) no tiene efectos tan drásticos en la reactividad y selectividad del sistema (**Tabla 11**, entradas 8-13), pero tampoco se mejora en ninguno de los casos el resultado obtenido con el ligando básico **L1**. No se aprecia una tendencia clara sobre los efectos de estos sustituyentes en la actividad del sistema, aunque cabe destacar que los peores resultados en términos de selectividad se obtienen con el ligando

**L7** (*Tabla 11*, entrada 11) con un grupo dimetilamino en la posición 4 del anillo de piridina.<sup>97</sup> Este sustituyente, donador de electrones al anillo de piridina, aumentaría la basicidad de este fragmento facilitando al mismo tiempo una eventual hemilabilidad de la posición de coordinación del N de la hidrazona que porta la información quiral.

*Tabla 11.* Evaluación de los ligandos derivados de hidrazona en la reacción modelo.<sup>a</sup>

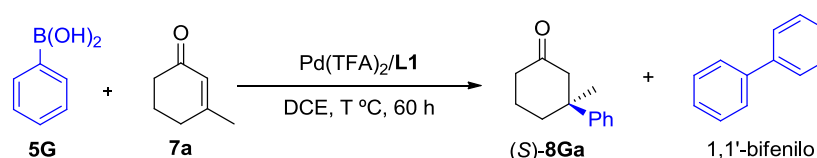
Entrada	Ligando	Tiempo (d)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	<b>L1</b>	<b>2.5</b>	<b>70</b>	<b>92</b>
2	<b>L2</b>	2.5	42	40
3	<b>L3</b>	2.5	8	18
4	<b>L11</b>	5	-	-
5	<b>L16</b>	5	36	rac
6	<b>L22</b>	5	8	rac
7	<b>L23</b>	5	-	-
8	<b>L4</b>	2.5	57	80
9	<b>L5</b>	2.5	80	74
10	<b>L6</b>	2.5	65	84
11	<b>L7</b>	2.5	46	64
12	<b>L8</b>	2.5	28	84
13	<b>L9</b>	2.5	54	90

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **7a** (0.25 mmol), **5G** (0.50 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L** (7.5 mol%) en DCE (1 mL) a 60 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

<sup>97</sup> Este resultado contrasta con investigaciones paralelas a esta Tesis Doctoral en las que **L7** es el ligando óptimo en reacciones de eterificación alílica decarboxilativa catalizadas por complejos de Ru(II): Egger, L.; Tortoreto, C.; Achard, T.; Monge, D.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Lacour, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3325.

#### IV.3.3.4. Optimización de la reacción: otros parámetros.

En un último intento por aumentar la reactividad y selectividad del sistema se llevaron a cabo una serie de experimentos cambiando la carga catalítica, la temperatura, estequiometría y otros parámetros de la reacción (*Esquema 33*). En la *Tabla 12* se pueden observar los resultados obtenidos para los distintos cambios efectuados.



*Esquema 33.* Reacción de adición 1,4 entre **7a** y **5G** catalizada por Pd(TFA)<sub>2</sub>-**L1**.

*Tabla 12.* Optimización de otros parámetros de la reacción modelo.<sup>a</sup>

Entrada	Modificación	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	-	60	70	92
2	80 °C	60	42	84
3	condiciones anhidras	60	50	92
<b>4</b>	<b>7,5 mol% cat.</b>	<b>40</b>	<b>94</b>	<b>92</b>
5	10 mol% cat.	26	84	91
6	Se añade <b>5G</b> poco a poco	48	90	90
7 <sup>d</sup>	Exceso de enona	60	34	85

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **7a** (0.25 mmol), **5G** (0.50 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) en DCE (1 mL) a 60 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>9 equivalentes de enona.

En un primer momento se pensó que el aumento de la temperatura de la reacción se podría ver traducido en un mayor rendimiento de la misma. Sin embargo, un aumento de la temperatura a 80 °C no sólo no aumenta el rendimiento obtenido (42%) sino que además la selectividad de la reacción disminuye hasta un 84% de exceso enantiomérico (entrada 2). El aumento de la temperatura favorece reacciones secundarias del ácido

arilborónico (deboronación y homocoupling) lo que explica que el rendimiento sea más bajo. Resultados experimentales observados por Stoltz y col. revelaron que la presencia de agua (5eq. es la cantidad óptima para su sistema) era necesaria para alcanzar elevadas reactividades y enantioselectividades.<sup>95</sup> Por ello, decidimos llevar a cabo un experimento control usando condiciones anhidras bajo atmósfera de Ar para ver como afectaba la ausencia de agua a nuestro sistema (entrada 3) y pudimos comprobar que la presencia de agua es completamente necesaria. Esto está en consonancia con el ciclo catalítico descrito en el que la última etapa es de hidrólisis.

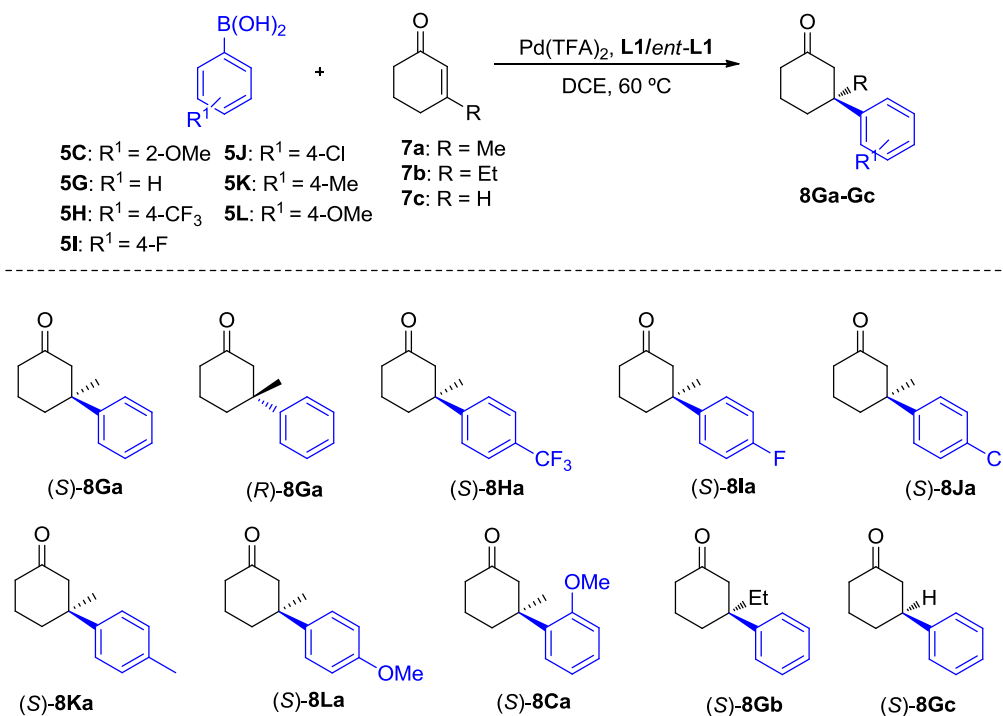
En otro intento por mejorar la reactividad del sistema se aumentó la carga catalítica de Pd alcanzándose mejores rendimientos con una similar enantioselectividad (entradas 4 y 5). Mediante el uso de un 7,5 mol% de Pd se consigue una conversión completa, acortando el tiempo de 60 a 40 horas.

Además, en un intento por disminuir las reacciones secundarias no deseadas del ácido borónico y aumentar así el rendimiento de la reacción se realizó un experimento en el que éste se añade a la mezcla de reacción poco a poco y así nunca hay exceso de este reactivo en el medio. Como se puede ver en la entrada 6 al llevar a cabo la reacción de esta manera se consigue un aumento considerable de la reactividad del sistema alcanzándose un 90% de rendimiento tras 48 horas de reacción y un 90% de exceso enantiomérico.

En un último experimento se cambió la estequiometría del sistema, haciendo que el ácido borónico fuera el reactivo limitante, sin embargo, el rendimiento de la reacción tras 60 horas disminuyó sustancialmente (entrada 7).

#### **IV.3.3.5. Extensión de la reacción a otros sustratos.**

Una vez optimizada la reacción para el sustrato modelo **7a** se extendió la metodología empleando como nucleófilos distintos ácidos borónicos conteniendo sustituyentes tanto atractores como donadores de electrones en diferentes posiciones del anillo aromático (*Esquema 34*).



**Esquema 34.** Adición enantioselectiva 1,4 de **5** a las enonas **7a-7c** catalizada por Pd(II).

Los resultados obtenidos se recogen en la

Los productos **8Ga-Gc** se obtuvieron con rendimientos de moderados a excelentes (25-94%) y altas enantioselectividades (75-92% ee). Cabe destacar que utilizando el ligando *ent-L1* se puede obtener el producto de configuración contraria (*R*)-**8Ga** siguiendo el mismo procedimiento (*Tabla 13*, entrada 2). Los ácidos arilborónicos **5H**, **5I** y **5J** que presentan sustituyentes atractores de electrones fueron menos activos y selectivos en nuestro sistema (*Tabla 13*, entradas 3-5). Es en el caso del derivado de CF<sub>3</sub> (*S*)-**8Ha** donde la diferencia de selectividad es más marcada, alcanzándose sólo un 75% de exceso enantiomérico.

Los derivados de ácidos borónicos ricos en electrones **5K** y **5L** dan mejores resultados en términos de enantioselectividad (entradas 6 y 7). En general, los ácidos borónicos con sustituyentes en la posición 2 del anillo aromático son poco reactivos por motivos estéricos. Empleando las condiciones óptimas de reacción y un ácido borónico

de este tipo como **5C**, se obtiene el correspondiente aducto (*S*)-**8Ca** con un rendimiento aceptable del 30% y un 89% de exceso enantiomérico (**Tabla 13**, entrada 8).

En lo que se refiere al efecto del tamaño del sustituyente de la ciclohexenona se observó que la introducción de un grupo etilo (enona **7b**) conlleva un descenso de la reactividad manteniéndose la enantioselectividad, obteniéndose el derivado (*S*)-**8Gb** con un 53% de rendimiento y un 95% de exceso enantiomérico (**Tabla 13**, entrada 9). El sustrato **7c** con R = H reacciona con el ácido borónico **5B** dando el producto (*S*)-**8Gc** con un exceso enantiomérico del 90% (entrada 10). Sin embargo, el rendimiento es marcadamente inferior al obtenido con su homólogo (*S*)-**8Ga**, esto se debe a que el sustrato **7c** no es  $\beta,\beta'$ -disustituido y la ruta para dar el producto deseado compite con la ruta de  $\beta$ -eliminación (como ya se ha comentado en el **Apartado IV.2.2.**) observándose una mezcla equimolecular de estos productos.

**Tabla 13.** Adición enantioselectiva 1,4 de **5** a las ciclohexenonas **7a-c** catalizada por Pd(II).<sup>a</sup>

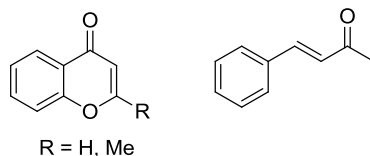
Entrada	<b>5</b>	<b>7</b>	Producto	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>5G</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8Ga</b>	40	94	92
2 <sup>d</sup>	<b>5G</b>	<b>7a</b>	( <i>R</i> )- <b>8Ga</b>	40	92	91
3	<b>5H</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8Ha</b>	72	45	75
4	<b>5I</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8Ia</b>	60	25	90
5 <sup>e</sup>	<b>5J</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8Ja</b>	60	63	84
6	<b>5K</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8Ka</b>	60	89	87
7	<b>5L</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8La</b>	60	53	95
8	<b>5C</b>	<b>7a</b>	( <i>S</i> )- <b>8Ca</b>	60	30	89
9	<b>5G</b>	<b>7b</b>	( <i>S</i> )- <b>8Gb</b>	48	53	90
10	<b>5G</b>	<b>7c</b>	( <i>S</i> )- <b>8Gc</b>	60	45	90

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **7a-c** (0.25 mmol), **5** (0.50 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (7.5 mol%), **L1** (9.5 mol%) en DCE (1 mL) a 60 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía.

<sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>La reacción tiene lugar con *ent*-**L1**.

<sup>e</sup>Adición lenta del ácido borónico.

A pesar de nuestros esfuerzos por ampliar la metodología a una mayor cantidad de sustratos, fuimos incapaces de obtener buenos resultados con otro tipo de enonas de estructura relacionada a las ya descritas (**Figura 27**).



**Figura 27.** Ejemplos de enonas no reactivas empleando las condiciones de reacción optimizadas para ciclohexenonas.

La configuración absoluta (*S*) de los productos **8** se asignó mediante comparación directa de su rotación óptica o de los tiempos de retención de los correspondientes cromatogramas de HPLC con los valores descritos en la bibliografía.<sup>98</sup>

#### IV.3.3.6. Mecanismo de la reacción y transcurso estereoquímico.

En la bibliografía se pueden encontrar diversos estudios mecanísticos computacionales de la reacción de adición 1,4 catalizada por Pd con ligandos nitrogenados.<sup>95,99</sup> Basándonos en estos estudios, proponemos un mecanismo simplificado de la reacción que se detalla en el **Esquema 35**.

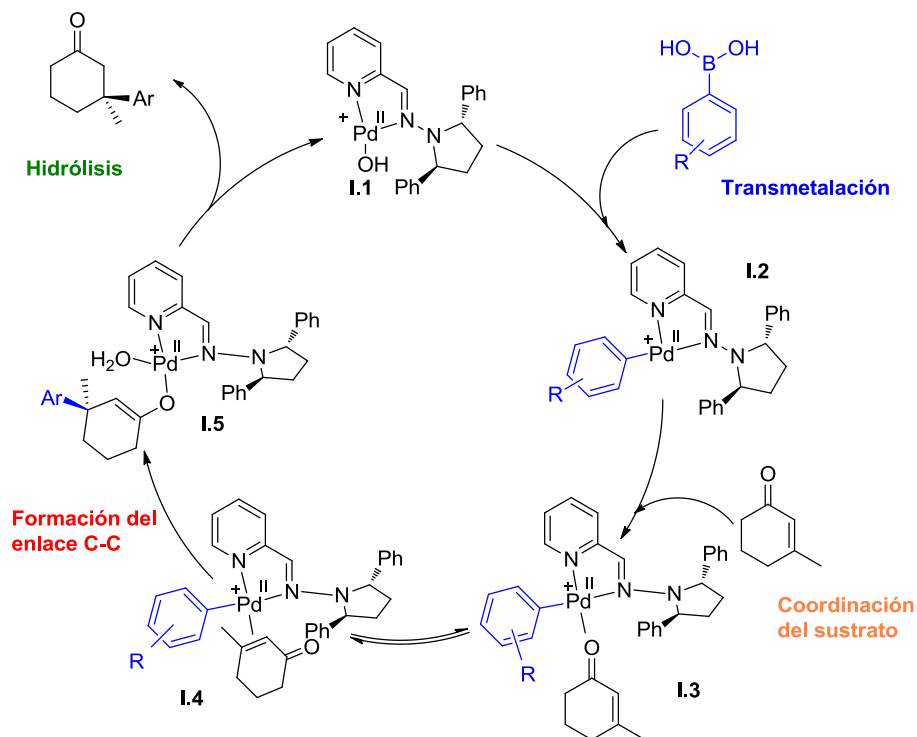
El primer paso es la transmetalación de la especie activa de Pd **I.1** con el ácido borónico para generar el complejo Pd-Ar (**I.2**), con el arilo situado en *trans* con respecto al N del fragmento hidrazona. En el siguiente paso la enona se coordina por el átomo de O al Pd formando el intermedio **I.3** que isomeriza al complejo **I.4** menos estable. Sobre este complejo se da la etapa de carbopaladación para formar el nuevo enlace C-C que se

<sup>98</sup>**8Ga, 8Ha, 8Ia, 8Ja, 8Ka, 8La, 8Gc** Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588. **8Da** Buter, J.; Moezelaar, R.; Minnard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5883. **8Gc** Trost, B. M.; Burns, A. C.; Tautz, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4566.

<sup>99</sup>a) Lan, Y.; Houk, H. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4905. b) Boeser, C. L.; Holder, J. C.; Taylor, B. L. H.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M.; Zare, R. N. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1917.



propone como el paso determinante de la enantioselectividad. La coordinación de una molécula de agua lleva al complejo Pd-enolato **I.5** que por hidrólisis da el producto deseado.



**Esquema 35.** Ciclo catalítico propuesto para la adición 1,4 de ácidos arilborónicos a la 3-metilciclohexenona (**7a**).

En el intermedio **I.4** hay dos posibles modos de coordinación de la enona (**Figura 28**). En la especie **I.4a**, la enona se aproxima de tal manera que existe una repulsión tanto estérica como electrónica del oxígeno con el fenilo del ligando. Mientras que en el modo de coordinación **I.4b**, estas repulsiones se evitan por lo que esta disposición presenta mayor estabilidad y es la que adoptaría el sustrato, dando lugar a los productos con la configuración absoluta observada.

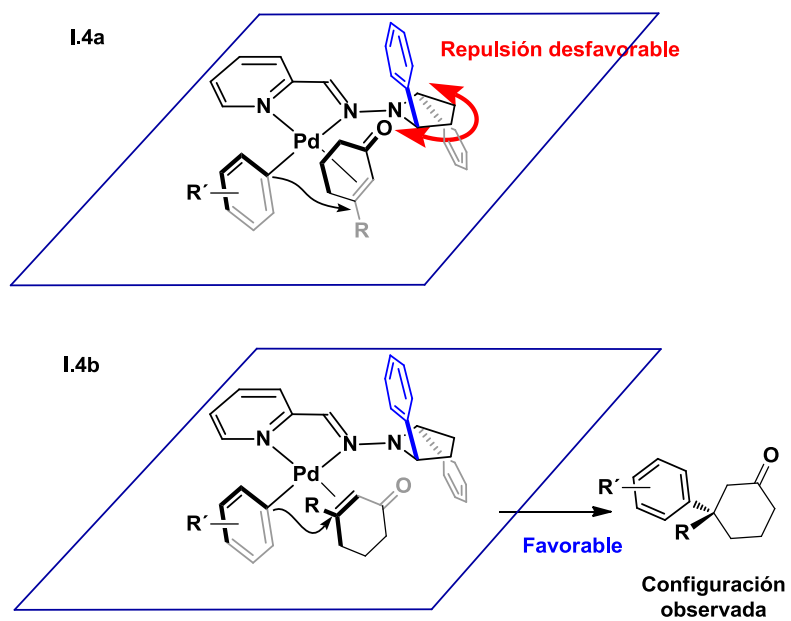
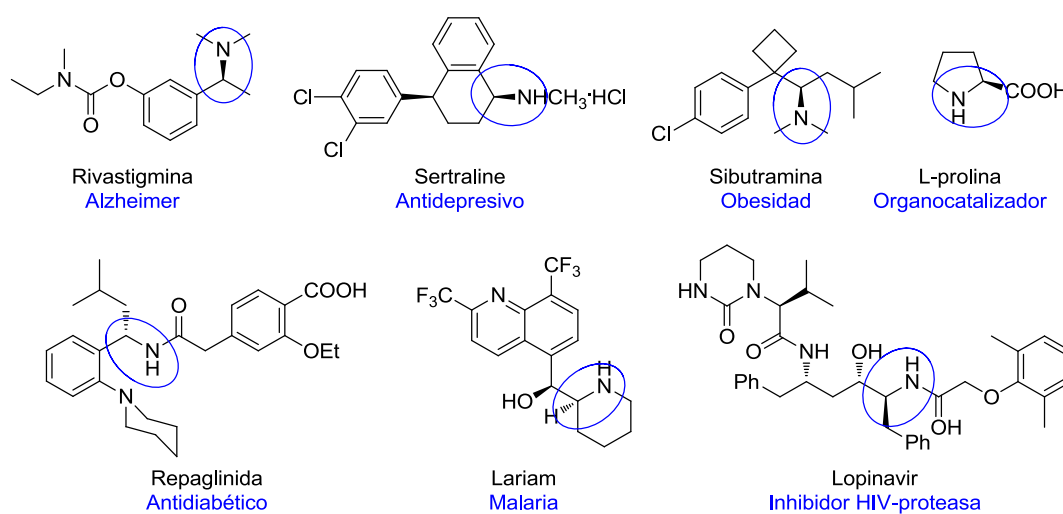


Figura 28. Modos de aproximación de la enona en el intermedio I.4.

#### IV.4. Adición de ácidos arilborónicos a sulfonil cetoiminas catalizada por Pd(II).

##### IV.4.1. Introducción.

Las aminas que llevan en su estructura un centro estereogénico unido al átomo de nitrógeno se encuentran entre las subunidades más frecuentes de moléculas bioactivas, productos naturales y ligandos quirales (**Figura 29**).<sup>100</sup> Por ello existe un gran interés en el desarrollo de nuevos métodos para su síntesis de manera enantioselectiva.



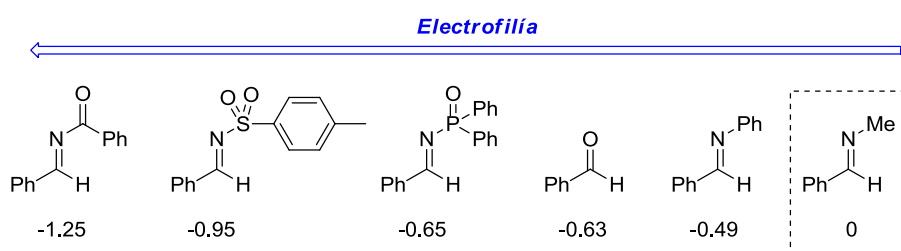
**Figura 29.** Estructuras de algunas aminas quirales con interés biológico.

Entre los métodos descritos para la preparación de aminas quirales, la adición de nucleófilos a iminas constituye una de las vías mejor establecidas.<sup>101</sup> En general, las iminas son menos electrófilas que sus compuestos carbonílicos homólogos, debido a que el átomo de oxígeno es más electronegativo que el de nitrógeno. Por ello, solo nucleófilos

<sup>100</sup> Nugent, T. C. "Chiral Amine Synthesis" Wiley-VCH, 2007.

<sup>101</sup> Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874. b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541. c) Ferraris, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9581. d) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315. e) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. f) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. g) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.

altamente reactivos como organolitios,<sup>102</sup> reactivos de Grignard,<sup>103</sup> organocupratos<sup>102</sup> y organocéricos<sup>102</sup> son capaces de reaccionar eficientemente con iminas. La electrofilia de las iminas puede modificarse seleccionando un sustituyente adecuado en el átomo de N, expandiéndose así el campo de aplicación de estos sustratos. La introducción de un sustituyente atractor de electrones en dicho N hace que la electrofilia de la imina aumente en función de dicha capacidad donadora, como se puede apreciar comparando las energías relativas de los correspondientes orbitales LUMO de varios sistemas derivados del benzaldehído (**Figura 30**).



**Figura 30.** Cálculos de la energía del orbital LUMO en eV (geometría optimizada para B3LYP/6-31G(d)) relativa a la imina derivada del benzaldehído con N-metilo.

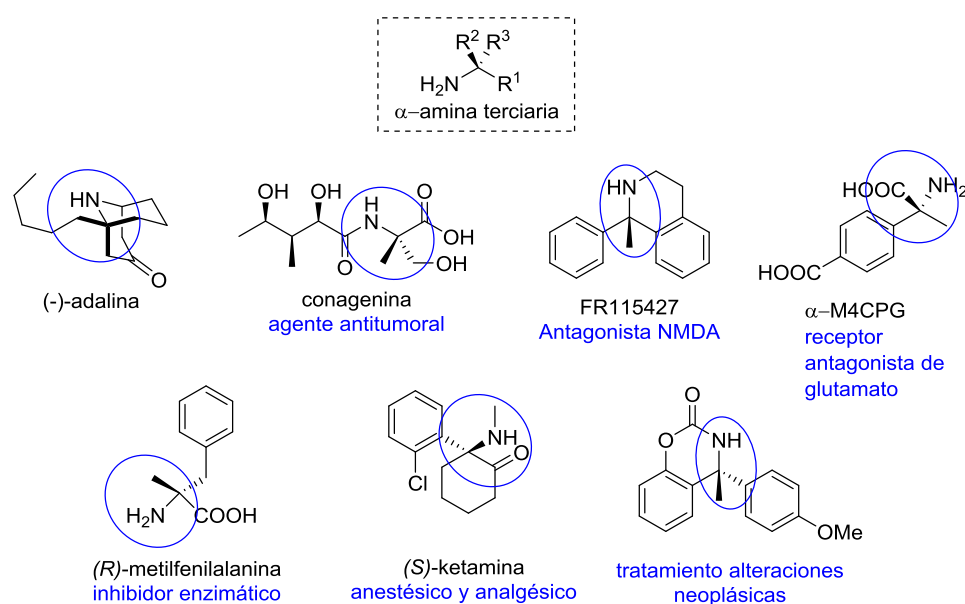
Iminas con el grupo activante apropiado (benzoílo, sulfonilo, *etc.*), reaccionan con algunos de los nucleófilos organometálicos previamente comentados, como los reactivos de Grignard, empleando condiciones de reacción mucho más suaves que dan lugar a reacciones más eficientes y sintéticamente útiles. La disponibilidad de este tipo de iminas activadas ha supuesto el punto de partida esencial para el desarrollo de un gran número de reacciones de adición asimétricas mediadas por catalizadores de Rh, Ir o Pd, entre otros.

Si bien es cierto que empleando distintos sistemas catalíticos basados en Cu, Zr, Rh y Pd existen muchos ejemplos para la arilación, alilación o alquilación de aldiminas (iminas derivadas de aldehídos), las versiones de estas reacciones empleando cetoiminas

<sup>102</sup> Ukaji, Y.; Watai, T.; Sumi, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1991**, 1555.

<sup>103</sup> Takahashi, H.; Chida, Y.; Yoshii, T.; Suzuki, T.; Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2071.

están mucho menos desarrolladas debido a que estas iminas derivadas de cetonas, más congestionadas estéricamente, son todavía menos electrófilas que las derivadas de aldehídos. Sin embargo, los productos formados mediante la arilación/alquilación de cetoiminas presentan un gran interés ya que el átomo de carbono al que está unido el nitrógeno es un centro cuaternario, y se encuentran en un elevado número de fármacos y productos naturales, como se puede ver en la **Figura 31**.



**Figura 31.** Ejemplos de moléculas biológicamente activas que contienen en su estructura  $\alpha$ -aminas terciarias.

Entre distintas aproximaciones para la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminas terciarias mediante reacciones catalíticas de formación de enlaces C-C empleando reactivos organometálicos, podríamos mencionar: a) una alilación de cetoiminas simples desarrollada por Kanai y Shibasaki que emplea catalizadores de cobre estabilizados por ligandos tipo bisfosfina,<sup>104</sup> b) reacciones de alquilación mediante la adición nucleófila de  $Me_2Zn$  y  $Et_2Zn$  a ceto-N-fosfinoil-iminas trifluorometiladas promovidas por un complejo

<sup>104</sup> Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687.

de cobre con un ligando bisfosforado (Charette y col.)<sup>105</sup> y c) reacciones de alquilación de cetoiminas diferentemente sustituidas empleando sales de Zirconio y un ligando quiral derivado de aminoácidos (Snapper y Hoveyda).<sup>106</sup> Sin embargo, la arilación enantioselectiva de cetoiminas no se describió hasta el año 2010, cuando el grupo de Hayashi desarrolló un sistema catalítico basado en Rh y un ligando tipo dieno con el que se alcanzaron excelentes rendimientos y excesos enantioméricos en la adición de tetraarilboratos de sodio a *N*-tosil cetoiminas acíclicas.<sup>107</sup> Esta última aproximación constituye uno de los métodos más eficientes para producir  $\alpha$ -diaril alquil aminas y  $\alpha$ -triaril aminas quirales. Entre las iminas más idóneas para este tipo de reacciones, las *N*-sulfonil iminas cíclicas han recibido considerable atención debido a las ventajas que ofrecen frente a otras: a) normalmente son más reactivas y b) y su estructura cíclica permite diferenciar mejor entre las dos caras proquirales, ya que la geometría está fijada y no hay influencia de equilibraciones Z/E. Las *N*-sulfonil iminas cíclicas más usadas en este contexto contienen anillos de cinco miembros que dan lugar a benzosultamas o anillos de seis miembros que dan lugar a benzosulfamidatos, productos de gran interés biológico y tecnológico. Algunos ejemplos de sultamas biológicamente activas son los que se observan en la **Figura 32** y entre sus aplicaciones destacan el tratamiento de diversas enfermedades como la epilepsia, el glaucoma y la leucemia. Además de su valor como fármacos, las sultamas se han empleado como auxiliares quirales,<sup>108</sup> edulcorantes artificiales<sup>109</sup> y como herbicidas agrícolas.<sup>110</sup> A pesar de la importancia de las sultamas en la química y la medicina, los métodos para su síntesis diastereomérica y enantioméricamente puras están todavía limitados.

---

<sup>105</sup> Lauzon, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2743.

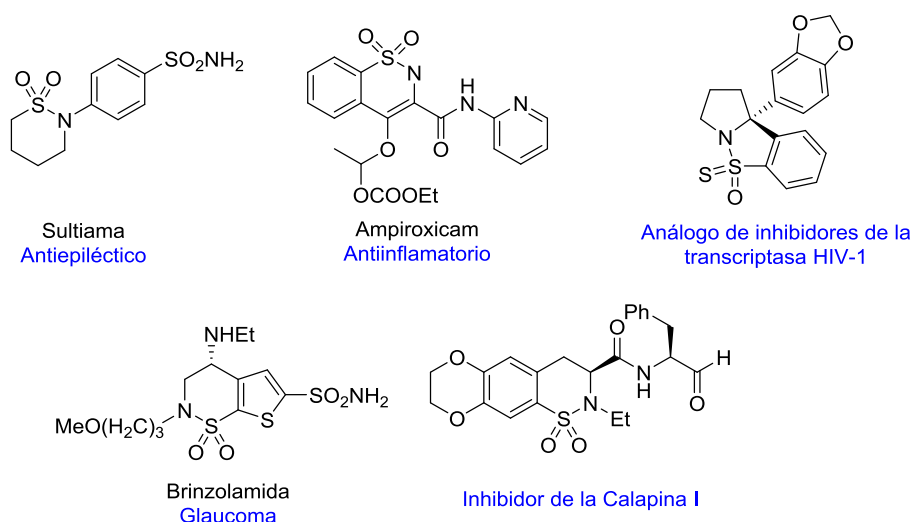
<sup>106</sup> Fu, P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530.

<sup>107</sup> Shintani, R.; Takeda, M.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13168.

<sup>108</sup> a) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 39. b) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241.

<sup>109</sup> Cohen, S. M. *J. Am. Diet Assoc.* **1986**, *86*, 929.

<sup>110</sup> Pasteis, R. J. *Eur. Patent* **1984**, *107*, 979.



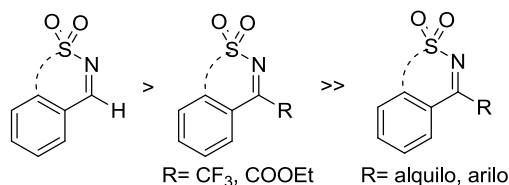
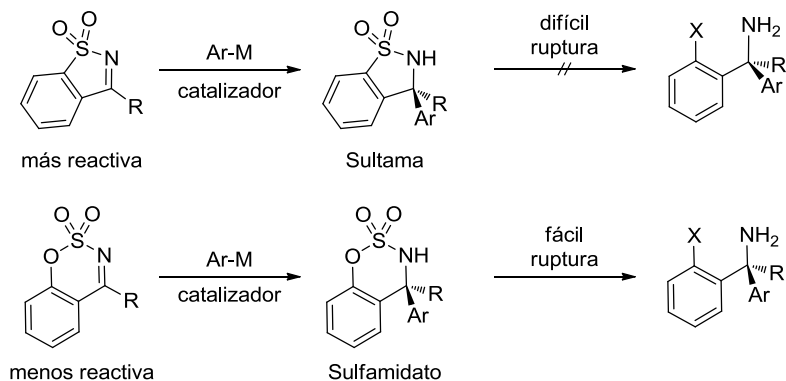
**Figura 32.** Sultamas de interés biológico.

En general, las *N*-sulfonil cetoiminas cíclicas son menos reactivas que las correspondientes aldimitas cíclicas, por lo que es común que para aumentar la electrofilia del doble enlace C=N lleven sustituyentes atractores de electrones como grupos CF<sub>3</sub> o ésteres (*Esquema 36, A*). Aunque las iminas con anillos de cinco miembros son más reactivas que las de seis, la ruptura del enlace S-N en las sultamas no es trivial, pudiéndose dar racemizaciones durante la desprotección de la correspondiente amina.<sup>111</sup> Por otra parte, los sulfamidatos resultantes de la alquilación/arilación de las iminas de ciclos de seis miembros sufren apertura de anillo más fácilmente y sin pérdida de pureza enantiomérica (*Esquema 36, B*).<sup>112</sup>

<sup>111</sup> Nishimura, T.; Noisiki, A.; Chit Tsui, G.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056.

<sup>112</sup> Takechi, R.; Nishimura, T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4918.

## A) Reactividad de las iminas cíclicas

B) *N*-sulfonil iminas de cinco miembros vs de seis miembros**Esquema 36.** Reactividad y utilidad de las *N*-sulfonil iminas cíclicas.

En el contexto de la presente Tesis Doctoral merecen una atención especial las reacciones de arilación enantioselectiva de *N*-sulfonil cetoiminas cíclicas empleando reactivos organoborados y catalizadores metálicos.

#### IV.4.2. Antecedentes de adiciones catalíticas enantioselectivas de reactivos organoborados a sulfonil cetoiminas cíclicas.

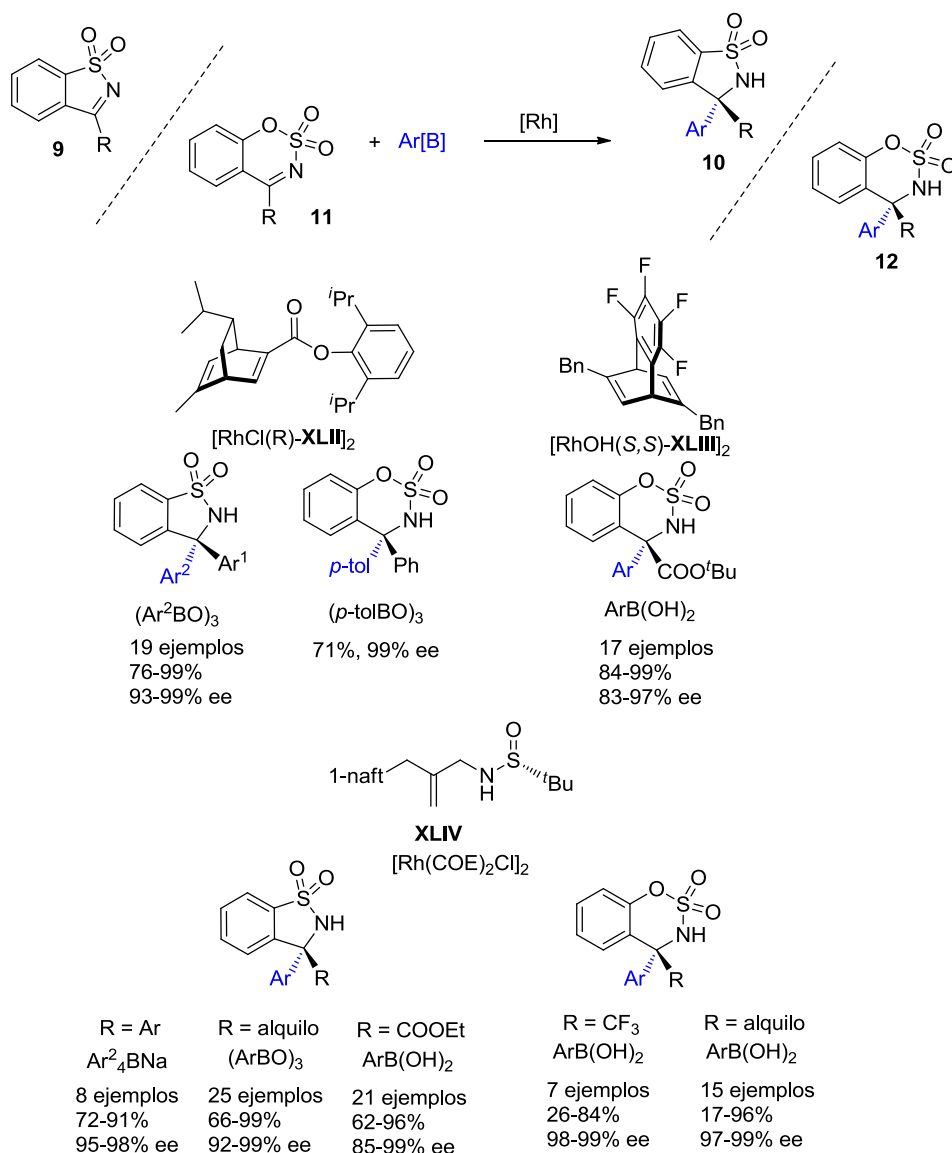
En 2012, Hayashi describió la primera adición asimétrica de boroxinas a *N*-sulfonil cetoiminas cíclicas catalizada por Rh (**Esquema 37**).<sup>111</sup> El screening de ligandos inicial incluyendo bifosfinas quirales estableció que el dieno **XLII** era el mejor ligando, obteniéndose las correspondientes benzosultamas **10** y benzosulfamidatos **12** diarilados (R = Ar) con buenos rendimientos (71-99%) y enantioselectividades de buenas a excelentes (93-99% ee). Una reducción con Magnesio en MeOH, promueve la ruptura del enlace S-N en las benzosultamas **10** para dar las correspondientes (triaril)metilaminas



enantioméricamente enriquecidas. Posteriormente, estos autores desarrollaron catalizadores de Rh conteniendo el ligando dieno tetrafluorado **XLIII** con los que se consigue una mejor reactividad y selectividad para sulfonil iminas de ciclos de seis miembros sustituidas con un grupo éster.<sup>112</sup> Este nuevo sistema catalítico permite la adición de diversos ácidos borónicos a las sulfonil iminas **11** con elevados rendimientos (84-99%) y excelentes excesos enantioméricos (83-97% ee), originando aductos **12** (R = COO<sup>t</sup>Bu) que demostraron ser precursores de  $\alpha,\alpha$ -diaril- $\alpha$ -*N*-metilaminoácidos. Más tarde, Xu y col. describieron que el ligando sulfonamida **XLIV** coordinado a Rh mediante el doble enlace y el átomo de S formaba un sistema altamente efectivo en la reacción de la sulfonil imina **9** con tetraarilboratos de sodio (para R = Ar) o boroxinas (para R = alquilo).<sup>113</sup> Este sistema también puede aplicarse a cetoiminas que llevan un grupo éster como sustituyente. La activación del doble enlace C=N que proporciona el grupo éster hace posible que para este tipo de sustratos sea posible el uso de ácidos borónicos como agentes arilantes. El sistema **XLIV** también es capaz de inducir selectividades muy elevadas en sulfoniminas de ciclos de seis tanto activadas con CF<sub>3</sub> como con grupos alquilo, obteniéndose los productos **12** con rendimientos variables (17-96%) y enantioselectividades excelentes en todos los casos (97-99% ee).

---

<sup>113</sup> a) Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971. b) Jiang, T.; Wang, Z.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 528.



**Esquema 37.** Arilación asimétrica de sulfonil cetoiminas cíclicas con reactivos organoborados catalizada por Rh.

La mayoría de las reacciones de arilación comentadas previamente requieren el uso de boroxinas y tetraarilboratos que hay que sintetizar y que normalmente se emplean en bastante exceso. Por todo esto, y por las desventajas del uso de Rh comentadas anteriormente (*Apartado IV.2.1.*), la catálisis con Pd está emergiendo como una

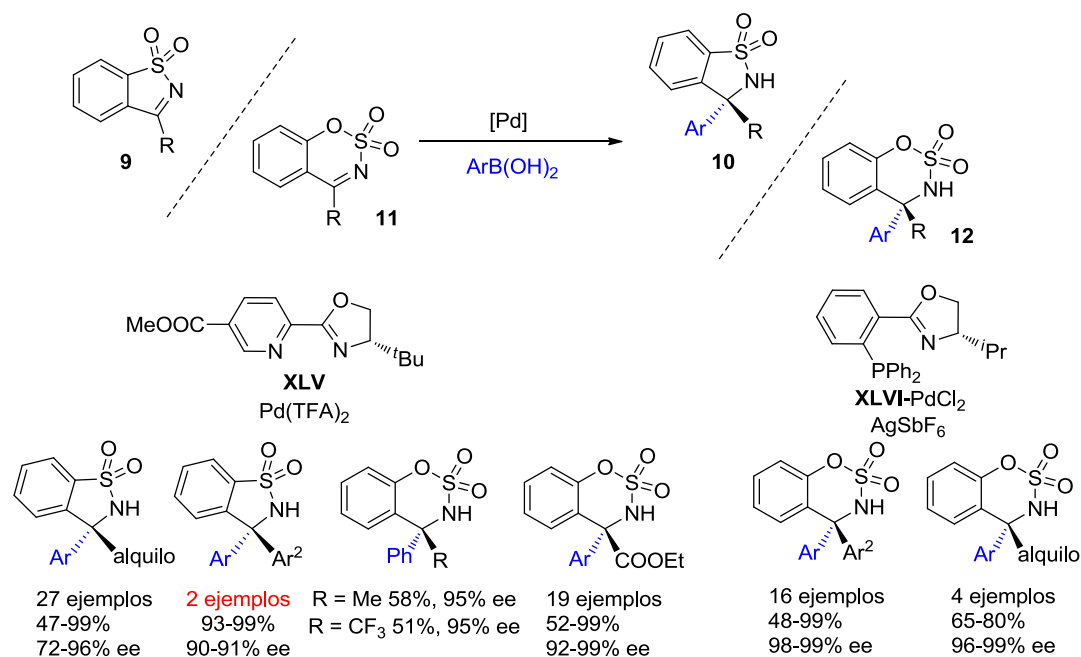
alternativa interesante a la catálisis con Rh, ya que es un metal bastante menos costoso, estable al aire y a la humedad y que tolera una gran cantidad de grupos funcionales. Además permite el uso de agentes borados comerciales como son los ácidos borónicos. Zhang y col. desarrollaron recientemente una metodología de arilación análoga a las descritas anteriormente pero utilizando Pd.<sup>114</sup> Como se puede ver en el *Esquema 38*, el sistema catalítico que describen se basa en el derivado de piridinoxazolina **XLV** como ligando *N,N'* y Pd(TFA)<sub>2</sub> como fuente de Pd. El sistema es especialmente eficiente para la arilación de sulfonil cetoiminas **9** alquil sustituidas (R = alquilo), obteniéndose los productos deseados **10** con buenos rendimientos (47-99%) y excesos enantioméricos altos (72-96% ee), en la mayoría de los casos. Además es posible bajar la carga catalítica al 1 mol% mediante la adición lenta del ácido borónico bajo atmósfera de oxígeno, evitándose así la desactivación del catalizador de Pd(II) por la formación de Pd black. En este estudio se incluyen también algunos sustratos aril sustituidos (R = arilo) con rendimientos satisfactorios y enantioselectividades algo más bajas (90-91%). Este sistema de Pd ha resultado ser también un buen candidato para la arilación de cetoiminas cíclicas de seis miembros **11**. Aunque los resultados obtenidos por Zhang<sup>114</sup> con la piridinoxazolina **XLV** eran bastante limitados en un primer momento, mediante la introducción de un grupo éster (R = COOEt) lograron la activación necesaria y fueron capaces de aplicar el sistema catalítico con éxito y sin necesidad de usar agentes organoborados más reactivos como boroxinas o tetraarilboratos.<sup>115</sup> Un complejo de Pd fosfino-oxazolina **XLVI-PdCl<sub>2</sub>** fue empleado por Hayashi y col. en esta misma reacción.<sup>116</sup> La introducción del grupo fosfina más donador que la piridina ejerce una influencia positiva en la reactividad del sistema permitiendo obtener los productos **12** derivados tanto de alquilo como de arilo con buenos rendimientos (48-99%) y excelentes enantioselectividades (96-99% ee) en todos los casos.

---

<sup>114</sup> Yang, G.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540.

<sup>115</sup> Quan, M.; Yang, G.; Xie, F.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 398.

<sup>116</sup> Jiang, C.; Lu, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9936.



**Esquema 38.** Arilación asimétrica de sulfonil cetoiminas cíclicas con ácidos arilborónicos catalizada por Pd(II).

#### IV.4.3. Antecedentes de adiciones catalíticas enantioselectivas de ácidos arilborónicos a sulfonil diiminas cíclicas.

Además de las sulfonil iminas cíclicas, se han descrito otros tipos de sustratos cíclicos en los que la adición de reactivos organometálicos genera centros cuaternarios unidos a N.

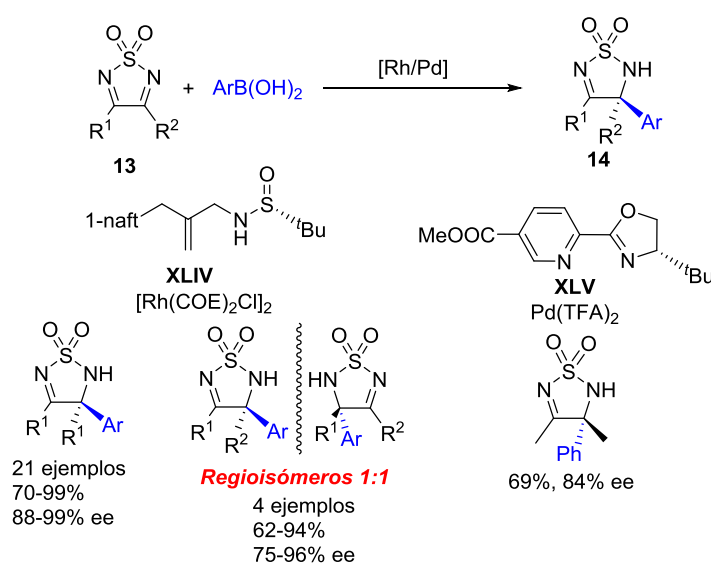
El grupo de Xu extendió la metodología ya desarrollada previamente para las sulfonil iminas cíclicas a sulfonil diiminas cíclicas **13** (**Esquema 39**

). Empleando el sistema **XLIV**-[Rh] se obtuvieron buenos resultados globales en términos de reactividad y selectividad en la arilación enantioselectiva de estos sustratos.<sup>117</sup>

<sup>117</sup> Wang, H.; Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3962.

En el año 2013 Zhang y col. describen un único ejemplo de arilación de una diimina simétrica ( $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ) catalizada por Pd usando como ligando la piridinoxazolina **XLV**, obteniéndose un rendimiento y exceso enantiomérico moderados, y requiriendo de una mayor carga catalítica que para las sulfonil iminas cíclicas.<sup>114</sup>

Las sulfonil diiminas cíclicas **13** asimétricas (cuando  $R^1$  y  $R^2$  son distintos), presentan un mayor reto sintético, ya que el ataque nucleófilo del agente borado puede darse a cualquiera de los dos C azometínicos, originando mezclas de productos **14**. Controlar la regioselectividad con estos sistemas ha resultado ser tremendamente complicado, dada la dificultad del nucleófilo para distinguir entre los dos centros reactivos y optar por atacar mayoritariamente uno de ellos. Así en el único sistema catalítico razonablemente efectivo basado en Rh y comentado anteriormente, la regioselectividad es prácticamente nula, obteniéndose una mezcla de los dos regioisómeros posibles en cantidad equimolar. Por tanto, el diseño de un sistema catalítico que además de ser altamente estereoselectivo sea regioselectivo aparece como un reto deseable.



**Esquema 39.** Adición de ácidos arilborónicos a sulfonil diiminas cíclicas.

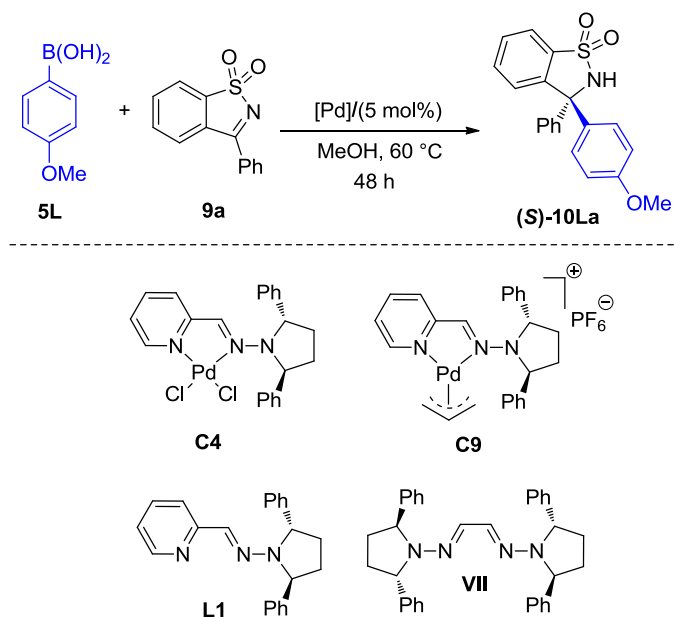
#### IV.4.4. Resultados y discusión.

Aunque se han conseguido grandes avances en este tipo de reacciones catalizadas por Pd, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos capaces de proporcionar elevadas enantioselectividades, independientemente de los sustituyentes de la sulfonil cetoimina, o la extensión a sulfonil diiminas, continúa siendo un objetivo de gran interés.

##### IV.4.4.1. Estudio preliminar del sistema catalítico.

Los ensayos preliminares se llevaron a cabo empleando como reacción modelo la adición del ácido *p*-metoxifenilborónico (**5L**) a la sulfonil imina **9a** catalizada por diferentes complejos de Pd, preformados (**C4** y **C9**) o generados *in situ* (*Esquema 40*). Los primeros resultados obtenidos (*Tabla 14*), empleando MeOH como disolvente a 60 °C, no fueron favorables. El complejo de Pd(II) neutro **C4** (entrada 1) se mostró totalmente inactivo. Esto se puede atribuir, como vimos en el *Apartado IV.3.3.1.* a que el cloro es un anión muy coordinante y sería necesario el empleo de alguna sal de Ag que sustrajera uno de estos cloros, generando así al menos una vacante de coordinación necesaria para iniciar el ciclo catalítico. Del mismo modo, empleando el complejo de Pd(II) catiónico **C9**, en ausencia (entrada 2) o presencia de cantidades equimoleculares de una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrada 3) se observan tan solo trazas del producto (*S*)-**10La**. Seguidamente se analizó con más detalle la naturaleza de la fuente de Pd, empleando complejos generados *in situ* con el ligando **L1**. Como se puede observar en el ciclo catalítico propuesto para esta reacción catalizada por Pd, y en el que entraremos con más detalle más adelante, todas las especies que intervienen en él son de Pd(II). Por tanto, un experimento control con una fuente de Pd(0) como Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> no mostró actividad catalítica (entrada 4). Afortunadamente, el empleo de fuentes de Pd con contraiones menos coordinantes [Pd(OAc)<sub>2</sub> y Pd(TFA)<sub>2</sub>] condujo a los primeros resultados prometedores (entradas 5 y 6), obteniéndose (*S*)-**10La** con rendimientos moderados (40-50%) y excesos enantioméricos elevados (94-96% ee). Resulta interesante la comparación del ligando piridinohidrazona **L1** con la bishidrazona derivada de glioxal **VII**, que no muestra

ninguna reactividad (entrada 7), sugiriendo que la presencia de un nitrógeno más básico como el del anillo de piridina es esencial para que la reacción tenga lugar.



**Esquema 40.** Estudio preliminar del sistema catalítico.

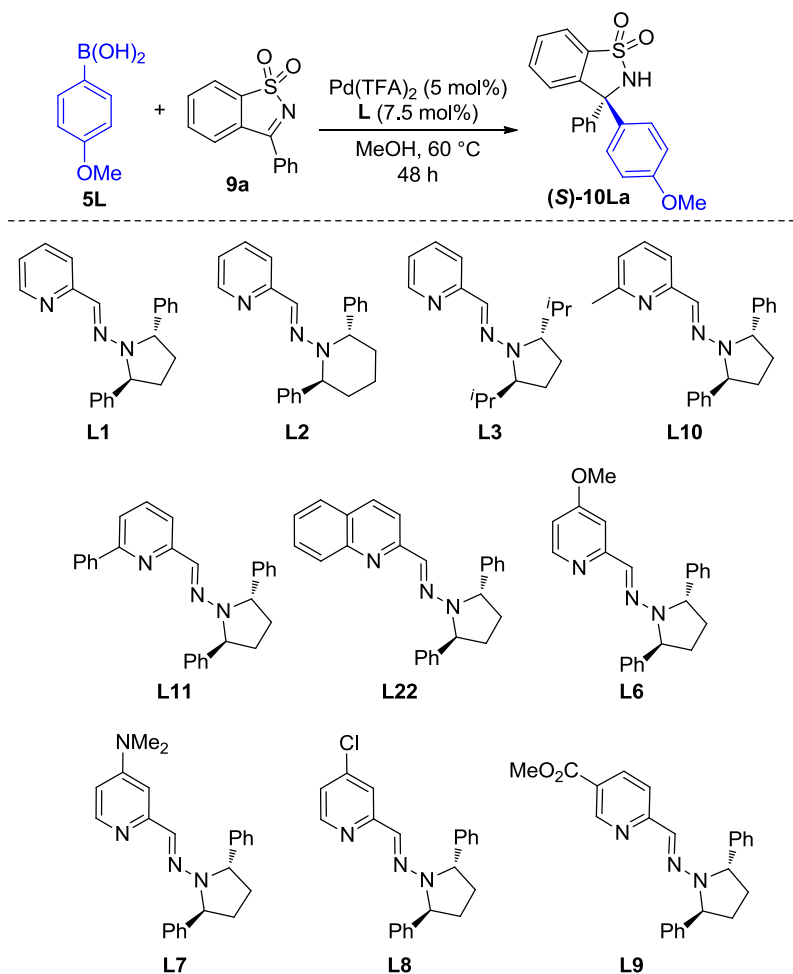
**Tabla 14.** Estudio preliminar del sistema catalítico.<sup>a</sup>

Entrada	[Pd]	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>C4</b>	nr	-
2	<b>C9</b>	nr	-
3 <sup>d</sup>	<b>C9</b>	trazas	-
4 <sup>e</sup>	<b>L1</b> /Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	nr	-
5 <sup>e</sup>	<b>L1</b> /Pd(OAc) <sub>2</sub>	40	94
6 <sup>e</sup>	<b>L1</b> /Pd(TFA) <sub>2</sub>	<b>50</b>	<b>96</b>
7 <sup>e</sup>	<b>VII</b> /Pd(TFA) <sub>2</sub>	nr	-

<sup>a</sup>Las reacciones se llevaron a cabo empleando **9a** (0.2 mmol), **5L** (0.3 mmol), y [Pd] (5 mol%) en MeOH (2 mL) a 60 °C tras 48 horas de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>Empleando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.2 mmol). <sup>e</sup>Catalizadores generados *in situ* empleando **L1** (7.5 mol%) y [Pd] (5 mol%).

#### IV.4.4.2. Optimización de la reacción: estructura del ligando.

Una vez establecida que la fuente de Pd más activa y selectiva para nuestro sistema era Pd(TFA)<sub>2</sub> se analizó la influencia de la estructura del ligando piridinohidrazona en la reacción modelo (*Esquema 41*).



*Esquema 41.* Optimización de la estructura del ligando.

En la



**15** se muestran los resultados obtenidos para la optimización de la estructura del ligando en la reacción modelo utilizando Pd(TFA)<sub>2</sub> como fuente de Pd y MeOH como disolvente a 60 °C.

**Tabla 15.** Optimización del ligando. <sup>a</sup>

Entrada	Ligando	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	L1	50	96
2	L2	35	80
3	L3	20	70
4	L10	trazas	-
5	L11	trazas	-
6	L22	trazas	-
7	L6	55	89
8	L7	65	90
9	L8	33	96
10	L9	56	94

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **9a** (0.2 mmol), **5L**(0.3 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L** (7.5 mol%) en MeOH (2 mL) a 60 °C durante 48 horas.  
<sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

Con respecto al ligando **L1** con el fragmento de 2,5-difenilpirrolidina que muestra una actividad catalítica moderada y enantioselectividad alta, el cambio de la estructura de la hidrazona por un anillo de piperidina en **L2**, en el que hay una mayor flexibilidad conformacional que dificulta la conjugación del par de electrones libres del nitrógeno con el sistema  $\pi$ , hace que disminuya la eficiencia del catalizador, obteniéndose el producto (*S*)-**10La** con un rendimiento y un exceso enantiomérico más bajo (entradas 1 vs 2,

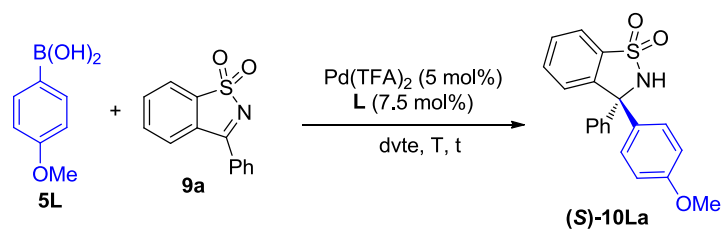
5). Por otro lado, el fragmento de 2,5-diisopropilpirrolidina de **L3** también proporciona una menor actividad catalítica y el entorno quiral menos selectivo de la serie

(entrada 3, **Tabla 15**). Una vez establecido que el fragmento de hidracina óptimo es el derivado de 2,5-difenilpirrolidina, se decidió explorar la influencia de los sustituyentes del anillo de piridina en la reactividad del sistema. Destacaremos que, al igual que ocurría en las reacciones de adición 1,4 discutidas previamente (**Apartado IV.3.3.3.**), la presencia de grupos alquílicos (R = Me) o arílicos en la posición C-6 del anillo de piridina (ligandos **L10**, **L11** y derivado de quinolina **L22**) tiene un efecto muy negativo sobre la actividad catalítica del sistema, observándose solo trazas del producto deseado tras 48 horas (**Tabla 15**, entradas 4, 5 y 6). En una siguiente etapa se evaluaron ligandos **L6-L9** que presentan sustituyentes electrodonadores [4-OMe, **L6** y 4-NMe<sub>2</sub>, **L7**] y electroattractores [4-Cl, **L8** y 5-CO<sub>2</sub>Me, **L9**] en el anillo de piridina en un intento por modular la basicidad del nitrógeno piridínico. Los resultados obtenidos con dichos ligandos muestran una influencia muy pobre de los sustituyentes ya que en ninguno de los casos se mejoran apreciablemente los resultados obtenidos con el ligando más simple **L1** (**Tabla 15**, entradas 7-10). Cabe destacar que con el ligando **L8** sustituido con un Cl en la posición 4 la reactividad del sistema disminuye moderadamente lo que puede ser indicativo de que una menor basicidad del nitrógeno piridínico provoca que la velocidad de reacción sea menor sin verse comprometida la selectividad del sistema. Destacaremos que durante el transcurso de estas reacciones (48h) se observa la formación de Pd black en mayor o menor extensión

#### **IV.4.4.3. Optimización de la reacción: disolvente y temperatura.**

Tras el estudio de optimización de la estructura del ligando, se procedió al análisis de la influencia del medio de reacción en el sistema catalítico empleando como ligando óptimo la piridinohidrazona **L1** (**Esquema 42**). En la **Tabla 16** se recogen los resultados obtenidos usando diversos disolventes. El uso de disolventes polares apróticos como el THF, el CH<sub>3</sub>CN y la DMF tiene un efecto perjudicial en la reactividad del sistema ya que tras 48 horas de reacción sólo se observan trazas del producto deseado (*S*)-**10La** (entradas 2, 3 y 4). El empleo de disolventes apróticos mucho menos polares como

el DCE, el tolueno y el trifluorotolueno proporciona rendimientos algo inferiores al alcanzado con MeOH (entradas 5-7).



**Esquema 42.** Estudio de reactividad y selectividad de la reacción en distintos disolventes.

Finalmente, se ha descrito que el uso de algunos aditivos o disolventes próticos más polares puede mejorar la reactividad de las reacciones de adición de ácidos arilborónicos catalizadas por Pd.<sup>118</sup> Siguiendo esta premisa, el uso de TFE como disolvente mejoró la reactividad del sistema considerablemente, alcanzándose un 85% de rendimiento tras 20 horas de reacción, minimizándose la reacción de homocoupling del ácido borónico y manteniéndose el nivel de enantioselectividad (entrada 8). La mejora de la reactividad alcanzada con este disolvente permitió bajar la temperatura a 40 °C alcanzándose un 96% de rendimiento sin pérdida de selectividad (**Tabla 16**, entrada 9). El hecho de que a 40 °C el rendimiento obtenido sea mayor que a 60 °C (96% vs 85%) (**Tabla 16**, entradas 8 y 9) se debe, al igual que observamos en la adición 1,4 a enonas, a que al aumentar la temperatura se favorecen las reacciones secundarias como la deboronación o el homocoupling del ácido borónico.

**Tabla 16.** Estudio de reactividad y selectividad de la reacción en distintos disolventes.<sup>a</sup>

<sup>118</sup> Sun, Y.-W.; Zhu, P.-L.; Xu, Q.; Shi, M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 3153.

Entrada	Ligando	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	MeOH	60	48	50	96
2 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	THF	60	48	trazas	-
3 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	CH <sub>3</sub> CN	60	48	trazas	-
4 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	DMF	60	48	trazas	-
5 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	DCE	60	48	46	96
6 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	Tolueno	60	48	40	96
7 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	48	37	92
8 <sup>c</sup>	<b>L1</b>	TFE	60	20	85	97
<b>9<sup>c</sup></b>	<b>L1</b>	<b>TFE</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>96</b>	<b>96</b>
10	<b>L6</b>	TFE	40	20	85	95
11	<b>L7</b>	TFE	40	20	96	94
12	<b>L8</b>	TFE	40	20	56	96
13	<b>L9</b>	TFE	40	20	88	94

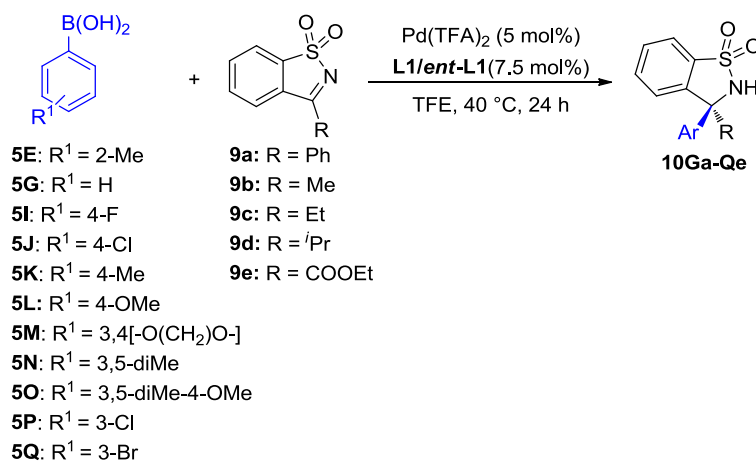
<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **9a** (0.2 mmol), **5L** (0.3 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L** (7.5 mol%) en el disolvente correspondiente (2 mL) a la temperatura indicada. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales.

Seguidamente, en las nuevas condiciones optimizadas (TFE como disolvente a 40 °C, se evaluaron de nuevo los ligandos **L6-L9**, susceptibles de modular la capacidad donadora del ligando sobre el metal. Como se observó anteriormente, el ligando **L8** muestra una actividad marcadamente menor que el resto de la serie obteniéndose solamente un 56% de rendimiento (*Tabla 16*, entrada 12). Los ligandos **L6** y **L7** con sustituyentes donadores de electrones en la posición 4 que hacen el nitrógeno piridínico más básico no mejoran la reactividad del sistema en TFE (*Tabla 16*, entradas 10 y 11).

#### IV.4.4.4. Extensión de la reacción a otras sulfonil iminas diferentemente sustituidas.

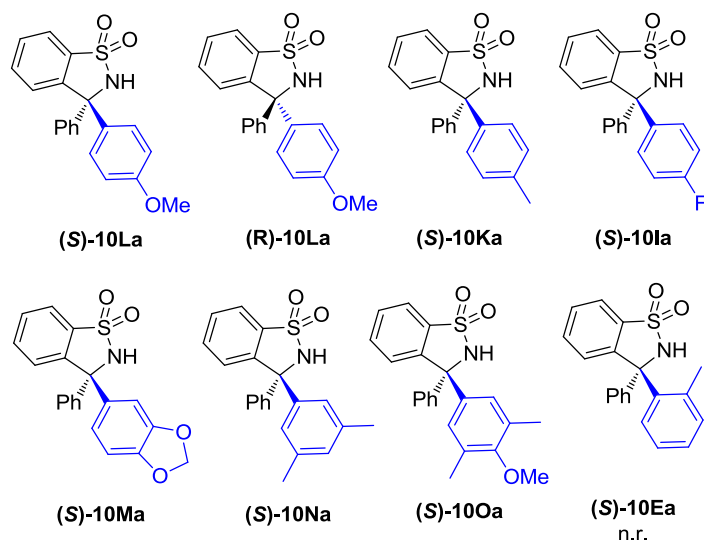
Una vez optimizada la reacción para el sustrato modelo **9a** se extendió la metodología a sulfonil iminas cíclicas diferentemente sustituidas (R = Ph, **9a**; R = Me,

**9b**; R = Et, **9c**, R = <sup>i</sup>Pr, **9d** y R = COOEt, **9e**). Además se emplearon distintos ácidos borónicos conteniendo sustituyentes tanto atractores como donadores de electrones en diferentes posiciones del anillo aromático (*Esquema 43*).



*Esquema 43.* Arilación de sulfonil iminas con distintos sustituyentes catalizada por Pd(II).

En primer lugar se adicionaron diferentes ácidos borónicos a la sulfonil imina **9a** con R = Ph. Los resultados obtenidos para los productos descritos en la *Figura 33* se detallan en la *Tabla 17*. Los ácidos borónicos sustituidos en 3 y 4 dan buenos resultados en términos de reactividad y selectividad. Tanto los ácidos borónicos sustituidos con grupos donadores de electrones (entradas 1-3) como los que llevan atractores de electrones dieron buenas enantioselectividades aunque el rendimiento baja ligeramente al usar ácidos borónicos deficientes en electrones o di/tri-sustituidos y son necesarios tiempos de reacción más largos (entradas 4-7). Sin embargo, el ácido borónico **5E** sustituido en orto no dio reactividad en este sistema. Cabe destacar que es posible obtener los dos enantiómeros de los productos simplemente cambiando el ligando **L1** por su enantiómero *ent-L1* como se puede ver para el producto (*R*)-**10La** (entrada 2).



**Figura 33.** Compuestos obtenidos en la arilación de la sulfonil imina **9a** con distintos ácidos arilborónicos catalizada por Pd(II).

**Tabla 17.** Arilación enantioselectiva de la sulfonil imina **9a** catalizada por Pd(II).<sup>a</sup>

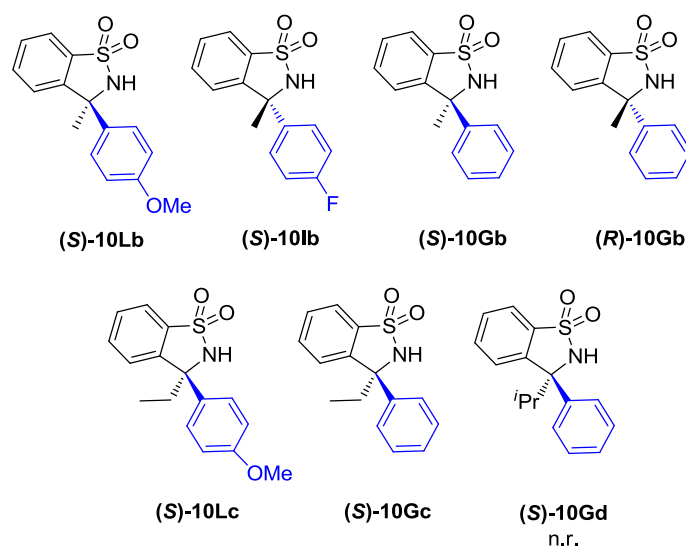
Entrada	5	Producto	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	5L	(S)-10La	20	98	97
2 <sup>d</sup>	5L	(R)-10La	20	98	95
3	5K	(S)-10Ka	24	95	97
4 <sup>e</sup>	5I	(S)-10Ia	48	75	93
5	5M	(S)-10Ma	48	80	96
6	5N	(S)-10Na	48	70	90
7	5O	(S)-10Oa	48	99	95

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **9a** (0.2 mmol), **5** (0.3 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) en TFE (2 mL) a 40 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>La reacción tiene lugar con *ent*-**L1**. <sup>e</sup>Reacción tiene lugar a 60 °C.

Además de las sulfonil iminas aromáticas, se evaluaron las sulfonil iminas alifáticas derivadas de metilo **9b**, etilo **9c** e isopropilo **9d** (**Figura 34**). Empleando la sulfonil imina **9b** se obtienen los productos (S)-**10Lb**, (S)-**10Ic** y (S)-**10Gb** con excelentes

resultados empleando los ácidos borónicos **5L** (con sustituyente donador de electrones), **5G** y **5I** (con sustituyente atractor de electrones) aunque nuevamente para este último se necesitará un tiempo de reacción prolongado (*Tabla 18*, entradas 1-3). Además, para el sustrato (*S*)-**10Gb** se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente obteniéndose el producto con un rendimiento menor en un tiempo de reacción más prolongado y con similar exceso enantiomérico (entrada 4). Se sintetizó a su vez el enantiómero (*R*)-**10Gb** con buen rendimiento y enantioselectividad (*Tabla 18*

*Tabla 18*, entrada 5). Dados los buenos resultados obtenidos con este producto se hizo un ensayo bajando la carga catalítica al 3%, sin embargo, desafortunadamente no se observó prácticamente producto tras tres días de reacción. A su vez, la sulfonil imina **9c** reacciona con los ácidos borónicos **5L** y **5G** originando los productos (*S*)-**10Lc** y (*S*)-**10Gc** con elevados rendimientos y enantioselectividades (*Tabla 18*, entradas 6 y 7) Para la sulfonil imina **9d** derivada de isopropilo no se observa reactividad, obteniéndose los productos de partida inalterados (*Tabla 18*, entrada 8).



**Figura 34.** Productos obtenidos en la arilación de las sulfonil iminas **9b** y **9c** con distintos ácidos arilborónicos.

**Tabla 18.** Adición de los ácidos arilborónicos a las sulfonil iminas **9b**, **9c** y **9d**.<sup>a</sup>

Entrada	<b>5</b>	<b>9</b>	Producto	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>5L</b>	<b>9b</b>	( <i>S</i> )- <b>10Lb</b>	24	96	98
2 <sup>d</sup>	<b>5I</b>	<b>9b</b>	( <i>S</i> )- <b>10Ib</b>	48	90	98
3	<b>5G</b>	<b>9b</b>	( <i>S</i> )- <b>10Gb</b>	24	95	97
4 <sup>e</sup>	<b>5G</b>	<b>9b</b>	( <i>S</i> )- <b>10Gb</b>	72	85	98
5 <sup>f</sup>	<b>5G</b>	<b>9b</b>	( <i>R</i> )- <b>10Gb</b>	24	95	98
6	<b>5L</b>	<b>9c</b>	( <i>S</i> )- <b>10Lc</b>	24	99	92
7	<b>5G</b>	<b>9c</b>	( <i>S</i> )- <b>10Gc</b>	24	94	97
8	<b>5L</b>	<b>9d</b>	<b>10Ld</b>	24	nr	-

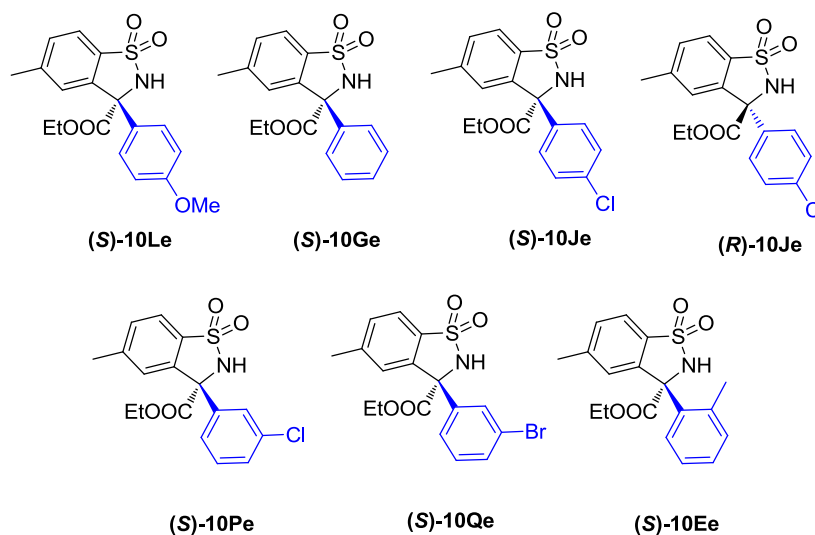
<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **9b-d** (0.2 mmol), **5** (0.3 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) en TFE (2 mL) a 40 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía.

<sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>Reacción tiene lugar a 60 °C. <sup>e</sup>Reacción tiene lugar a ta. <sup>f</sup>La reacción tiene lugar con *ent-L1*

Además de los sustratos sulfonil imina con grupos aromáticos o alifáticos se evaluó el derivado del éster etílico **9e**, que es más reactivo que los anteriores ya que el grupo éster aumenta la electrofilia que presenta el doble enlace C=N, y cuyos productos son  $\alpha$ -aminoésteres disustituidos que pueden convertirse fácilmente en aminoácidos no naturales y aminoalcoholes, importantes intermedios sintéticos de interés (**Figura 35**). Empleando el sustrato **9e**, los exeso enantiomérico en general son ligeramente inferiores a los observados anteriormente, sin embargo gracias a su mayor reactividad es posible alcanzar mejores rendimientos en tiempos de reacción más cortos incluso empleando ácidos arilborónicos con sustituyentes atractores de electrones en meta y para (**Tabla 19**, entradas 2-6). Empleando el ácido borónico **5L** con un sustituye donador de electrones, la selectividad del proceso cae frente al resto de la serie obteniéndose un 86% de exeso enantiomérico (**Tabla 19**, entrada 1). El aumento de la reactividad es tan marcado que incluso es posible la adición de ácidos borónicos sustituidos en la posición orto del anillo aromático obteniéndose el producto (*S*)-**10Ea** con un buen rendimiento del 85% y un excelente exeso enantiomérico del 92% (**Tabla 19**, entrada 7). Como venimos



ejemplificando en el desarrollo de las aplicaciones de la presente Tesis Doctoral, el enantiómero (*R*) de uno de los productos se pudo sintetizar fácilmente con resultados similares a los obtenidos para el enantiómero (*S*), simplemente llevando a cabo la reacción con el ligando *ent*-L1 (Tabla 19, entrada 4).



**Figura 35.** Adición enantioselectiva 1,2 de **5** a la sulfonil imina **9e** catalizada por Pd(II).

**Tabla 19.** Adición enantioselectiva 1,2 de **5** a la sulfonil imina **9e** catalizada por Pd(II).<sup>a</sup>

Entrada	<b>5</b>	Producto	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>5L</b>	( <i>S</i> )-10Le	12	98	86
2	<b>5G</b>	( <i>S</i> )-10Ge	12	93	92
3	<b>5J</b>	( <i>S</i> )-10Je	16	98	93
4 <sup>d</sup>	<b>5J</b>	( <i>R</i> )-10Je	16	98	93
5	<b>5P</b>	( <i>S</i> )-10Pe	16	85	92
6	<b>5Q</b>	( <i>S</i> )-10Qe	16	99	92
7	<b>5E</b>	( <i>S</i> )-10Ee	48	85	92

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **9e** (0.2 mmol), **5** (0.3 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) en TFE (2 mL) a 40 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>Reacción llevada a cabo con *ent*-L1.

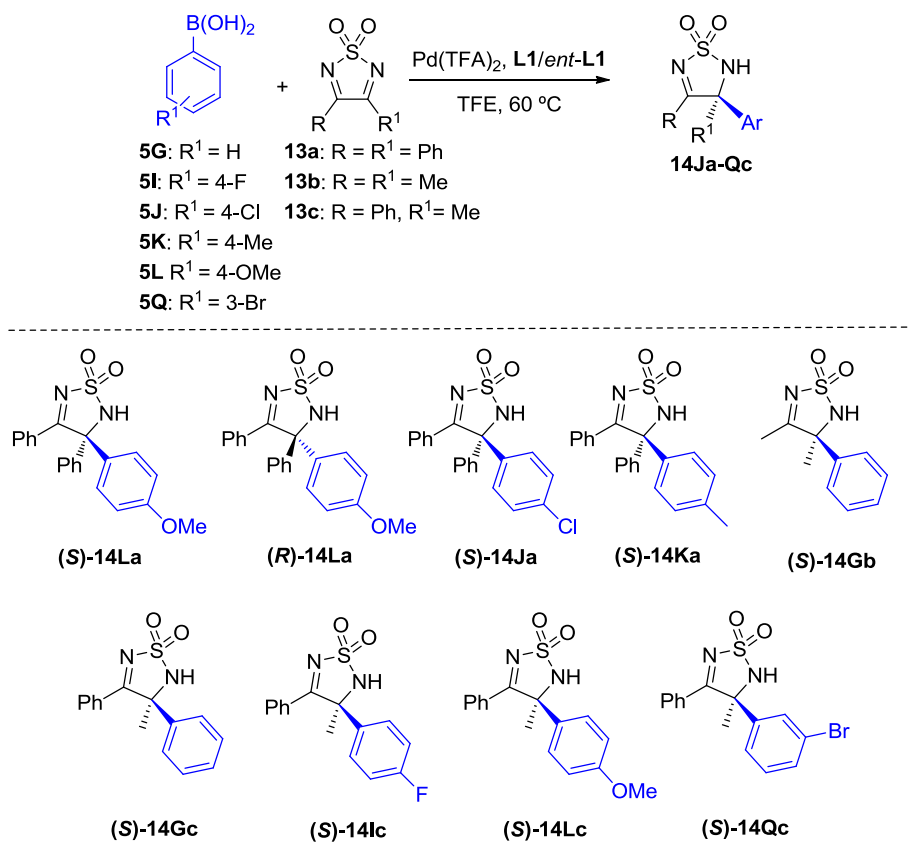
#### IV.4.4.5. Extensión de la reacción a sulfonil diiminas.

Una vez exploradas distintas variantes de sulfonil iminas cíclicas con excelentes resultados, nos propusimos la extensión de nuestro sistema catalítico a las diiminas cíclicas **13**, sustratos no resueltos con catálisis de Pd.<sup>119</sup> Como vimos en el *Apartado IV.4.3.*, el control total de la selectividad (regio- y enantio-selectividad) en este tipo de sustratos cuando se encuentran sustituidos con dos grupos de diferente naturaleza supone un gran reto sintético, tampoco resuelto con catálisis de Rh. La reacción entre las sulfonil diiminas **13** y los ácidos arilborónicos tuvo lugar en las condiciones anteriores aunque requirió una mayor temperatura de 60 °C (*Esquema 44*). Los óxidos de 1,2,5-tiadiazol trisustituidos **14** se obtienen en general con buenos rendimientos y enantioselectividades. El compuesto simétrico **13a** con R = R<sub>1</sub> = Ph reacciona con ácidos borónicos sustituidos tanto con atractores de electrones como con donadores de electrones dando lugar a las tiazolinas **14Ja-La** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, si bien en el caso del derivado clorado (*S*)-**14Ja** es necesaria la adición lenta del ácido borónico **5J** durante 48 horas (*Tabla 20*, entradas 1, 3 y 4). Utilizando el ligando *ent*-**L1** se ha sintetizado el producto (*R*)-**14La** con rendimiento y exceso enantiomérico idéntico al obtenido para su enantiómero (entrada 2). El sustrato **13b** con R = R<sub>1</sub> = Me es un compuesto más inestable en las condiciones de reacción, aunque más reactivo ya que la reacción se completa en un tiempo de reacción menor, siendo necesaria la adición lenta de ácido borónico para un resultado óptimo (*Tabla 20*, entrada 5). En el caso del tiazol **13c** asimétrico (R = Ph, R<sub>1</sub> = Me) se esperaba que la diferencia de reactividad observada anteriormente para los derivados de arilo y alquilo fuera suficiente como para que la reacción tuviera lugar únicamente por uno de los dobles enlaces C=N que presenta la molécula. Tras llevar a cabo la reacción en las condiciones mencionadas anteriormente y tras tan sólo 24 horas de reacción se observa por <sup>1</sup>H-RMN que el sustrato de partida se ha consumido y sólo se observan las señales correspondientes a uno de los dos

---

<sup>119</sup> Álvarez-Casao, Y.; Monge, D.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5104.

regioisómeros posibles, el que viene del ataque del nucleófilo al C=N con R = Me. Como se puede ver en la **Tabla 20**, los rendimientos son buenos en el caso de derivados (S)-**14Ic**, (S)-**14Lc** y (S)-**14Qc** con sustituyentes atractores y donadores de electrones (**Tabla 20**, entradas 7, 8 y 9) y excelente para el derivado de ácido fenilborónico (S)-**14Gc** (**Tabla 20**, entrada 6). En todos los casos las enantioselectividades son excelentes. Es importante destacar que aunque en un primer momento se pensó que la regioselectividad viene ejercida por el ligando piridinohidrazona, en las reacciones racémicas llevadas a cabo con un sistema Pd-bipiridina también se observaba sólo uno de los regioisómeros posibles (el mismo que para el sistema enantioselectivo) por lo que la regioselectividad de la reacción viene dada por el sistema Pd-ligando nitrogenado independientemente de la naturaleza de este ligando. Como se comentó anteriormente, en el sistema descrito por Xu y col.<sup>118</sup> no se observa regioselectividad, sin embargo, nuestro sistema es capaz de ejercer regioselectividad total obteniendo uno sólo de los dos regioisómeros con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos.



**Esquema 44.** Arilación enantioselectiva de **5** a las diiminas **13a-c** catalizada por Pd(II).

**Tabla 20.** Adición catalítica enantioselectiva de **5** a las diiminas **13a-c** catalizada por Pd(II).<sup>a</sup>

Entrada	<b>5</b>	<b>13</b>	Producto	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>5L</b>	<b>13a</b>	( <i>S</i> )- <b>14La</b>	24	89	95
2 <sup>d</sup>	<b>5L</b>	<b>13a</b>	( <i>R</i> )- <b>14La</b>	24	89	95
3	<b>5J</b>	<b>13a</b>	( <i>S</i> )- <b>14Ja</b>	48	97	95
4 <sup>e</sup>	<b>5K</b>	<b>13a</b>	( <i>S</i> )- <b>14Ka</b>	24	85	95
5 <sup>d</sup>	<b>5G</b>	<b>13b</b>	( <i>S</i> )- <b>14Gb</b>	16	90	96
6	<b>5G</b>	<b>13c</b>	( <i>S</i> )- <b>14Gc</b>	24	95	96
7	<b>5I</b>	<b>13c</b>	( <i>S</i> )- <b>14Ic</b>	24	75	95
8	<b>5L</b>	<b>13c</b>	( <i>S</i> )- <b>14Lc</b>	24	65	96
9	<b>5Q</b>	<b>13c</b>	( <i>S</i> )- <b>14Qc</b>	24	70	92

<sup>a</sup>Las reacciones tienen lugar con **13a-c** (0.2 mmol), **5** (0.3 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%), **L1** (7.5 mol%) en TFE (2 mL) a 60 °C. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC con columnas quirales. <sup>d</sup>Reacción llevada a cabo con *ent*-**L1**. <sup>e</sup>Adición lenta del ácido borónico.

La configuración absoluta (*S*) de algunos de los productos **10** y **14** se asignó mediante comparación directa de su rotación óptica o de los tiempos de retención de los correspondientes cromatogramas de HPLC con los valores descritos en la bibliografía.<sup>120</sup> La configuración absoluta del resto de productos se asignó por analogía asumiendo un transcurso uniforme de la reacción.

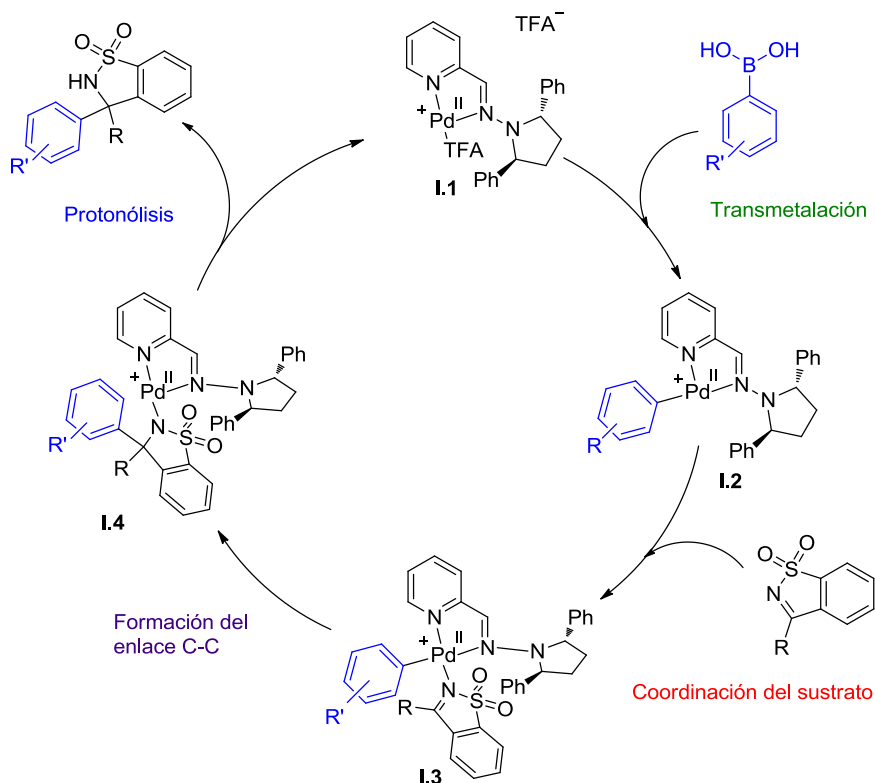
<sup>120</sup> **10La**, **10Ka**, **10Ia** y **10Ma**: Nishimura, T.; Noisiki, A.; Chit Tsui, G.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056. **10Lb** y **10Lc**: Jiang, T.; Wang, Z.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 528. **14Ja**: Wang, H.; Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3962. **10Gb**, **10Gc**, **14Gb**: Yang, G.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540. **10Qd**: Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971.

#### IV.4.4.6. Mecanismo de la reacción y transcurso estereoquímico.

El mecanismo propuesto para la reacción es el que se observa en el *Esquema 45*. La primera etapa es una transmetalación del agente borado a la especie de Pd coordinada al ligando piridinohidrazona en el que el grupo arilo se posiciona en *trans* al N menos donador generando el intermedio **I.2**. Seguidamente, el nitrógeno del sustrato de sulfonil imina cíclica se coordina al metal disminuyendo la carga positiva de éste y estabilizando el intermedio **I.3**. A continuación se transfiere el grupo arilo al carbono azometínico formándose el nuevo enlace C-C. En recientes estudios computacionales de sistemas relacionados, se propone a esta etapa como la determinante de la velocidad y de la enantioselectividad.<sup>121</sup> Finalmente, un protón del disolvente se transfiere al átomo de nitrógeno para formar el producto y regenerar la especie catalítica **I.1**. Es importante destacar que en ningún paso del ciclo catalítico se ha producido cambio del estado de oxidación del Pd(II).

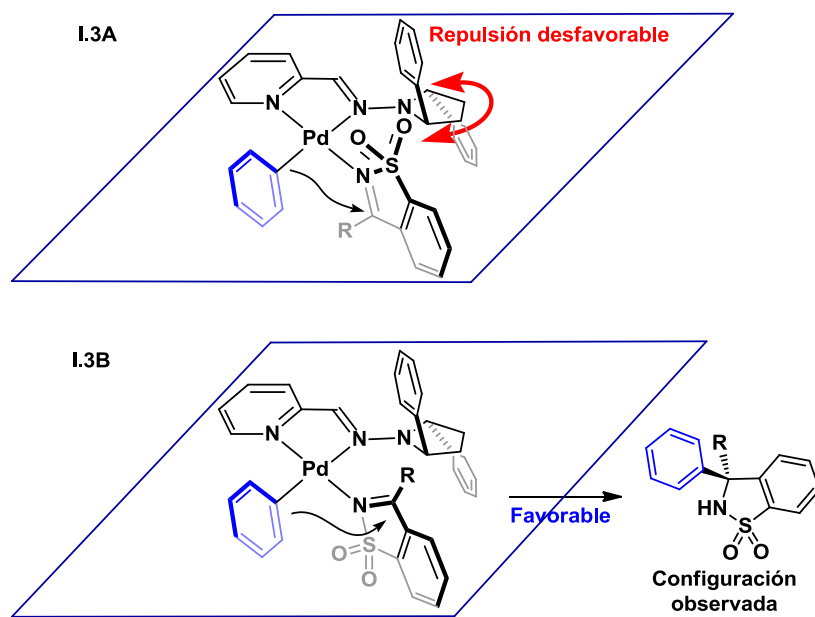
---

<sup>121</sup> Quan, M.; Yang, G.; Xie, F.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 398.



**Esquema 45.** Ciclo catalítico propuesto para la adición 1,2 catalizada por Pd(II).

En el intermedio **I.3** hay dos modos de coordinación de la sulfonil imina al complejo de Pd (**Figura 36**). En la especie **I.3A**, la sulfonil imina se aproxima de tal manera que existe una repulsión tanto estérica como electrónica de los oxígenos del grupo sulfona con el fenilo del ligando; mientras que en el modo de coordinación de **I.3B**, estas repulsiones se evitan por lo que esta disposición presenta mayor estabilidad y es la que adoptaría preferiblemente el sustrato en el estado de transición. Esta segunda aproximación origina el enantiómero de la configuración absoluta observada para los productos obtenidos.



**Figura 36.** Posibles aproximaciones de la sulfonil imina en el intermedio **I.3**.



## V. Conclusiones.

De los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha sintetizado una nueva familia de ligandos *N,N'* heterobidentados **L** que contienen en su estructura un fragmento de piridina o quinolina combinado con hidrazonas derivadas de hidracinas enantiopuras de simetría  $C_2$ . Además se han sintetizado ligandos tri- tetra- y pentadentados.
- Se han sintetizado con éxito complejos estables de Ni(II) y Pd(II), y ha sido posible un análisis estructural detallado de los complejos de Ni(II) **C2** y **C3** y de Pd(II) **C4**, **C5**, **C7-C9** mediante estudios de difracción de Rayos X.
- La actividad catalítica de complejos de **L**/Pd(II) ha sido evaluada en diversas reacciones de interés: acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura asimétrica y adición 1,4/1,2 de ácidos arilborónicos a dobles enlaces C=C y C=N.
- El sistema **L1**/Pd(OAc)<sub>2</sub> ha proporcionado resultados satisfactorios en la síntesis de biarilos conteniendo fragmentos naftilo/naftilo y naftilo/fenilo.
- El sistema **L1**/Pd(TFA)<sub>2</sub> ha proporcionado resultados buenos en la adición 1,4 de ácidos arilborónicos a ciclohexenonas β,β'-disustituidas y excelentes en la adición 1,2 a sulfonil cetoiminas. Además, la metodología ha sido extendida a sulfonil diiminas, obteniéndose elevados rendimientos y enantioselectividades junto con regioselectividades completas en sustratos asimétricos, lo que constituye un hecho sin precedentes hasta la fecha.



## VI. Parte Experimental.

### VI.1. Métodos generales.

Las evaporaciones de **disolventes** se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado N<sub>2</sub> comercial calidad “U” y Ar comercial calidad “N-48”.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.), empleando placas cromatográficas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub> de 0.25 mm de espesor. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las placas cromatográficas 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 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y 400 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), revelador de KMnO<sub>4</sub> (10 g de KMnO<sub>4</sub>, 66 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 17 mL de AcOH, 1 L de H<sub>2</sub>O) y revelador de ninhidrina (0.1% en EtOH al 96%).

Las **purificaciones** de los compuestos obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.063-0.0200 mm, 0.040-0.063 mm) o alúmina neutra (0.2-0.063 mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.
- Cromatografía en placas semipreparativas empleando placas cromatográficas de vidrio prefabricadas de gel de sílice de un espesor de 0.25 mm (*Panreac DC-Fertigplatten SIL G-25 UV254*).
- Cristalizaciones, a partir de los disolventes adecuados.

- Destilaciones a presión reducida

Los compuestos sintetizados descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y en algunos casos por los de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

La **determinación de las relaciones enantioméricas** se ha llevado a cabo mediante separación cromatográfica por HPLC (Equipo Waters 2695 con detector Waters 2996 (*Photodiode Array*), empleando columnas con la fase estacionaria quirál (*Daicel Chiralpak OJ-H, AD-H, OD, AS, IA, IB*) adecuada en cada caso y mezclas de *n*-hexano y 2-propanol como fase móvil.

Los **puntos de fusión** (P.f.) se han medido empleando un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los **poderes rotatorios** ( $[\alpha]_D$ ) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un polarímetro *Perkin-Elmer 341 MC* o *Jasco P-2000*, empleando luz amarilla de Na ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) y celda de 1 dm de longitud.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón** ( $^1\text{H}$ -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz), *Advance AV 300* (300 MHz), *Bruker DPX 400* (400 MHz), *Bruker AMX 500* (500 MHz) y *Advance AV 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en  $\text{CDCl}_3$  (comercial),  $\text{C}_6\text{D}_6$  (secado sobre Na), acetona- $\text{d}_6$  (comercial),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (comercial) y  $\text{DMSO-d}_6$  (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 ( $\delta$ ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete de doblete), dt (doble triplete), h (heptete) y m (multiplete).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13** ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se han registrado a 75, 100 o 125 MHz en espectrómetros *Bruker AMX 300*, *Advance AV*

300, Bruker DPX 400, Bruker AMX 500 y Advance AV 500. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.

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 y en el Servicio de Laboratorio de Rayos X del CITIUS (Sevilla) por el Dr. Javier Iglesias Sigüenza, usando un difractorómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* (radiación  $\text{MoK}_\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

○ Los **espectros de masas** (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ* de los Servicios Generales de la Universidad de Sevilla (CITIUS). En los datos de los espectros de baja resolución, se indican los valores de la relación masa/carga ( $m/z$ ) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso. En los espectros de alta resolución se comparan el valor de  $m/z$  encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular, con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

## VI.2. Disolventes y productos comerciales.

### Disolventes.

Acetato de Etilo (AcOEt) (VWR)

Acetonitrilo (*Fluka*)

Cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) (*Panreac*)

Diclorometano (DCM) (VWR)

Dietil éter (Et<sub>2</sub>O) (VWR)

Hexano (VWR)

Tetrahidrofurano (*Panreac*)

Tolueno (*SDS*)

Para HPLC se utilizaron hexano y 2-propanol comerciales calidad HPLC (VWR)

### Productos comerciales.

(3*R*,6*R*)-2,7-Dimetil-3,6-octanodiol (*Jülich Fine Chemicals*)

1,2-Dicloroetano (*Aldrich*)

1,2-Dimetoxietano (*Aldrich*)

1,5-Difenilpentano-1,5-diona (*Acros*)

1-Bromo-2,3-dimetoxinaftaleno (**4b**) (*Aldrich*)

1-Bromo-2-metilnaftaleno (*Aldrich*)

1-Bromociclohexano (*Alfa Aesar*)

1-Bromonaftaleno (*Aldrich*)

1-Fenilpropano-1,2-diona (*TCI*)

2,4-Dimetil-6-nitroanilina (*Aldrich*)

2,6-Dibromopiridina (*Aldrich*)

2'-Bromoacetofenona (*Alfa Aesar*)

2-Acetilfenol (*Aldrich*)

2-Bromo-3-nitrotolueno (**4e**) (*Aldrich*)

2-Bromo-1,3-dimetilbenceno (*Aldrich*)

2-Bromoacetofenona (*Aldrich*)  
2-Bromobenzaldehido (*Acros*)  
2-Bromobenzoato de metilo (*Aldrich*)  
2-Ciclohexenona (**7c**) (*Aldrich*)  
2-Formilquinolina (**3t**) (*Aldrich*)  
2-Metoxinaftaleno (*Aldrich*)  
2-Nitro-1-naftol (*Aldrich*)  
2-Propanol (*Fluka*)  
3-Metil-2-ciclohexenona (**7a**) (*Aldrich*)  
4-Dimetilaminopiridina (*Aldrich*)  
6-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-formilpiridina (**3s**) (*Aldrich*)  
6-(4-clorofenil)-2-formilpiridina (**3p**) (*Aldrich*)  
6-(4-fluorofenil)-2-formilpiridina (**3o**) (*Aldrich*)  
6-(4-Metoxifenil)-2-formilpiridina (**3n**) (*Aldrich*)  
6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina (*Aldrich*)  
6-Bromo-2-formilpiridina (*Aldrich*)  
6-Metil-2-formilpiridina (**3h**) (*Aldrich*)  
8-Hidroxi-2-formilquinolina (**3v**) (*Fluka*)  
Acetato de Paladio(II) (*Aldrich*)  
Acetofenona (*Aldrich*)  
Ácido 1-naftilborónico (**5A**) (*Aldrich*)  
Ácido 2,4,6-trimetilfenilborónico (*Aldrich*)  
Ácido 2,6-dimetilfenilborónico (*Aldrich*)  
Ácido 2-bifenilborónico (**5C**) (*Aldrich*)  
Ácido 2-formilfenilborónico (**5F**) (*Aldrich*)  
Ácido 2-hidroxifenilborónico (**5D**) (*Aldrich*)  
Ácido 2-metoxifenilborónico (**5D**) (*Aldrich*)  
Ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (**5M**) (*Aldrich*)  
Ácido 3,5-bis(trifluorometil)-2-fenilborónico (*Aldrich*)  
Ácido 3,5-dimetil-4-metoxifenilborónico (**5O**) (*Aldrich*)

Ácido 3,5-dimetilfenilborónico (**5N**) (*Aldrich*)

Ácido 3-bromofenilborónico (**5Q**) (*TCI*)

Ácido 3-clorofenilborónico (**5P**) (*TCI*)

Ácido 4-(*tert*-butil)fenilborónico (*Aldrich*)

Ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (**5H**) (*Aldrich*)

Ácido 4-clorofenilborónico (**5J**) (*Aldrich*)

Ácido 4-fluorfenilborónico (**5I**) (*Aldrich*)

Ácido 4-metil-1-naftilborónico (**5B**) (*Aldrich*)

Ácido 4-metoxifenilborónico (**5L**) (*Aldrich*)

Ácido bromhídrico en acético al 33% (*Aldrich*)

Ácido clorhídrico (*Panreac*)

Ácido fenilborónico (**5G**) (*Aldrich*)

Ácido fórmico (*Aldrich*)

Ácido nítrico (*Panreac*)

Ácido *o*-tolilborónico (**5E**) (*Strem*)

Ácido *p*-tolilborónico (**5K**) (*Aldrich*)

Ácido *p*-toluensulfónico (*Acros*)

Ácido sulfúrico (*Panreac*)

Ácido trifluoroacético (*Fluka*)

Anhídrido trifílico (*Aldrich*)

Bencil (*Aldrich*)

Bicarbonato sódico (*Aldrich*)

Borano sulfuro de dimetilo (*Acros*)

Borato de trimetilo (*Acros*)

Borohidruro de sodio (*Aldrich*)

Bromuro de cobre (*Aldrich*)

Bromuro de etilmagnesio (*Aldrich*)

Bromuro de fenilmagnesio (*Aldrich*)

Bromuro de isopropilmagnesio (*Aldrich*)

Bromuro de metilmagnesio (*Aldrich*)



Carbonato de cesio (*Panreac*)  
Carbonato de sodio (*Panreac*)  
Cloruro amónico (*Panreac*)  
Cloruro de hierro (III) (*Alfa Aesar*)  
Cloruro de mesilo (*Acros*)  
Cloruro de *p*-toluensulfonilo (*Alfa Aesar*)  
Cloruro de tionilo (*Aldrich*)  
Cloruro de tributilestaño (*Aldrich*)  
Cloruro de zinc (*Panreac*)  
Cloruro sódico (*Panreac*)  
*D*-Prolina (*Aldrich*)  
Diacetil (*TCI*)  
Dietilamina (*Aldrich*)  
Dihidrógeno fosfato sódico (*Aldrich*)  
Dimetilformamida (*Aldrich*)  
Hidracina monohidrato (*Aldrich*)  
Hidróxido sódico (*SDS*)  
*L*-Prolina (*Aldrich*)  
Magnesio (*Aldrich*)  
*N,N*-dimetilaminopiridina (*Fluka*)  
*N*-bromosuccinimida (*Aldrich*)  
*n*-Butil-litio (*Aldrich*)  
Níquel(II) dibromoetilenglicol dimetiléter (*Aldrich*)  
Nitrito de sodio (*Fluka*)  
Oxalato de dietilo (*Aldrich*)  
Óxido de selenio (*Aldrich*)  
Óxido de silicio (*SDS*)  
Paladio dicloro bisacetoniitrilo (*Aldrich*)  
Piridina (*Aldrich*)  
Sacarina (*Aldrich*)

Sulfamida (*TCI*)

Sulfato de magnesio (*Panreac*)

Sulfato sódico (*Panreac*)

Sulfito sódico (*Aldrich*)

*tert*-Butanol (*Aldrich*)

*tert*-Butilamina (*Aldrich*)

Tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (*Strem*)

Tetrametiletilendiamina (*Aldrich*)

Tiosulfato sódico (*Aldrich*)

Trietilamina (*SDS*)

Trifluoroacetato de Paladio(II) (*TCI*)

Trifluoroetanol (*TCI*)

Trifluorotolueno (*Aldrich*)

Yodo (*Aldrich*)

### VI.3. Síntesis de ligandos piridino y quinolinohidrazona.

#### VI.3.1. Síntesis de materias primas.

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

(2*S*,5*S*)-1-Amino-2,5-difenilpirrolidina (**2a**).<sup>122</sup>

(2*S*,6*S*)-1-Amino-2,6-difenilpiperidina (**2b**).<sup>122</sup>

(3*S*,6*S*)-3,6-Octanediol, 2,7-dimethyl-, 3,6-dimethanesulfonate, (**1c-Ms**)<sup>123</sup>

3-Metil-2-formilpiridina (**3b**).<sup>124</sup>

3-Metoxi-2-formilpiridina (**3c**).<sup>125</sup>

4-(Dimetilamino)-2-formilpiridina (**3e**).<sup>126</sup>

4-Cloro-2-formilpiridina (**3f**).<sup>!Error! Marcador no definido.</sup>

4-Metoxi-2-formilpiridina (**3d**).<sup>127</sup>

6-(2-Hidroxifenil)-2-formilpiridina (**3u**).<sup>128</sup>

6-(2-Metoxifenil)-2-formilpiridina (**3r**).<sup>129</sup>

6-(Naftalen-1-il)-2-formilpiridina (**3j**).<sup>130</sup>

6-Formilnicotinato de metilo (**3g**).<sup>131</sup>

6-Fenil-2-formilpiridina (**3i**).<sup>132</sup>

6-Mesitil-2-formilpiridina (**3l**).<sup>133</sup>

---

<sup>122</sup> Lassaletta, J. M.; Alcarazo, M.; Fernández, R. *Chem. Commun.*, **2004**, 298.

<sup>123</sup> Piccinini, A.; Kavanagh, S. h A.; Connon, P. B.; Connon, St. *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 608.

<sup>124</sup> Kurata, H.; Uto, Y.; Fujibayashi, Y.; Kohama, T.; Tanimoto, T.; Karasawa, H. *PCT Int. Appl.*, 2006004200, **2006**.

<sup>125</sup> Harriman, G. C.; Mase, C. E.; Harwood, J.; Bhat, S.; Greenwood, J. R. *PCT Int. Appl.*, 2013071169 **2013**.

<sup>126</sup> Rodríguez-López, R.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J.M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9915.

<sup>127</sup> Comba, P.; Morgen, M.; Wadepohl, H. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6481.

<sup>128</sup> Requet, A.; Yalgin, H.; Prim, D. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 1378.

<sup>129</sup> Ramirez-Monroy, A.; Swager, T. M. *Organometallics* **2011**, *30*, 2464.

<sup>130</sup> Wang, T.; Xin-Qi Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Wang, K.; Jun-Fang Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2014**, *33*, 194.

<sup>131</sup> Kramer, R. A.; Brömer, M. C.; Forkel, N. V.; Bannwarth, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4273.

<sup>132</sup> Wang, T.; Hao, X.-Q.; Zhang, X.-X.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8964.

6,6'-Diformil-2,2'-bipiridina (**3w**).<sup>134</sup>

6,6''-Diformil-2,2':6',6''-terpiridina (**3x**).<sup>135</sup>

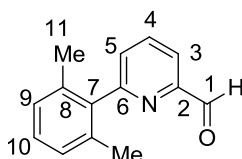
Ligando **VII**<sup>122</sup>

Ligando **VIII**<sup>136</sup>

### VI.3.2. Procedimiento general para la síntesis de picolinaldehídos sustituidos en C6.

A una disolución de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (186 mg, 3 mol%) en DME seco (10 mL), se añade 6-bromo-2-formilpiridina (1 g, 5.38 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se adiciona ácido aril borónico, y una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (5.5 mL) y se calienta a reflujo (90 °C) durante 16 h. Posteriormente se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se separan las fases y la fase acuosa se lava con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con NaCl sat. (1 x 50 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna.

#### VI.3.2.1. 6-(2,6-Dimetilfenil)picolinaldehído (**3k**).



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.2.*, usando ácido 2,6-dimetilfenilborónico (1.13 g, 7.53 mmol). El crudo de reacción se purifica mediante

<sup>133</sup> Wang, C.-Y.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4012.

<sup>134</sup> Ulucam, G.; Beynek, N.; Seller, Z.; Akalin, G.; Turan, G.; Benkli, K. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements **2008**, *183*, 2237. Ilyashenko, G.; Choudhury, R.; Motevalli, M.; Watkinson, M. *Synlett* **2006**, *11*, 1759.

<sup>135</sup> Champouret, Y. D. M.; Chaggar, R. K.; Dadhiwala, I.; Fawcett, J.; Solan, G. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 79.

<sup>136</sup> Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

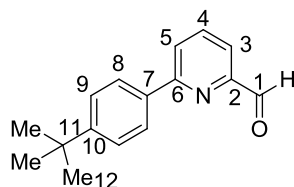
cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 1:15), obteniéndose **3k** como un sólido blanco (1.02 g, 97%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.12 (s, 1H, H1), 7.96 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H3 y H5), 7.49-7.47 (m, 1H, H4), 7.24 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H10), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H9), 2.06 (s, 6H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.8 (C1), 160.7 (C6), 152.8 (C2), 139.2 (C4), 137.4 (C8), 135.7 (C7), 128.9 (C10 o C5), 128.4 (C10 o C5), 127.8 (C9), 119.6 (C3), 20.2 (C11).

HRMS (CI): *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO (M<sup>+</sup>) 211.0997, encontrado 211.0997.

#### VI.3.2.3.6-[4-(*tert*-Butil)fenil]picolinaldehído (**3m**).

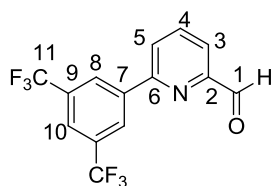


Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.2.*, usando ácido 4-(*tert*-butil)fenil borónico (1.34 g, 7.53 mmol). El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 1:8), obteniéndose **3m** como un sólido amarillo (1.12 g, 87%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.17 (s, 1H, H1), 8.04-8.00 (m, 2H, H8), 7.93-7.88 (m, 3H, H3, H4 y H5), 7.56-7.53 (m, 2H, H9), 1.38 (s, 9H, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.0 (C1), 158.0 (C6), 153.0 (C2 o C10), 152.7 (C2 o C10), 137.6 (C4), 135.4 (C7), 126.7 (C5), 125.9 (C8), 124.2 (C9), 119.4 (C3), 34.7 (C11), 31.2 (C12).

HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO (M<sup>+</sup>) 239.1310, encontrado 239.1318.

**VI.3.2.2. 6-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil]picolinaldehído (3q).**


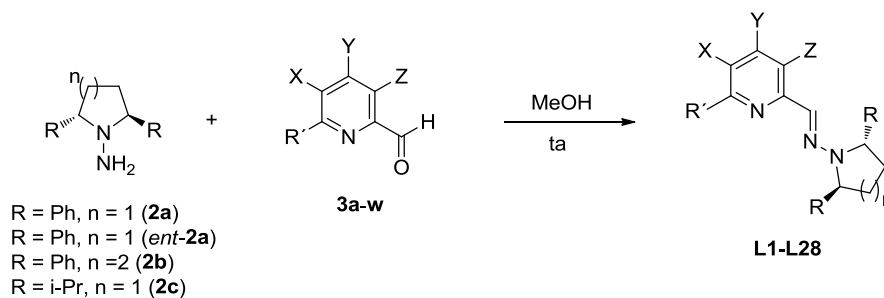
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el **apartado VI.3.2.**, usando ácido 3,5-bis(trifluorometil)-2-fenil borónico (1.94 g, 7.53 mmol). El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 1:8), obteniéndose **3q** como un sólido amarillo (1.16 g, 71%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.20 (s, 1H, H1), 8.58 (s, 2H, H8), 8.08-7.98 (m, 4H, H3, H4, H5 y H10).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.2 (C1), 154.5 (C6), 153.1 (C2), 140.1 (C4), 138.5 (C7), 132.5 (C9, c, *J*<sub>C-F</sub> = 33 Hz), 127.1 (C ar), 127.0 (C ar), 124.4 (C10), 123.3 (C11, c, *J*<sub>C-F</sub> = 271 Hz), 121.2 (C3).

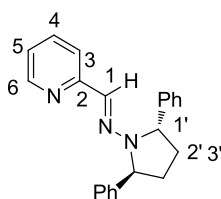
**HRMS (CI)** *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NOF<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 319.0432, encontrado 319.0437.

### VI.3.3. Procedimiento general para la síntesis de ligandos piridino y quinolinohidrazona.



A una disolución de la hidracina **2** (1.1 eq) en MeOH (1 mL) y a temperatura ambiente, se añade lentamente una disolución del aldehído correspondiente **3** (1 eq) en MeOH (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Las piridino/quinolino-hidrazonas resultantes que precipitan total o parcialmente se filtran, se lavan con MeOH frío y se secan a presión reducida. En las aguas madres que contienen cantidades variables de ligando se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando los disolventes indicados en cada caso.

### VI.3.3.1. Ligando piridinohidrazona L1.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3a** (780  $\mu$ L, 8.1 mmol) y **2a** (2.1 g, 8.9 mmol). El producto deseado precipita en el medio de reacción, se filtra y se lava con MeOH frío. Se obtiene **L1** como un sólido blanco (1.9 g, 75%).

**P.f.** = 162-164 °C.

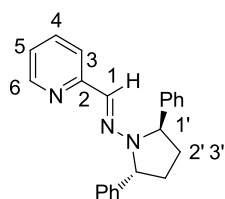
$[\alpha]_D^{20} = -451.2$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, H6), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H3), 7.44 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H5), 7.37-7.34 (m, 4H, Ph), 7.27-7.24 (m, 6H, Ph), 7.02, (s, 1H, H1), 6.94 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H4), 5.23 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz, H1'), 2.62-2.54 (m, 2H, H2' o H3'), 1.91-1.85 (m, 2H, H2' o H3').

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.2 (C2), 148.5 (C6), 142.8 (C4), 135.8 (C1), 131.7(Ph), 128.5 (Ph), 126.9 (Ph), 126.2 (Ph), 120.9 (C3), 118.4 (C5), 65.3(C1'), 31.4 (C2').

**HRMS(EI)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 327.1735, encontrado 327.1730.

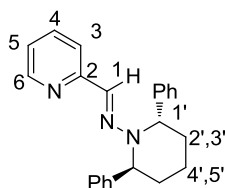


**VI.3.3.2. Ligando piridinohidrazona *ent*-L1.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3a** (190  $\mu$ L, 2 mmol) y **ent-2a** (0.5 g, 2.1 mmol). El producto deseado precipita en el medio de reacción, se filtra y se lava con MeOH frío. Se obtiene **ent-L1** como un sólido blanco (491 mg, 75%). Los datos espectroscópicos son idénticos a los de **L1**.

$[\alpha]_D^{20} = 435.6$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

### VI.3.3.3. Ligando piridinohidrazona **L2**.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3a** (170  $\mu$ L, 1.8 mmol) y **2b** (0.5 g, 2.0 mmol). El producto deseado precipita en el medio de reacción, se filtra y se lava con MeOH frío. Se obtiene **L2** como un sólido amarillo claro (384 mg, 85%).

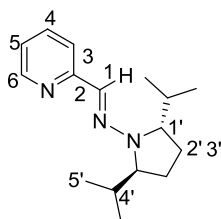
**P.f.** = 174-175 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -224.2$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.22 (m, 1H, H6), 7.32-7.23 (m, 9H, Ph, H3, H4, y H5), 7.21-7.11 (m, 4H, Ph), 6.82 (s, 1H, H1), 5.04 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, H1'), 2.14-1.99 (m, 4H, H2' y H3'), 1.59-1.47 (m, 2H, H4' y H5').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 156.6 (C2), 148.4 (C6), 141.5 (C4), 135.7 (C1), 131.2 (Ph), 128.3 (Ph), 127.7 (Ph), 126.7 (Ph), 121.0 (C3), 118.3 (C5), 61.4 (C1'), 31.7 (C2'), 18.4 (C4').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 341.1892, encontrado 341.1903.

VI.3.3.4. Ligando piridinohidrazona **L3**.

A una disolución de **1c**-Ms (463 mg, 1.4 mmol) en 2-propanol (1.5 mL) se añade  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL, 42 mmol, 30 eq). La mezcla se agita vigorosamente a 60 °C durante 14 h. El crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL), se lava con  $\text{NaHCO}_3$  sat. ( $2 \times 5$  mL),  $\text{NaCl}$  sat. ( $1 \times 5$  mL), y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . La disolución etérea resultante que contiene el crudo de la hidracina **2c** se emplea directamente en el siguiente paso. Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el apartado VI.3.3. a partir de **3a** (95  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) y **2c** (7.5 mL, 0.14M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{EtOAc}:\text{n-hexano}$  1:9). Se obtiene **L3** como un aceite amarillo (125 mg, 48%).

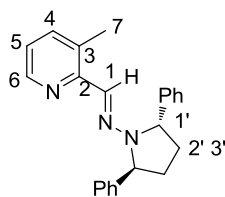
$$[\alpha]_D^{20} = -451.2 \text{ (} c \text{ 0.5, CHCl}_3 \text{)}.$$

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.42 (ddd, 1H,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, H6), 7.77 (dt, 1H,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, H3), 7.58-7.51 (m, 1H, H4), 7.25 (sa, 1H, H1), 7.01-6.94 (m, 1H, H5), 3.83-3.71, (m, 2H, H1'), 2.54-2.37 (m, 2H, H4'), 1.94-1.78 (m, 2H, H2' o H3'), 1.77-1.65 (m, 2H, H2' o H3'), 0.93 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz, H5'), 0.76 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz, H5').

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.3 (C2), 148.7 (C6), 135.8 (C1), 127.3 (C4), 120.2 (C3), 117.6 (C5), 66.0 (C1'), 28.4 (C2'), 23.5 (C4'), 19.4 (C5'), 16.1 (C5').

**HRMS (EI)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 259.2048, encontrado 259.2044.

### VI.3.3.5. Ligando piridinohidrazona **L4**.



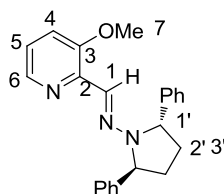
Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3b** (147 mg, 1.2 mmol) y **2a** (313 mg, 1.3 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 3:7). Se obtiene **L4** como un aceite marrón (174 mg, 42%).

$[\alpha]_D^{20} = -225.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H6), 7.42-7.32 (m, 4H, Ph), 7.31-7.22 (m, 6H, Ph), 7.08 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H4), 6.99 (s, 1H, H1), 6.53 (dd, 1H, *J* = 6.0, 2.3 Hz, H5), 5.21 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H1'), 3.72 (s, 3H, H7), 2.60-2.54 (m, 2H, H2' o H3'), 1.93-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.9 (C2), 153.9 (C6), 142.9 (C4), 140.4 (C3), 136.0 (C1), 131.9 (Ph), 128.5 (Ph), 126.8 (Ph), 126.2 (Ph), 115.9 (C5), 65.6 (C1'), 31.4 (C2'), 25.2 (C7).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 341.1897, encontrado 341.1892.

**VI.3.3.6. Ligando piridinohidrazona L5.**

Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3c** (106 mg, 0.8 mmol) y **2a** (210 mg, 0.9 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 1:1). Se obtiene **L5** como un sólido amarillo claro (186 mg, 65%).

**P.f.** = 111-113 °C.

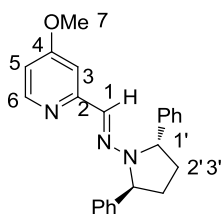
$[\alpha]_D^{20} = -233.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13-8.07 (m, 1H, H6), 7.42-7.15 (m, 11H, H4 y Ph), 7.03-6.88 (m, 2H, H1 y H5), 5.34 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H1'), 3.59 (s, 3H, H7), 2.66-2.45 (m, 2H, H2' o H3'), 1.93-1.72 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.7 (C2), 144.6 (C3), 143.1 (C1), 141.5 (C6), 128.6 (C4), 128.5 (Ph), 127.1 (Ph), 126.7 (Ph), 126.3(Ph), 121.4 (C3 o C5), 118.1 (C3 o C5), 65.0 (C1'), 55.6 (C7), 31.2 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 357.1841, encontrado 357.1844.

### VI.3.3.7. Ligando piridinohidrazona L6.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3d** (137 mg, 1 mmol) y **2a** (262 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 7:3). Se obtiene **L6** como un sólido amarillo (290 mg, 81%).

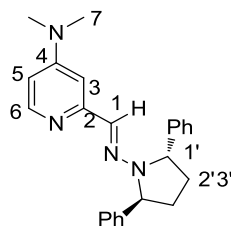
**P.f.** = 110-112 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -405.1$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H6), 7.37-7.33 (m, 4H, Ph), 7.27-7.24 (m, 6H, Ph), 7.06 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H3), 6.98 (s, 1H, H1), 6.53 (dd, 1H, *J* = 5.8, 2.6 Hz, H5), 5.21 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H1'), 3.72 (s, 3H, H7), 2.60-2.54 (m, 2H, H2' o H3'), 1.93-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.6 (C2), 158.1 (C6), 149.6 (C1), 142.8 (C4), 131.5 (Ph), 128.5 (Ph), 126.9 (Ph), 126.5 (Ph), 126.2 (C5), 108.9 (C3), 65.4 (C1'), 54.9 (C7), 31.6 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 357.1841, encontrado 357.1830.

**VI.3.3.8. Ligando piridinohidrazona L7.**

Seguindo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3e** (540 mg, 3.6 mmol) y **2a** (960 mg, 3.9 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH 20:1, 0.5% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L7** como una espuma amarilla (241 mg, 65%).

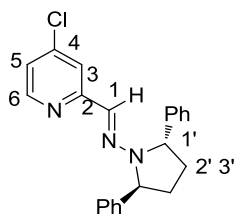
$[\alpha]_D^{20} = -311.0$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H6), 7.42-7.16 (m, 10H, Ph), 6.96 (s, 1H, H1), 6.77 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H3), 6.28 (dd, 1H, *J* = 6.1, 2.7 Hz, H5), 5.21 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, H1'), 2.90 (s, 6H, H7), 2.65-2.44 (m, 2H, H2' o H3'), 1.98-1.77 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.8 (C2), 154.6 (C6), 148.5 (C4), 143.1 (C1), 132.3 (Ph), 128.5 (Ph), 126.9 (Ph), 126.4 (Ph), 105.3 (C3 o C5), 100.3 (C3 o C5), 65.4 (C1'), 39.2 (C7), 31.7 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 370.2157, encontrado 370.2172.

### VI.3.3.9. Ligando piridinohidrazona **L8**.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3f** (222 mg, 1.6 mmol) y **2a** (412 mg, 1.7 mmol). El producto deseado precipita en el medio de reacción, se filtra y se lava con MeOH frío. Se obtiene **L8** como un sólido blanco (355 mg, 62%).

**P.f.** = 95-97 °C.

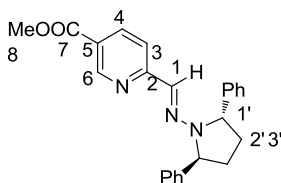
$[\alpha]_D^{20} = -358.5$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H6), 7.56 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H3), 7.39-7.31 (m, 4H, Ph), 7.29-7.18 (m, 6H, Ph), 6.96 (sa, 1H, H1), 6.93 (dd, 1H, *J* = 5.5, 2.1 Hz, H5), 5.21 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, H1'), 2.69-2.47 (m, 2H, H2' o H3'), 1.99-1.77 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.8 (C2), 149.3 (C6), 143.8 (C4), 142.4 (Ph), 130.3 (C1), 128.6 (Ph), 127.0 (Ph), 126.1 (Ph), 121.0 (C3), 118.3 (C5), 65.4 (C1'), 31.4 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>Cl (M<sup>+</sup>) 362.1413, encontrado 362.1419.



**VI.3.3.10. Ligando piridinohidrazona L9.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3g** (178 mg, 1.1 mmol) y **2a** (282 mg, 1.2 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (DCM:Et<sub>2</sub>O 50:1). Se obtiene **L9** como una espuma amarilla (180 mg, 43%).

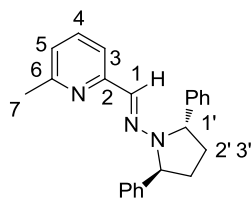
$[\alpha]_D^{20} = -388.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (dd, 1H, *J* = 2.1, 0.8 Hz, H6), 8.02 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.1 Hz, H3), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.33-7.20 (m, 6H), 7.04 (s, 1H, H1), 5.25 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H1'), 3.89 (s, 3H, H8), 2.69-2.50 (m, 2H, H2' o H3'), 2.01-1.79 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.0 (C7), 159.8 (C2), 150.3 (C6), 142.2 (C1), 136.6 (C4), 130.6 (Ph), 128.6 (Ph), 127.1 (Ph), 126.1 (Ph), 122.6 (C5), 117.6 (C3), 65.6 (C1'), 52.0 (C8), 31.4 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 386.1857, encontrado 386.1863.

### VI.3.3.11. Ligando piridinohidrazona L10.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3h** (145  $\mu$ L, 1.2 mmol) y **2a** (310 mg, 1.3 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (EtOAc:*n*-hexano 3:7). Se obtiene **L10** como una espuma marrón (256 mg, 75%).

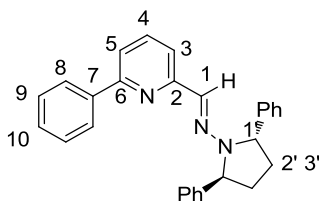
$[\alpha]_D^{20} = -305.7$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H3), 7.40-7.31 (m, 5H, Ph y H4), 7.30-7.20 (m, 6H, Ph), 7.01 (s, 1H, H1), 6.84 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H5), 5.24 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H1'), 2.55-2.50 (m, 2H, H2' o H3'), 2.45 (s, 3H, H7), 1.93-1.78 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156.9 (C2), 155.9 (C6), 142.9 (C4), 136.0 (C1), 131.9 (Ph), 128.5 (Ph), 126.8 (Ph), 126.2 (Ph), 120.4 (C3), 115.4 (C5), 65.1 (C1'), 31.4 (C2'), 24.2 (C7).

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 341.1897, encontrado 341.1892.

## VI.3.3.12. Ligando piridinohidrazona L11.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3i** (183 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-Hexano 1:20, 1.0% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L11** como una espuma amarilla (342 mg, 85%).

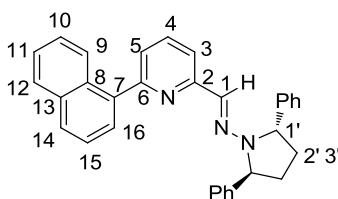
$[\alpha]_D^{20} = -259.5$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (m, 2H, H3 y H4), 7.62-7.22 (m, 16H, Ar y H5), 7.09 (s, 1H, H1), 5.23 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, H1'), 2.59-2.52 (m, 2H, H2' o H3'), 1.91-1.81 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.5 (C6), 156.4 (C2), 143.0 (Ph), 139.8 (C1), 136.3 (C4), 132.3 (C7), 128.6 (Ph o C9), 128.5 (Ph o C9), 128.4 (Ph), 126.9 (C5 o C8 o C10), 126.8 (C5 o C8 o C10), 126.2 (C5 o C8 o C10), 117.9 (Ph), 116.8 (C3), 65.2 (C1'), 31.4 (C2').

HRMS (EI) *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 403.2048, encontrado 403.2051.

### VI.3.3.13. Ligando piridinohidrazona L12.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el **apartado VI.3.3.** a partir de **3j** (239 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O: *n*-hexano 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L12** como un sólido blanco (335 mg, 74%).

**P.f.** = 151-153 °C.

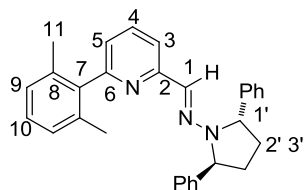
$[\alpha]_D^{20} = -310.2$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97-7.94 (1H, m, H ar), 7.87-7.82 (2H, m, H ar), 7.20 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H ar), 7.52-7.42 (4H, m, H ar), 7.40-7.32 (6H, m, H ar), 7.27-7.23 (5H, m, H ar), 7.20 (1H, dd, *J* = 1.3, 7.7 Hz, H ar), 7.12 (1H, s, H1), 5.24 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H1'), 2.62-2.49 (2H, m, H2' o H3'), 1.90-1.80 (2H, m, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.0 (C6), 156.5 (C2), 143.0 (C7), 142.9 (Ph), 138.9 (C1), 136.1 (C4), 134.0 (C13), 132.2 (C8), 128.6 (C9), 128.5 (Ph), 127.2 (C12), 126.9 (Ph), 126.4 (Ph), 126.2 (C15), 125.9 (C5), 125.7 (C14), 125.3 (C10 o C11), 122.4 (C10 o C11), 116.7 (C3), 65.2 (C1'), 31.4 (C2').

**HRMS (IE)** *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>+1) 434.2232, encontrado 434.2234.

## VI.3.3.14. Ligando piridinohidrazona L13.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3k** (212 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L13** como una espuma amarilla (352 mg, 88%).

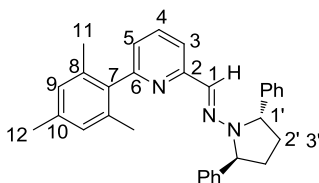
$[\alpha]_D^{20} = -330.9$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.0 Hz, H5), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H4), 7.36-7.33 (m, 4H, H ar), 7.14-7.10 (m, 1H, H ar), 7.26-7.24 (m, 6H, H ar), 7.05 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H 9), 7.03 (s, 1H, H1), 6.88 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H3), 5.22 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H1'), 2.60-2.51 (m, 2H, H2' o H3'), 1.99 (s, 6H, H11), 1.84-1.90 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.6 (C6), 156.5 (C2), 142.8 (Ph), 140.6 (C1), 135.9 (C4 o C8), 135.8 (C4 o C8), 132.2 (C7), 128.5 (Ph o C5), 127.6 (Ph o C5), 127.5 (Ph o C5), 126.8 (C9 o C10), 126.3 (C9 o C10), 121.5 (Ph), 116.1 (C3), 65.2 (C1'), 31.4 (C2'), 20.2 (C11).

HRMS (IE) *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+1) 432.2440, encontrado 432.2435.

### VI.3.3.15. Ligando piridinohidrazona L14.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3I** (225 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O: *n*-hexano, 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L14** como un sólido blanco (348 mg, 78%).

**P.f.** = 178-179 °C.

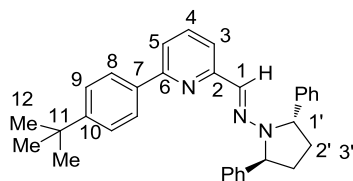
$[\alpha]_D^{20} = -159.6$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H3), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H4), 7.36-7.33 (m, 4H, H ar), 7.26-7.24 (m, 6H, H ar), 7.14-7.10 (m, 1H, H ar), 7.05 (d, 2H, *J* = 3.2 Hz, H5), 7.03 (s, 1H, H1), 5.22 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H1'), 2.60-2.51 (m, 2H, H2' o H3'), 2.26 (s, 3H, H12), 1.99 (s, 6H, H11), 1.90-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.6 (C6), 156.5 (C2), 142.8 (Ph), 140.6 (C1), 135.9 (C8 o C4), 135.8 (C4 o C8), 132.2 (C7), 128.5 (Ph), 127.6 (Ph o C5), 127.5 (C5 o Ph), 126.8 (C10 o C9), 126.3 (C9 o C10), 121.5 (Ph), 116.1 (C3), 65.2 (C1'), 31.4 (C2'), 20.8 (C12), 20.2 (C11).

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 445.2518, encontrado 445.2505.

## VI.3.3.16. Ligando piridinohidrazona L15.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3m** (239 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:*n*-hexano 1:20, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L15** como una espuma amarilla (437 mg, 95%).

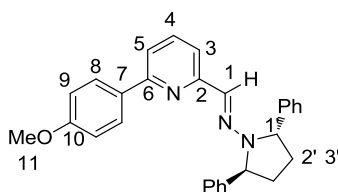
$[\alpha]_D^{20} = -256.8$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81-7.77 (m, 2H, H3 y H4), 7.57-7.23 (m, 15H, H ar), 7.11 (s, 1H, H1), 5.25 (dd, 2H, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H1), 2.59-2.51 (m, 2H, H2' o H3), 1.91-1.80 (m, 2H, H2' o H3), 1.33 (s, 9H, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.6 (C6 o C2), 156.3 (C6 o C2), 151.5 (C10), 143.0 (Ph), 137.1 (C1), 136.2 (C4), 132.5 (C7), 128.6 (Ph), 128.5 (Ph), 126.8 (C5 o C8), 126.6 (C5 o C8), 126.2 (Ph), 125.5 (C9), 116.4 (C3), 65.2 (C1'), 34.6 (C11), 31.4 (C2'), 31.2 (C12).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 459.2674, encontrado 459.2662.

### VI.3.3.17. Ligando piridinohidrazona L16.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3n** (213 mg, 1 mmol) y de **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:*n*-hexano 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L16** como un sólido blanco (314 mg, 73%).

**P.f.** = 145-147 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -325.2$  (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>).

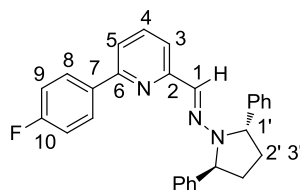
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H3), 7.48-7.20 (m, 13H, H ar), 7.10 (s, 1H, H1), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H5), 4.23 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H1'), 3.82 (s, 3H, H11), 2.63-2.45 (m, 2H, H2' o H3'), 1.95-1.75 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.1 (C10), 156.3 (C2 o C6), 156.1 (C2 o C6), 143.0 (Ph), 136.3 (C1), 132.4 (C4), 128.5 (C7 y C8), 128.1 (Ph), 126.8 (Ph o C5), 126.2 (Ph o C5), 117.2 (Ph), 116.1 (C3), 113.9 (C9), 65.2 (C1'), 55.3 (C11), 31.4 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>+1) 434.2232, encontrado 434.2234.



## VI.3.3.18. Ligando piridinohidrazona L17.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3o** (201 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno:*n*-hexano 1:1→2:1, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L17** como una espuma amarilla (334 mg, 79%).

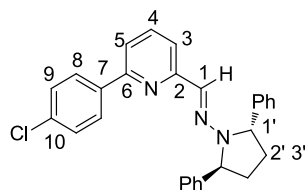
$[\alpha]_D^{20} = -58.8$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88-7.81 (m, 2H, H ar), 7.54 (dd, 1H, *J* = 7.9, 0.9 Hz, H3), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H4), 7.38-7.32 (m, 4H, H ar), 7.30 (dd, 1H, *J* = 7.9, 0.9 Hz, H ar), 7.28-7.21 (m, 6H, H ar), 7.12-7.04 (m, 3H, H1 y H ar), 5.24 (d, *J* = 7.0 Hz, H1'), 2.62-2.49 (m, 2H, H2' o H3'), 1.97-1.78 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.3 (d, *J* = 249.0 Hz, C10), 156.4, 155.3, 142.9, 136.4, 132.0, 128.7, 128.6, 126.9 (d, *J* = 7.8 Hz, C8), 126.6, 126.2, 117.5, 116.7, 115.4 (d, *J* = 23.2 Hz, C9), 65.3 (C1'), 31.6 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>F (M<sup>+</sup>+1) 422.2028, encontrado 422.2033.

### VI.3.3.19. Ligando piridinohidrazona L18.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3p** (218 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno:*n*-hexano 1:1→2:1, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L18** como un sólido blanco (338 mg, 77%).

**P.f.** = 147-149 °C.

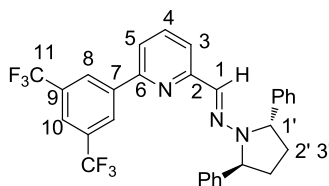
$[\alpha]_D^{20} = -540.6$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H3, H5, H8 o H9), 7.61 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H3, H5, H8 o H9), 7.53 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz, H4), 7.43-7.27 (m, 13H, H ar), 7.14 (s, 1H, H1), 5.28 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, H1'), 2.66-2.56 (m, 2H, H3' o H2'), 1.97-1.87 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.9 (C10), 154.8 (C5), 142.9 (C2), 138.1 (Ph), 136.3 (C4), 134.6 (C1), 131.9 (C7), 128.8 (C6, C8, C9 o Ph), 128.0 (Ph), 127.8 (C6, C8, C9 o Ph), 127.0 (C6, C8, C9 o Ph), 126.1 (Ph), 117.6 (C3), 117.2 (C9), 65.4 (C1'), 31.8 (C2' y C3').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+ 1) 438.1659, encontrado 438.1649.

## VI.3.3.20. Ligando piridinohidrazona L19.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3q** (319 mg, 1 mmol) y **2a** (239 mg, 1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno:*n*-hexano 1:2, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L19** como un sólido amarillo (486 mg, 90%).

**P.f.** = 117-119 °C.

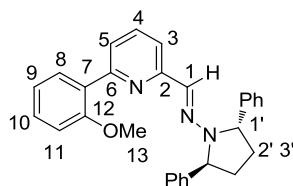
$[\alpha]_D^{20} = -229.2$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (s, 2H, H8), 7.84 (s, 1H, H10), 7.48-7.25 (m, 13H, H3, H4 H5, H ar), 7.07 (s, 1H, H1), 5.25 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H1'), 2.61-2.55 (m, 2H, H2' o H3'), 1.94-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.1 (C6), 153.1 (C2), 142.8 (C1), 141.7 (C4), 136.8 (C7), 132.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 34.0 Hz, C9), 131.4 (Ph), 128.7 (Ph), 127.1 (Ph), 127.0 (C5 o C8), 126.9 (C5 o C8), 126.3 (Ph), 122.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272.0 Hz, C11), 122.1 (C10), 117.9 (C3), 65.4 (C1'), 31.6 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>F<sub>6</sub> (*M*<sup>+</sup>+1) 540.1874, encontrado 540.1882.

### VI.3.3.21. Ligando piridinohidrazona **L20**.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3r** (213 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:*n*-hexano 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L20** como un sólido blanco (316 mg, 73%).

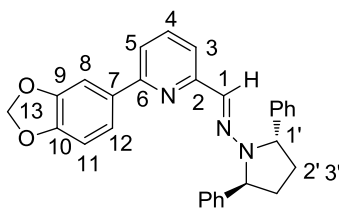
**P.f.** = 64-66 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -310.2$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H ar), 7.37-7.28 (m, 6H, H4 y H ar), 7.27-7.22 (m, 6H, H ar), 7.12 (s, 1H, H1), 7.01 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H ar), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H ar), 5.24 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H1'), 3.77 (s, 3H, H13), 2.62-2.51 (m, 2H, H3' o H2'), 1.91-1.82 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.0 (C8), 143.1 (C6), 131.1 (C2), 128.5 (Ph), 126.9 (Ph), 126.3 (Ph), 122.5, 121.0, 116.5 (C3), 111.4 (C9), 65.2 (C13), 55.6 (C1'), 31.5 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O (*M*<sup>+</sup> + 1) 433.2048, encontrado 434.2042.

**VI.3.3.22. Ligando piridinohidrazona L21.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3s** (234 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:*n*-hexano 1:8, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L21** como una espuma blanca (334 mg, 75%).

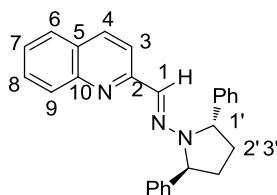
$[\alpha]_D^{20} = -260.9$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.23 (m, 15H, H ar), 7.07 (s, 1H, H1), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H11), 5.94 (s, 2H, H13), 4.23 (d, 2H, *J* = 6.7, H1'), 2.58-2.53 (m, 2H, H2' o H3'), 1.87-1.80 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.2 (C6), 155.9 (C2), 148.0 (C9), 143.0 (C10), 136.3 (Ph), 134.2 (C1), 132.2 (C4), 128.6 (Ph o C7), 128.5 (Ph o C7), 126.9 (Ph o C5), 126.2 (Ph o C5), 120.8 (Ph), 117.3 (C12), 116.3 (C3), 108.3 (C8 o C11), 107.4 (C8 o C11), 101.1 (C13), 65.2 (C1'), 31.4 (C2' y C3').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 447.1947 (M<sup>+</sup>), encontrado 447.1949.

### VI.3.3.23. Ligando quinolinohidrazona L22.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3t** (239 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:*n*-Hexano 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L22** como un sólido blanco (331 mg, 78%).

**P.f.** = 114-116 °C.

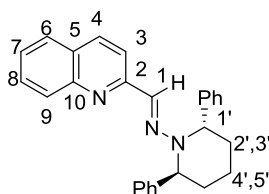
$[\alpha]_D^{20} = -381.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90-7.83 (m, 2H, H4 y H6), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H9), 7.65 (dd, 1H, *J* = 7.4, 2.2 Hz, H3), 7.60-7.55 (m, 1H, H8), 7.38-7.33 (m, 5H, H7 y Ph), 7.29-7.23 (m, 6H, Ph), 7.51 (s, 1H, H1), 5.28 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, H1'), 2.64-2.54 (m, 2H, H2' o H3'), 1.95-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.6 (C2), 142.6 (C10), 135.6 (C1), 131.7 (C ar), 129.3 (C ar), 128.6 (C ar), 127.5 (C ar), 127.0 (C ar), 126.7 (C ar), 126.3 (C ar), 125.5 (C ar), 117.6 (C ar), 116.1 (C3), 65.2 (C1'), 31.8 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 377.1892, encontrado 377.1895.

## VI.3.3.24. Ligando quinolinohidrazona L23.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3t** (213 mg, 1 mmol) y **2b** (278 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:*n*-Hexano, 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L23** como un sólido amarillo (282 mg, 72%).

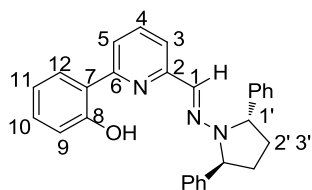
**P.f.** = 120-122 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -813.4$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H4), 7.65 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H6), 7.71-7.43 (1H, m, H9), 7.31 (1H, s, H1), 7.28-7.20 (10H, m, H ar), 7.21-7.11 (3H, m, H ar), 5.08 (2H, m, H1'), 2.12 -1.98 (4H, m, H2' y H3'), 1.56-1.47 (2H, m, H4' y H5').

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.0 (C2), 147.7 (C10), 141.0 (C1), 135.3 (C ar), 130.8 (C ar), 129.1 (C ar), 128.3 (Ph), 127.8 (Ph), 127.4 (Ph), 127.3 (C ar), 126.8 (Ph), 126.6 (C ar), 125.4 (C ar), 117.5 (C3), 61.4 (C1'), 31.7 (C2'), 18.5 (C4').

### VI.3.3.25. Ligando piridinohidrazona L24.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3u** (199 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O: *n*-hexano 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L24** como un sólido blanco (294 mg, 70%).

**P.f.** = 109-111 °C.

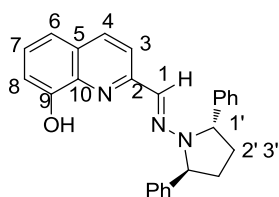
$[\alpha]_D^{20} = -382.8$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88-7.83 (m, 2H, H ar), 7.57-7.47 (m, 2H, H ar), 7.38-7.29 (m, 5H, H ar), 7.28-7.23 (m, 6H, H ar), 6.98 (m, 1H, H ar), 6.90 (s, 1H, H1), 6.84 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H10 o H11), 5.24 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, H1'), 2.52-2.32 (m, 2H, H2' o H3'), 1.93-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.7 (C8), 156.8 (C6), 153.2 (C2), 142.3 (C1), 137.7 (C4), 131.2 (C12), 128.7 (Ph y C10), 127.2 (Ph), 126.3 (Ph), 126.2 (C7), 118.7 (C5), 118.4 (C11), 116.5 (C9), 116.1 (C3), 65.6 (C1'), 55.3 (C11), 31.5 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 419.1998, encontrado 419.1987.



**VI.3.3.26. Ligando quinolinohidrazona L25.**

Seguindo el *procedimiento general* descrito en el **apartado VI.3.3.** a partir de **3v** (173 mg, 1 mmol) y **2a** (263 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L25** como un sólido blanco (309 mg, 79%).

**P.f.** = 140-141 °C.

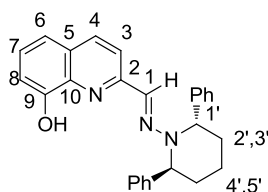
$[\alpha]_D^{20} = -382.0$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82-7.70 (m, 2H, H ar), 7.51-7.00 (m, 14H, H ar), 5.23 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, H1'), 2.61-2.51 (m, 2H, H3' o H2'), 1.94-1.84 (m, 2H, H2' o H3').

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.3 (C9), 151.7 (C2), 142.6 (Ph), 137.4 (C1), 135.2 (C10), 131.6 (C4), 128.6 (C5), 127.2 (Ph o C7), 127.1 (C7 o Ph), 126.6 (Ph), 126.2 (Ph), 118.0 (C3 o C6), 117.5 (C3 o C6), 109.7 (C8), 65.5 (C1'), 31.5 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 393.1841, encontrado 393.1838.

### VI.3.3.27. Ligando quinolinohidrazona L26.



Seguindo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3v** (173 mg, 1 mmol) y **2b** (278 mg, 1.1 mmol), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O:*n*-Hexano, 1:8→1:4, 1% Et<sub>3</sub>N). Se obtiene **L26** como un sólido amarillo (291 mg, 72%).

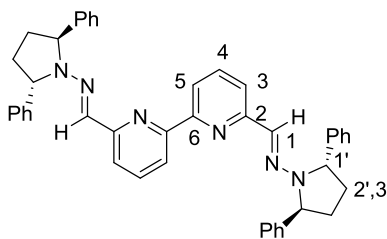
**P.f.** = 107-108 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -850.2$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H4), 7.28-7.20 (m, 8H, H ar), 7.18 (s, 1H, H1), 7.18-7.07 (m, 4H, H ar), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H8), 6.87 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H ar), 5.02 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, H1'), 2.11-1.97 (m, 4H, H2' y H3'), 1.56-1.43 (m, 2H, H4' y H5').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.7 (C9), 151.7 (C2), 141.2 (C1), 137.4 (C4), 135.4 (C10), 130.5 (C5), 128.5 (Ph), 127.7 (Ph), 127.3 (C7), 126.9 (Ph), 126.4 (Ph), 118.1 (C3), 117.6 (C6), 109.8 (C8), 61.8 (C1'), 31.9 (C2'), 18.4 (C4').

## VI.3.3.28. Ligando L27.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3w** (239 mg, 1.0 mmol) y **2a** (526 mg, 2.2 mmol). El producto deseado precipita en el medio de reacción, se filtra y se lava con MeOH frío. Se obtiene **L27** como un sólido blanco (335 mg, 74%).

**P.f.** = 190-192 °C.

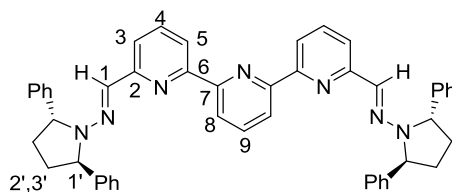
$[\alpha]_D^{20} = -310.2$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H3 o H5), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H3 o H5), 7.48 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H4), 7.38-7.32 (m, 8H, Ph), 7.28-7.20 (m, 12H, Ph), 7.08 (s, 2H, H1), 5.22 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H1'), 2.63-2.47 (m, 4H, H2' o H3'), 1.93-1.79 (m, 4H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.9 (C6), 155.3 (C2), 143.0 (C4), 136.4 (C1), 132.3 (Ph), 128.5 (Ph), 126.8 (Ph), 126.2 (Ph), 118.5 (C3 o C5), 118.1 (C3 o C5), 65.3 (C1'), 31.5 (C2').

**HRMS (ESI)** *m/z* calculado para C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>+1) 653.3387, encontrado 653.3387.

### VI.3.3.29. Ligando terpiridina-bishidrazona L28.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.3.3.* a partir de **3x** (120 mg, 0.4 mmol) y **2a** (213 mg, 0.9 mmol). El producto deseado precipita en el medio de reacción, se filtra y se lava con MeOH frío. Se obtiene **L28** como un sólido blanco (160 mg, 64%).

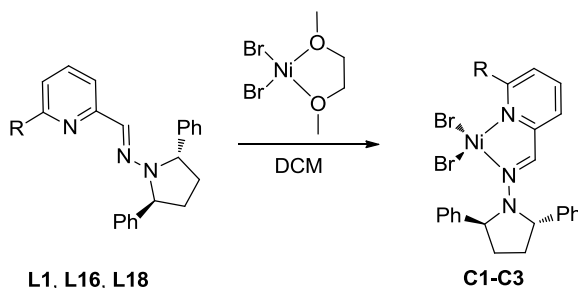
**P.f.** = 240-242 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -257.7$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (t, 4H, *J* = 8.2 Hz, H3 y H4), 7.77 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H9), 7.64-7.55 (m, 4H, H8 y H5). 7.40-7.33 (m, 8H, Ph), 7.30-7.23 (m, 12H, Ph), 7.10 (s, 2H, H1), 5.24 (d, 4H, *J* = 6.7 Hz, H1'), 2.66-2.48 (m, 4H, H2' o H3'), 1.95-1.78 (m, 4H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.9 (C6 o C7), 155.4 (C6 o C7), 155.2 (C2), 143.0 (C9), 137.4 (C4), 136.5 (C1), 132.2 (Ph), 128.6 (Ph), 126.9 (Ph), 126.3 (Ph), 120.6 (C5), 118.5 (C3 o C8), 118.4 (C3 o C8), 65.3 (C1'), 31.5 (C2').

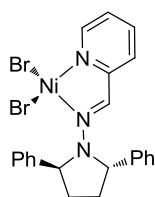
**HRMS (ESI)** *m/z* calculado para C<sub>49</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>+1) 730.3653, encontrado 730.3635.

**VI.4. Procedimiento general para la síntesis de complejos de Ni(II) C1-C3.**

Siguiendo un procedimiento descrito para la síntesis de complejos Ni(bipy)Br<sub>2</sub> y Ni(phen)Br<sub>2</sub> (bipy = 2,2'-bipiridina; phen = 1,10-fenantrolina),<sup>137</sup> a una disolución del ligando (1.7 mmol) en DCM (1.5 mL) se le añade lentamente una disolución de Ni(DME)Br<sub>2</sub> (460 mg, 1.4 mmol) en DCM (1.5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El complejo se obtiene como un precipitado que se filtra y se lava con hexano.

<sup>137</sup> M. Bialek, H. Cramail, A. Deffieux, S. M. Guillaume, *Eur. Polym. J.* **2005**, *41*, 2678.

### VI.4.1. Complejo C1.



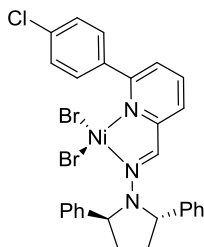
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **VI.4** a partir del ligando **L1** (458 mg, 1 mmol) se obtiene **C1** como un sólido marrón (332 mg, 60%).

**P.f.** = 230-232 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -225.8$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

**MS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>Ni (M<sup>+</sup> – Br) 464.0272, encontrado 464.0286.

### VI.4.2. Complejo C2.



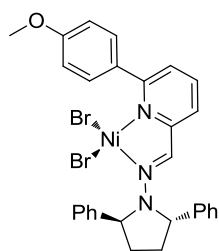
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.4.* a partir del ligando **L18** (797 mg, 1.7 mmol), se obtiene **C2** como un sólido marrón (735 mg, 80%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución de **C2** en CHCl<sub>3</sub>.

**P.f.** = 247-249 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -188.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**MS (EI)** *m/z*: 653 (3, M<sup>+</sup>), 574 (5, [M-Br]<sup>+</sup>), 222 (100, [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N]<sup>+</sup>).

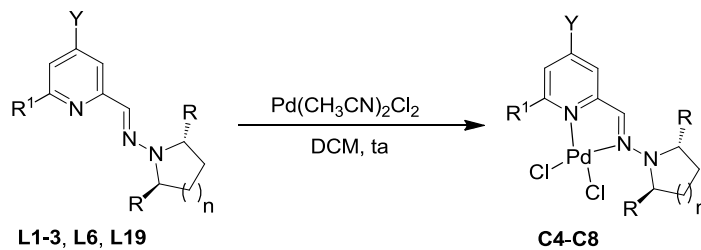
## VI.4.3. Complejo C3.



Seguendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.4.* a partir del ligando **L16** (760 mg, 1.7 mmol), se obtiene **C3** como un sólido marrón (860 mg, 94%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución de **C3** en  $\text{CHCl}_3$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -144.4$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

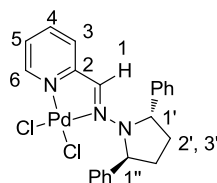
**EM (EI)**  $m/z$ : 570 (7,  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ), 491 (5,  $[\text{M}-2\text{Br}]^+$ ), 222 (100,  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}]^+$ ), 185 (73,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}]^+$ ).

**VI.5. Síntesis de complejos de Pd(II) C4-C8.****VI.5.1. Procedimiento general para la síntesis de complejos de Pd(II) C4-C8.**

A una disolución del ligando **L** (0.25 mmol) en DCM seco (5 mL) y bajo atmósfera de Argón, se añade [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] (82 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se lava con Et<sub>2</sub>O y se seca a presión reducida para dar el complejo de paladio dicloro.



## VI.5.1.1. Complejo C4.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.5.1.* a partir de **L1** (82 mg, 0.25 mmol), se obtiene **C4** como un sólido rojo (93 mg, 74%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por difusión lenta de AcOEt en una disolución de **C4** en DCM.

**P.f.** = 160-162 °C (dec.).

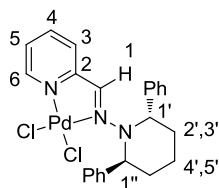
$[\alpha]_D^{20} = 235.4$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>6</sub>CO): δ 8.89 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H6), 7.95 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H4), 7.73-7.18 (m, 10H, Ph), 6.91-6.74 (m, 2H, H3 y H5), 5.48-5.33 (m, 1H, H1'), 2.78-2.53 (m, 2H, H2' o H3'), 2.11-1.90 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.1 (C1), 150.7 (C2), 144.7 (C6), 142.7 (Ph), 139.9 (C4), 137.9 (Ph), 130.0 (Ph), 129.4 (Ph), 129.0 (Ph), 128.9 (Ph), 128.4 (Ph), 127.9 (Ph), 127.6 (Ph), 127.3 (Ph), 125.1 (C3 o C5), 125.0 (C3 o C5), 69.1 (C1''), 66.0 (C1'), 35.0 (C2''), 32.6 (C2').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>Pd [M<sup>+</sup> -H -2Cl] 432.0674, encontrado 432.0678.

### VI.5.1.2. Complejo C5.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.5.1.* a partir de **L2** (86 mg, 0.25 mmol), se obtiene **C5** como un sólido naranja (128 mg, 98%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por difusión lenta de AcOEt en una disolución de **C5** en DCM.

**P.f.** = 232-234 °C (dec.).

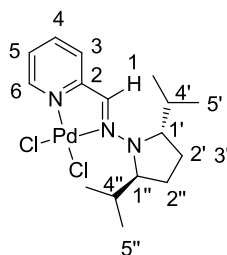
$[\alpha]_D^{20} = 472.6$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H6), 7.75 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H4), 7.65-7.54 (m, 4H, Ph, H3), 7.44-7.32 (m, 5H, Ph, H1''), 7.30-7.15 (m, 4H, Ph y H5), 7.06 (s, 1H, H1), 6.53 (m, 1H, H1'), 2.62-2.27 (m, 2H, H2' o H3'), 2.16-1.95 (m, 2H, H2' o H3'), 1.95-1.74 (m, 2H, H4' y H5').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 154.7 (C1), 152.8 (C2), 150.6 (C6), 140.2 (Ph), 139.7 (C4), 129.1 (Ph), 128.5 (Ph), 127.8 (Ph), 127.7 (Ph), 124.7 (C3 o C5), 124.5 (C3 o C5), 63.9 (C1'), 18.2 (C4').

**HRMS (EI)** *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NaPd [*M*<sup>+</sup> + Na] 504.0196, encontrado 540.0180.

## VI.5.1.3. Complejo C6.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.5.1.* a partir de **L3** (65 mg, 0.25 mmol), se obtiene **C6** como un sólido naranja (221 mg, 97%).

**P.f.** = 165-167 °C (dec.).

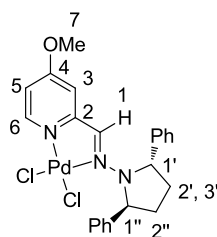
$[\alpha]_D^{20} = 235.4$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (sa, 1H, H6), 7.91 (sa, 1H, H3), 7.68 (sa, 1H, H4), 7.35 (sa, 1H, H5), 7.23 (sa, 1H, H1), 5.36 (sa, 1H, H1''), 4.08 (sa, 1H, H1'), 3.07 (sa, 1H, H4''), 2.49 (sa, 1H, H4'), 1.97-1.62 (m, 4H, H2' y H3'), 1.05-0.83 (m, 12H, H5'' y H5').

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.1 (C1), 150.0 (C2), 141.8 (C6), 139.8 (C4), 123.3 (C3 o C5), 122.5 (C3 o C5), 69.7 (C1''), 65.9 (C1'), 33.4 (C4''), 23.5 (C1''), 22.8 (C4'), 22.5 (C1'), 19.8 (C5''), 19.3 (C5''), 16.9 (C5'), 15.5 (C5'').

**HRMS (ESI)** *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>Pd [M<sup>+</sup> - 2Cl] 432.0674, encontrado 432.0678.

#### VI.5.1.4. Complejo C7.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.5.1.* a partir de **L6** (89 mg, 0.25 mmol), se obtiene **C7** como un sólido naranja (51 mg, 94%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por difusión lenta de *n*-hexano en una disolución de **C7** en DCM.

**P.f.** = 234-235 °C (dec.)

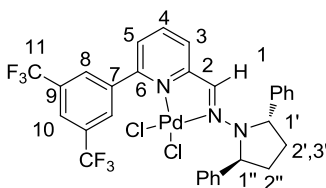
$[\alpha]_D^{20} = 177.5$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H6), 7.58-7.17 (m, 11H, Ph y H1''), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 6.53 (dd, 1H, *J* = 6.8, 2.5 Hz, H5), 5.06-4.86 (m, 1H, H1'), 3.83 (s, 3H, H7), 2.78-2.54 (m, 2H, H2' o H3'), 2.17-1.92 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.8 (C4), 156.7 (C1 o C2), 151.2 (C1 o C2), 144.4 (C6), 142.3 (Ph), 137.5 (Ph), 129.6 (Ph), 128.9 (Ph), 128.8 (Ph), 127.8 (Ph), 126.3 (Ph), 110.0 (C3 o C5), 108.6 (C3 o C5), 68.4 (C1''), 65.5 (C1'), 56.5 (C7), 34.1 (C2''), 31.2 (C2').

**HRMS (ESI)** *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ON<sub>3</sub>ClPd [M<sup>+</sup> - Cl] 498.0557, encontrado 498.0559.

## VI.5.1.4. Complejo C8.



Seguindo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.5.1.* a partir de **L19** (34 mg, 0.25 mmol), se obtiene **C8** como un sólido naranja (40 mg, 91%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por difusión lenta de *n*-hexano en una disolución de **C8** en DCM.

**P.f.** = 143-145 °C (dec.)

$[\alpha]_D^{20} = 546.3$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

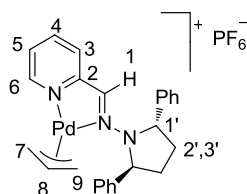
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (sa, 1H, H4), 7.85-7.74 (m, 3H, H ar), 7.64-7.35 (m, 10H), 7.29-6.92 (m, 1H, H ar), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H ar), 6.91 (s, 1H, H1), 6.65-6.50 (m, 1H, H1''), 5.04-4.80 (m, 1H, H1'), 2.80-2.53 (m, 2H, H2' o H3'), 2.25-1.96 (m, 2H, H2' o H3').

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 160.0 (C1), 157.5 (C2), 142.4 (C6), 140.1 (C ar), 139.9 (C ar), 139.6 (C ar), 137.1 (C ar), 131.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 34.4 Hz, C9), 129.9 (C ar), 129.0 (C ar), 128.8 (C ar), 128.3 (C ar), 128.2 (C ar), 126.1 (C ar), 124.7 (C ar), 123.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272.3 Hz, C11), 123.4 (C ar), 123.3 (C ar), 121.9 (C ar), 69.6 (C1''), 66.7 (C1'), 35.1 (C2''), 33.1 (C2').

**HRMS (ESI)** *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>F<sub>6</sub>Pd [M<sup>+</sup> - 2Cl] 645.0831, encontrado 645.0841.

### VI.5.2. Síntesis del complejo C9.

Siguiendo un procedimiento descrito para la síntesis de complejos similares.<sup>138</sup>



Se prepara una disolución de **L1** (0.25 mmol) y  $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$  (46 mg, 0.125 mmol) en DCM (5 mL) y se desgasifica. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se añade una disolución de  $\text{AgPF}_6$  (63 mg, 0.25 mmol) en THF (4 mL). La mezcla resultante se agita durante 30 min y después se filtra sobre un lecho de celita lavando con DCM. Los disolventes se eliminan a presión reducida, el residuo se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se seca a presión reducida para dar **C9** como un sólido amarillo (133 mg, 86%). Cristales idóneos para el estudio mediante difracción de Rayos-X se obtuvieron por difusión lenta de  $\text{Et}_2\text{O}$  en una disolución de **C9** en  $\text{CHCl}_3$ .

**P.f.** = 158-160°C (dec.).

$[\alpha]_D^{20} = -82.8$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz, H6), 7.82 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H4), 7.52-7.13 (m, 13H), 5.69-5.33 (m, 3H), 4.20 (dd, 2H,  $J = 20.5, 5.8$  Hz), 3.38 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz), 2.67 (sa, 2H), 2.07-1.74 (m, 4H, H2' y H3').

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.6 (C2), 152.6 (C6), 140.3 (C4), 136.6 (C1), 129.2 (Ph), 127.8 (Ph), 125.7 (Ph), 124.9 (Ph), 124.3 (C3 o C5), 118.6 (C3 o C5), 65.2 (C7 y C9), 63.5 (C1'), 32.0, 31.9 (C2').

**HRMS (ESI)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Pd}$  [ $\text{M}^+$  - Alilo] 474.1156, encontrado 474.1152.

<sup>138</sup> Schemkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 545

## VI.6. Estudio de la reacción de acoplamiento C-C asimétrica Suzuki-Miyaura.

### VI.6.1. Síntesis de sustratos.

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

1-Bromo-2-metoxinaftaleno (**4a**)<sup>139</sup>

2-nitronaftalen-1-il trifluorometanosulfonato (**4c**)<sup>140</sup>

2-metoxi-6-metilfeniltrifluorometanosulfonato (**4d**)<sup>141</sup>

2-bromo-1,5-dimethyl-3-nitrobenzeno (**4f**)<sup>142</sup>

Ácido 4-metil-1-naftilborónico (**5B**)<sup>143</sup>

Óxido de (1-bromonaftalen-2-il)difenilfosfina (**4i**)<sup>144</sup>

---

<sup>139</sup> Majetich, G.; Hicks, R.; Reister, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4321.

<sup>140</sup> Liu, M.; Li, Xiang-Long; C.; Dong C.; Xie, Z.; Cai, X.; Xie, G.; Liu, K.; Tang, J.; Su, S.-J.; Cao, Y. *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 5190.

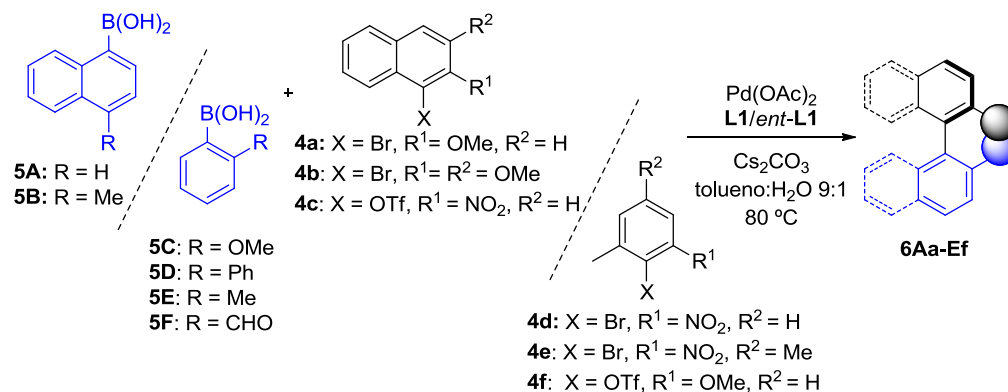
<sup>141</sup> Sudo, Y.; Arai, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *3*, 752.

<sup>142</sup> Lawson, J. D.; Sabat, M.; Smith, C.; Wang, H.; Chen, Y. K.; Kanouni, T. PCT Int. Appl., 2013148603, 03 Oct 2011.

<sup>143</sup> Clews, J.; Curtis, A. D. M.; Malkin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8735.

<sup>144</sup> Zhou, Y.; Zhang, X.; Liang, H.; Cao, Z.; Zhao, X.; He, Y.; Wang, S.; Pang, J.; Zhou, Z.; Ke, Z.; Qiu, L. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1390.

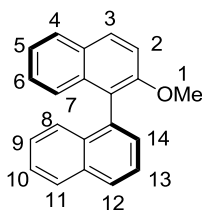
### VI.6.2. Procedimiento general para la reacción de acoplamiento C-C asimétrica Suzuki-Miyaura.



Un matraz Schlenk se carga con el haluro/triflato de arilo (0.2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.4 mg, 0.01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0.4 mmol) y el correspondiente ácido borónico (0.3 mmol). Tras ciclos de vacío-argón, se añade una mezcla tolueno:H<sub>2</sub>O 9:1 (2 mL), el matraz Schlenk se sella con tapón de vidrio y la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante el tiempo indicado en cada caso. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita (lavando con DCM) y los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando mezclas *n*-hexano:AcOEt como eluyente. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando columnas quirales.

Los productos racémicos se sintetizan de manera análoga utilizando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) en tolueno y a 80 °C.



**VI.6.2.1. Compuesto (S)- 6Aa.**

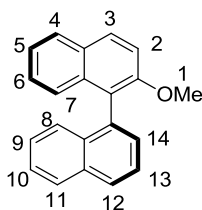
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4a** (48 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5A** (54 mg, 0.3 mmol) tras 15 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano→*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene (*S*)-**6Aa** como un sólido blanco (56 mg, 99%, 88% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**6Aa** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>145</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 8.0$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 12.4$  [*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>, 86% ee (*S*)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H7), 7.93 (dd, 2H, *J* = 8.2, 4.2 Hz, H8), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H14), 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.2, 7.0 Hz, H ar), 7.47-7.42 (m, 3H, H ar), 7.34-7.14 (m, 5H, H ar), 3.75 (s, 3H, H1).

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 7.7 min (mayoritario) y 12.1 min (minoritario).

<sup>145</sup> Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.

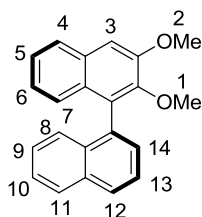
**VI.6.2.2. Compuesto (R)-6Aa.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4a** (48 mg, 0.2 mmol), el ácido borónico **5A** (54 mg, 0.3 mmol) y el ligando *ent*-**L1**, tras 15 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano→*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene (*R*)-**6Aa** como un sólido blanco (55 mg, 99%, 82% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**6Aa** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>145</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.0$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 12.4$  [*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>, 86% ee (*S*)].

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 7.7 min (minoritario) y 12.0 min (mayoritario).

## VI.6.2.3. Compuesto (S)-6Ab.

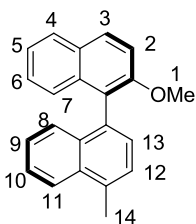


Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de 1-bromo-2,3-dimetoxinaftaleno **4b** (56 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5A** (54 mg, 0.3 mmol), tras 48 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano→*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene (S)-**6Ab** como un sólido blanco (56 mg, 99%, 88% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**6Ab** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>145</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 3.2$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit  $[\alpha]_D^{20} = 7.3$  [*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>, 92% ee (*S*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H14 y H7), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H8), 7.61 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H ar), 7.48-7.41 (m, 2H, H ar), 7.39-7.28 (m, 4H, H ar), 7.14-7.06 (m, 2H, H ar), 4.07 (s, 3H, H1 o H2), 3.54 (s, 3H, H1 o H2).

HPLC columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 6.1 min (mayoritario) y 9.2 min (minoritario).

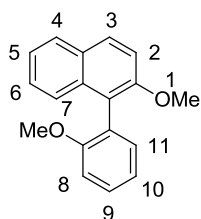
**VI.6.2.4. Compuesto (S)-6Ba.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4a** (48 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5B** (58 mg, 0.3 mmol) tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene (*S*)-**6Ba** como un sólido blanco (48 mg, 79%, 40% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**6Ba** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>145</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 6.5$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{28} = 16.2$  [*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>, 89% ee (*S*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.09 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H7 o H8), 7.98 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H7 o H8), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H13), 7.56–7.22 (m, 9H, H2, H3, H4, H5, H6, H9, H10, H11, H12), 3.78 (s, 3H, H1), 2.83 (s, 3H, H14).

HPLC columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 6.0 min (mayoritario) y 21.8 min (minoritario).

**VI.6.2.6. Compuesto *rac*-6Ca.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4a** (48 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5C** (48 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (n-hexano:AcOEt 99:1), se obtiene *rac*-**6Ca** como un sólido blanco (6 mg, 10%, 0% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de *rac*-**6Ca** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>146</sup>

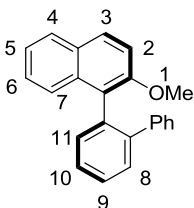
<sup>1</sup>**H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.85-7.82 (m, 1H, H4), 7.47-7.43 (m, 1H, H3), 7.43-7.38 (m, 2H, H5 y H6), 7.36-7.32 (m, 2H, H10), 7.26-7.23 (m, 1H, H11), 7.13-7.08 (m, 2H, H2 y H9), 3.86 (s, 3H, H1 o H8), 3.71 (s, 3H, H1 o H8).

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, n-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 17.6 min y 23.4 min.

---

<sup>146</sup> Jurrude, V. R.; Juliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2151.

### VI.6.2.5. Compuesto (*R*)-6Da.

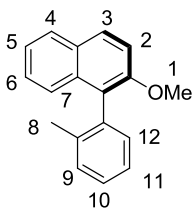


Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4a** (48 mg, 0.1 mmol) y el ácido borónico **5D** (62 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt 99:1), se obtiene (*R*)-**6Da** como un sólido blanco (24 mg, 37%, 40% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**6Da** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>145</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.3$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -6.5$  [*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>, 84% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.78 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H4 y H7), 7.64-7.62 (m, 4H, H ar), 7.41-7.28 (m, 3H, H ar), 7.12 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H8 o H11), 7.08-6.96 (m, 5H, H ar), 3.52 (s, 3H, H1).

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 5.3 min (mayoritario) y 6.8 min (minoritario).

**VI.6.2.7. Compuesto (S)-6Ea.**

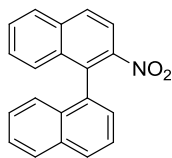
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4a** (48 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5E** (42 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (n-hexano:AcOEt 99:1), se obtiene (S)-**6Ea** como un sólido blanco (48 mg, 99%, 67% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**6Ea** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>147</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 26.3$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit  $[\alpha]_D^{28} = 14.2$  [*c* 0.8, DCM, 23% ee (S)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.87 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H7), 7.83-7.80 (m, 1H, H4), 7.37-7.33 (m, 3H, H ar), 7.32-7.24 (m, 4H, H ar), 7.20-7.17 (m, 1H, H2), 3.82 (s, 3H, H1), 1.99 (s, 3H, H8).

HPLC columna Chiralpack OJ-H, n-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 5.4 min (mayoritario) y 6.6 min (minoritario).

<sup>147</sup> Wang, T.; Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Wang, K.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2014**, *33*, 194.

**VI.6.2.8. Compuesto *rac*-6Ac.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4c** (64 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5A** (54 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt 95:5), se obtiene *rac*-**6Ac** como un sólido blanco (38 mg, 65%, 0% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de *rac*-**6Ac** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>148</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06-7.93 (m, 8H, H ar), 7.63-7.17 (m, 5H, H ar).

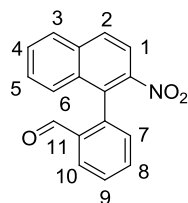
HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 5.4 min y 6.6 min.

---

<sup>148</sup> Hattori, T.; Takeda, A.; Yamabe, O.; Miyano, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 233.



## VI.6.2.9. Compuesto (-)-6Fc.



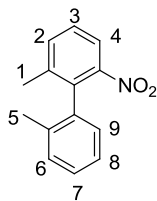
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir **4c** (64 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5F** (46 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (n-hexano:AcOEt 95:5), se obtiene (-)-**6Fc** como un sólido blanco (46 mg, 77%, 40% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (-)-**6Fc** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>149</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.7$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = 118.4$  [*c* 0.9, DCM, 86% ee (+)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.67 (s, 1H, H11), 8.14-8.10 (m, 1H, H ar), 8.07-8.03 (m, 2H, H ar), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H1), 7.74-7.62(m, 3H, H ar), 7.51-7.45 (m, 1H, H ar), 7.30-7.26 (m, 2H, H ar).

HPLC columna Chiralpack AD-H, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 14.7 min (mayoritario) y 18.0 min (minoritario).

<sup>149</sup> Zhou, Y.; Wang, S.; Wu, W.; Li, Q.; He, Y.; Zhuang, Y.; Li, L.; Pang, J.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5508.

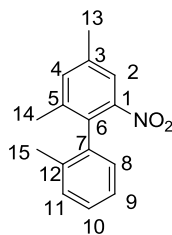
**VI.6.2.11. Compuesto 6Ed.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4d** (43 mg, 0.2 mmol), y el ácido borónico **5E** (42 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano→*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene **6Ed** como un sólido blanco (17 mg, 37%, 44% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **6Ed** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>147</sup>

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H4), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H2), 7.40 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H3), 7.30-7.28 (m, 2H, H7, H8 o H9), 7.24-7.20 (m, 1H, H7, H8 o H9), 6.99 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H6), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

**HPLC** columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 5.5 min (minoritario) y 6.0 min (mayoritario).

## VI.6.2.12. Compuesto 6Ee.

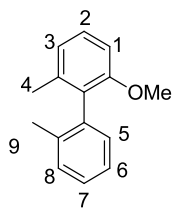


Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4e** (46 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5E** (42 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano→*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene **6Ee** como un sólido blanco (16 mg, 34%, 44% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **6Ee** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) δ 7.54 (s, 1H, H1 o H3), 7.32 (s, 1H, H2 o H4), 7.29-7.26 (m, 2H, H8, H9 o H10), 7.23-7.17 (m, 1H, H8, H9 o H10), 6.97 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H11), 2.44 (s, 3H, H15), 2.05 (s, 3H, H13 o H14), 1.99 (s, 3H, H13 o H14).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz) δ 149.9 (C1), 138.9 (C3, C5, C6 o C12), 138.1 (C3, C5, C6 o C12), 136.3 (C3, C5, C6 o C12), 135.8 (C3, C5, C6 o C12), 134.7 (C4), 132.3 (C6), 130.0 (C8, C9, C10, C11), 128.3 (C8, C9, C10, C11), 128.0 (C8, C9, C10, C11), 125.9 (C8, C9, C10, C11), 121.5 (C2), 20.9 (C13, C14 o C15), 20.0 (C13, C14 o C15), 19.6 (C13, C14 o C15).

**HPLC** columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 5.2 min (minoritario) y 5.7 min (mayoritario).

**VI.6.2.10. Compuesto 6Ef.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.6.2.* a partir de **4f** (43 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5E** (42 mg, 0.3 mmol), tras 96 horas a 80 °C y purificación cromatográfica (*n*-hexano→*n*-hexano:AcOEt 200:1), se obtiene **6Ef** como un sólido blanco (14 mg, 32%, 30% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **6Ef** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>150</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H1), 7.50 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H3), 7.41-7.34 (m, 2H, H2 y H7), 7.09-6.96 (m, 3H, H5, H6 y H8), 3.74 (s, 3H, H9), 2.14 (s, 3H, H4).

HPLC columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 4.9 min (minoritario) y 5.4 min (mayoritario).

---

<sup>150</sup> Schaarschmidt, D.; Grumbt, M.; Hildebrandt, A.; Lang, H. *Eur. J.Org. Chem.* **2014**, 2014, 6676.

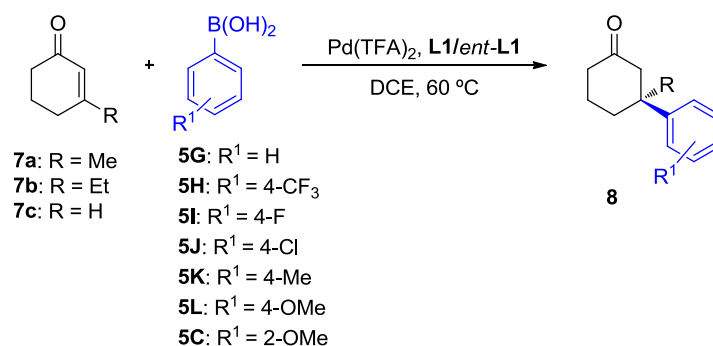
## VI.7. Estudio de la reacción de adición de ácidos aril borónicos a enonas $\beta,\beta'$ -disustituidas catalizada por Pd(II).

### VI.7. 1. Síntesis de sustratos.

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

3-Etilciclohex-2-enona (**7b**)<sup>151</sup>

### VI.7.2. Procedimiento general para la reacción de adición de ácidos aril borónicos a enonas $\beta,\beta'$ -disustituidas catalizada por Pd(II).

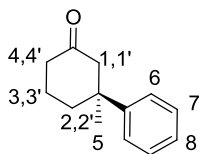


A una disolución de Pd(TFA)<sub>2</sub> (5.4 mg, 0.019 mmol), **L1** (8.5 mg, 0.025 mmol) y el ácido borónico correspondiente (0.5 mmol) en DCE (2 mL) se añade la enona **7** (0.25 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante el tiempo especificado para cada sustrato (se monitoriza mediante c.c.f.). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando el disolvente indicado en cada caso. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando columnas quirales.

Los productos racémicos se sintetizan de manera análoga utilizando Pd(TFA)<sub>2</sub> (10 mol%) y biperidina (15 mol%) a 60 °C.

<sup>151</sup> Kehrlí, S.; Alexakis, A.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890.

## VI.7.2.1. Compuesto (S)-8Ga.



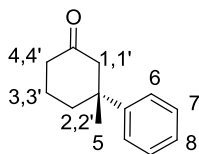
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5G** (63 mg, 0.5 mmol) tras 40 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**8Ga** como un aceite amarillo (44 mg, 94%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8Ga** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>152</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 42.7$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -73.3$  [c 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.30 (m, 4H, H6 y H7), 7.23-7.19 (m, 1H, H8), 2.88 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H1), 2.44 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H1'), 2.34 (dd, 1H, *J* = 15.7, 2.4 Hz, H4), 2.29 (dd, 1H, *J* = 15.3, 6.7 Hz, H4'), 2.19 (dddd, 1H, *J* = 13.6, 7.8, 4.2, 1.4 Hz, H3), 1.95-1.84 (m, 2H, H3' y H2), 1.71-1.63 (m, 1H, H2'), 1.33 (s, 3H, H5).

HPLC column Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 12.1 min (minoritario) y 13.8 min (mayoritario).

<sup>152</sup> Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588.

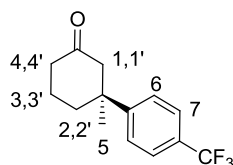
**VI.7.2.2. Compuesto (R)-8Ga.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol), el ácido borónico **5G** (39 mg, 0.5 mmol) y el ligando *ent-L1* tras 40 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (*R*)-**8Ga** como aceite amarillo (43 mg, 92%, 91% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**8Ga** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>152</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -51.6$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -73.3$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (*R*)].

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexane/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 12.2 min (mayoritario) y 14.1 min (minoritario).

### VI.7.2.3. Compuesto (*S*)-**8Ha**.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5H** (100 mg, 0.5 mmol) tras 72 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (*S*)-**8Ha** como un aceite incoloro (29 mg, 45%, 75% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**8Ha** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

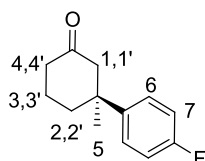
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 21.5$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.5$  [*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>, 96% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.58 (dt, 2H, *J* = 8.4, 0.8 Hz, H7), 7.44 (dd, 2H, *J* = 9.2, 0.8 Hz, H6), 2.88 (dd, 1H, *J* = 14.0, 1.2 Hz, H1), 2.47 (dd, 1H, *J* = 14.4, 0.8 Hz, H1'), 2.35-2.31 (m, 2H, H4 y H4'), 2.23-2.17 (m, 1H, H2), 1.99-1.85 (m, 2H, H2' y H3), 1.69-1.60 (m, 1H, H3'), 1.34 (s, 3H, H5).

**HPLC** columna Chiralpack AD-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 20.8 min (mayoritario) y 22.0 min (minoritario).

<sup>153</sup> Hawner, C.; Li, K.; Cirriez, V.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8211.



**VI.7.2.4. Compuesto (S)-8Ia.**

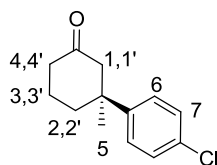
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5I** (70 mg, 0.5 mmol), tras 60 h de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (*S*)-**8Ia** como un aceite incoloro (13 mg, 25%, 90% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**8Ia** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 38.4$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -64.5$  [*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>, 91% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27 (dd, 2H, *J* = 8.9, 5.2 Hz, H7), 7.00 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz, H6), 2.84 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H1), 2.43 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H1'), 2.33 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.6 Hz, H4), 2.29 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.3 Hz, H4'), 2.16 (dddd, 1H, *J* = 13.7, 7.4, 3.0, 1.4 Hz, H2), 1.94-1.84 (m, 2H, H2' y H3), 1.69-1.60 (m, 1H, H3'), 1.31 (s, 3H, H5).

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 26.3 min (minoritario) y 29.3 min (mayoritario).

### VI.7.2.5. Compuesto (S)-8Ja.



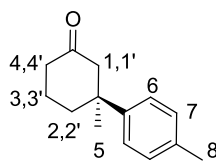
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5J** (82 mg, 0.5 mmol), tras 60 h de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (S)-**8Ja** como un aceite incoloro (35 mg, 63%, 84% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8Ja** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 56.9$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -83.0$  [*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H7), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H6), 2.83 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H1), 2.43 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, H1'), 2.33 (dd, 1H, *J* = 15.6, 6.4, H4), 2.29 (dd, 1H, *J* = 15.3, 7.0 Hz, H4'), 2.19-2.12 (m, 1H, H2), 1.94-1.84 (m, 2H, H2' y H3'), 1.69-1.60 (m, 1H, H3'), 1.31 (s, 3H, H5).

**HPLC** columna Chiralpack AD-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 24.9 min (mayoritario) y 32.6 min (minoritario).

## VI.7.2.6. Compuesto (S)-8Ka.



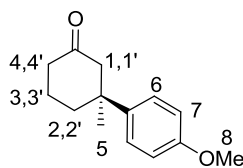
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5K** (70 mg, 0.5 mmol), tras 60 h de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (S)-**8Ka** como un aceite incoloro (45 mg, 89%, 87% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8Ka** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 34.8$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -61.6$  [*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>, 91% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.21 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H6), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H7), 2.86 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H1), 2.42 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, H1'), 2.32 (s, 3H, H8), 2.32-2.28 (m, 2H, H4 y H4'), 2.17 (dddd, 1H, *J* = 11.6, 7.7, 3.1, 1.7 Hz, H2), 1.93-1.83 (m, 2H, H2' y H3), 1.71-1.63 (m, 1H, H3'), 1.31 (s, 3H, H5).

HPLC columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 24.5 min (minoritario) y 25.3 min (mayoritario).

### VI.7.2.7. Compuesto (S)-8La.



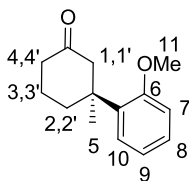
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5L** (80 mg, 0.5 mmol), tras 60 h de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (S)-**8La** como un aceite incoloro (29 mg, 53%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8La** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 59.2$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -79.4$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.23 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H6), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H7), 3.79 (s, 3H, H8), 2.85 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H1), 2.41 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H1'), 2.32 (dd, 1H, *J* = 15.0, 6.7 Hz, H4), 2.28 (dd, 1H, *J* = 14.3, 6.6 Hz, H4'), 2.13 (dddd, 1H, *J* = 13.9, 7.5, 3.5, 1.5 Hz, H2), 1.92-1.82 (m, 2H, H2' y H3), 1.71-1.61 (m, 1H, H3'), 1.30 (s, 3H, H5).

HPLC columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 55.0 min (minoritario) y 59.1 min (mayoritario).

## VI.7.2.8. Compuesto (S)-8Ca.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7a** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5C** (80 mg, 0.5 mmol), tras 60 h de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (S)-**8Ca** como un aceite incoloro (16 mg, 30%, 89% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8Ca** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>154</sup>

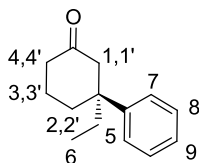
$[\alpha]_D^{20} = 44.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = 52.5$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 96% ee (S)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24-7.20 (m, 2H, H ar), 6.92-6.88 (m, 2H, H ar), 3.83 (s, 3H, H11), 3.04 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H1), 2.60-2.54 (m, 1H, H4), 2.45 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H1'), 2.31 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H2 y H4'), 1.91-1.79 (m, 2H, H2' y H3), 1.70-1.60 (m, 1H, H3'), 1.40 (s, 3H, H5).

**HPLC** columna Chiralpack OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 22.2 min (minoritario) y 26.3 min (mayoritario).

<sup>154</sup> Buter, J.; Moezelaar, R.; Minnard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5883.

### VI.7.2.9. Compuesto (S)-8Gb.



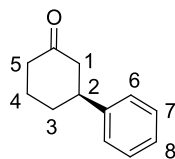
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7c** (33  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5G** (65 mg, 0.5 mmol), tras 48 h de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 9:1), se obtiene (S)-**8Gb** como un aceite incoloro (29 mg, 53%, 90% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8Gb** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 45.3$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77.4$  [*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.27-7.24 (m, 2H, H8), 7.19 (tt, 1H, *J* = 7.2, 1.3 Hz, H9), 2.92 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H1), 2.42 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H1'), 2.34-2.26 (m, 2H, H4 y H4'), 1.98 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 10.1, 3.5 Hz, H2'), 1.87-1.80 (m, 1H, H3), 1.76 (dq, 1H, *J* = 13.9, 7.4 Hz, H5), 1.63-1.55 (m, 1H, H3'), 0.60 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H6).

HPLC columna Chiralpack AD-H, *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 16.4 min (mayoritario) y 18.8 min (minoritario).

## VI.7.2.10. Compuesto (S)-8Gc.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.7.2.* a partir de la enona **7c** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol) y el ácido borónico **5G** (63 mg, 0.5 mmol) tras 60 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 5:1), se obtiene (S)-**8Gc** como un aceite amarillo (19 mg, 45%, 90% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**8Gc** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>155</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -32.6$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -19.8$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 91% ee (S)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.30 (m, 2H, H7), 7.25-7.20 (m, 3H, H6 y H8), 3.01 (tt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H, H2), 2.62-2.33 (m, 4H, H1 y H5), 2.18-2.04 (m, 2H, H3), 1.90-1.71 (m, 2H, H4).

HPLC columna Chiralpack OJ-H *n*-hexano/2-propanol 99:1, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 13.9 min (minoritario) y 16.1 min (mayoritario).

<sup>155</sup> Trost, B. M.; Burns, A. C.; Tautz, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4566.

## VI.8. Estudio de la reacción de adición de ácidos aril borónicos a sulfonil cetoiminas catalizada por Pd(II).

### VI.8.1. Síntesis de sustratos.

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

3-Fenilbenzo[d]isotiazol-1,1-dióxido (**9a**)<sup>156</sup>

3-Metilbenzo[d]isotiazol-1,1-dióxido (**9b**)<sup>156</sup>

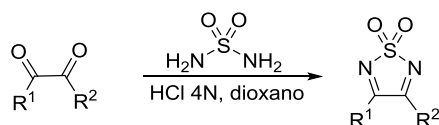
3-Etilbenzo[d]isotiazol-1,1-dióxido (**9c**)<sup>156</sup>

3-Isopropilbenzo[d]isotiazol-1,1-dióxido (**9d**)<sup>157</sup>

Etil-5-metilbenzo[d]isotiazol-3-carboxilato-1,1-dióxido (**9e**)<sup>158</sup>

### VI.8.1.3. Procedimiento general para la síntesis de las sulfonil diiminas **13a-c**.

La síntesis de las sulfoniliminas **13a-c** se llevó a cabo siguiendo el siguiente procedimiento:



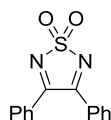
Bajo atmósfera inerte se añade una disolución de HCl 4N en dioxano (20 mL) sobre una mezcla de la dicetona (1 eq) y la sulfamida (1.1 eq) y se agita a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se lava con DCM y Et<sub>2</sub>O.

<sup>156</sup> Song, B.; Yu, C.-B.; Huang, W.-X.; Chen, M.-W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 190.

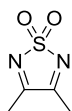
<sup>157</sup> Hermann, C. K. F.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D.; Lewis, J. A.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5328.

<sup>158</sup> Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971.

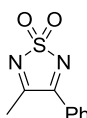


**VI.8.1.3.1. 3,4-Difenil-1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxido (13a).**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.1.3.* a partir de benzil (2.1 g, 10 mmol) y sulfamida (1.0 g, 11 mmol). Se obtiene el producto **13a** como un sólido blanco (2.0 g, 70%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13a** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>159</sup>

**VI.8.1.3.2. 3,4-Dimetil-1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxido (13b).**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.1.3.* a partir de diacetil (1.5 g, 10 mmol) y sulfamida (1.0 g, 11 mmol). Se obtiene el producto **13b** como un sólido blanco (730 mg, 55%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13b** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>160</sup>

**VI.8.1.3. 3. 3,4-Dimetil-1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxido (13c).**

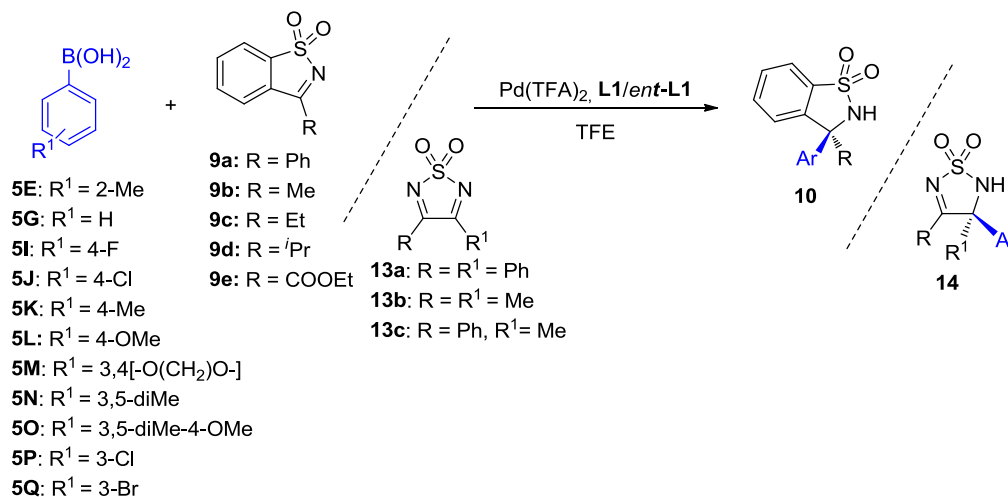
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.1.3.* a partir de 1-fenilpropano-1,2-diona (0.9 g, 10 mmol) y sulfamida (1.0 g, 11 mmol). Se obtiene el

<sup>159</sup> Schuettler, C.; Li-Boehmer, Z.; Harms, K.; von Zezschwitz, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 800.

<sup>160</sup> Coope, J. L.; Khan, M. G.; Moschner, K. F. U.S., 5753599 **1998**.

producto **13c** como un sólido blanco (1.2 g, 60%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13c** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>159</sup>

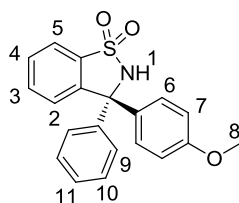
### VI.8.2. Procedimiento general para la reacción de adición de ácidos aril borónicos a sulfonil cetoiminas catalizada por Pd(II).



Una disolución de Pd(TFA)<sub>2</sub> (3.4 mg, 0.01 mmol), **L1** (4.9 mg, 0.015 mmol), la sulfonil imina **9/13** (0.2 mmol) y el ácido borónico correspondiente (0.3 mmol) en TFE (2 mL) se agita a la temperatura indicada (40-60 °C para **9**, 60 °C para **13**) durante el tiempo especificado para cada sustrato (se monitoriza mediante c.c.f.). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano:AcOEt 7:3). El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando columnas quirales.

Los productos racémicos se sintetizan de manera análoga utilizando Pd(TFA)<sub>2</sub> (10 mol%) y biperidina (15 mol%) a 60 °C.

### VI.8.2.1. Compuesto (S)-10La.



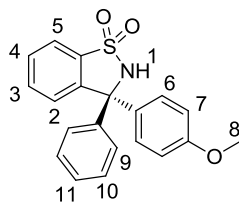
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el **apartado VI.8.2.** a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) tras 20 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10La** como una espuma blanca (68 mg, 98% , 97% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10La** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>161</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.4$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 27.8$  [*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H5), 7.61 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H3 o H4), 7.54 (td, 1H, *J* = 7.2, 0.8 Hz, H3 o H4), 7.40 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H2), 7.41-7.35 (m, 2H, H9), 7.35-7.30 (m, 3H, H10, H11), 7.25-7.21 (m, 2H, H6), 6.87-6.81 (m, 2H, H7), 5.00 (s, 1H, H1), 3.78 (s, 3H, H8).

**HPLC** columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 24.8 min (mayoritario) y 32.3 min (minoritario).

<sup>161</sup> Nishimura, T.; Noishiki, A.; Tsui, G. C.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056.

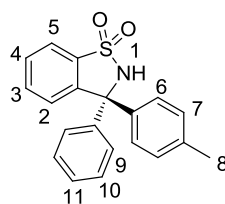
VI.8.2.2. Compuesto (*R*)-**10La**.

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol), el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) y el ligando *ent*-**L1** tras 20 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*R*)-**10La** como una espuma blanca (69 mg, 98%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**10La** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>161</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 25.3$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 27.8$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (*R*)].

**HPLC** columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 26.1 min (minoritario) y 33.7 min (mayoritario).

## VI.8.2.3. Compuesto (S)-10Ka.

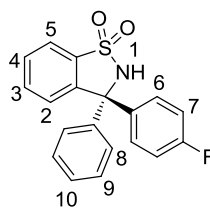


Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5K** (45 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Ka** como una espuma blanca (64 mg, 95%, 97% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Ka** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>161</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.9$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.1$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (S)].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H5), 7.64-7.53 (m, 2H, H3 y H4), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H2), 7.40-7.30 (m, 5H, H9, H10 y H11), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H6), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H7), 4.92 (s, 1H, H1), 2.34 (s, 3H, H8).

HPLC columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 50:50, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 21.6 min (minoritario) y 27.9 min (mayoritario).

**VI.8.2.4. Compuesto (S)-10Ia.**

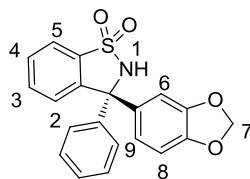
Seguindo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5I** (42 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**10Ia** como una espuma blanca (51 mg, 75%, 93% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**10Ia** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>161</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 31.0$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.3$  [*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H5), 7.65-7.55 (m, 2H, H3 y H4), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H2), 7.39-7.28 (m, 7H, H6, H8, H9 y H10), 7.05-7.00 (m, 2H, H7), 5.04 (s, 1H, H1).

**HPLC** columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 12.3 min (mayoritario) y 14.2 min (minoritario).

### VI.8.2.5. Compuesto (S)-10Ma.



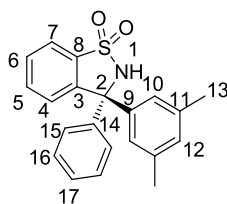
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5M** (52 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Ma** como una espuma blanca (58 mg, 80%, 96% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Ma** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>161</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -2.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = 11.3$  [*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H5), 7.66-7.52 (m, 2H, H3 y H4), 7.41 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H2), 7.39-7.30 (m, 5H, H ar), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H8 o H9), 6.79 (s, 1H, H6), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H8 o H9), 5.95 (s, 2H, H7), 4.99 (s, 1H, H1).

**HPLC** columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 50:50, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 29.5 min (minoritario) y 32.1 min (mayoritario).



**VI.8.2.6. Compuesto (S)-10Na.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5N** (47 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Na** como una espuma blanca (49 mg, 70%, 90% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Na** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = -28.6$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

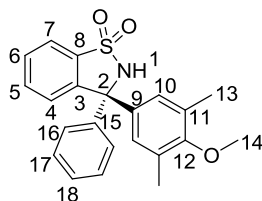
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.66-7.52 (m, 2H, H5 y H6), 7.46-7.30 (6H, m, H4 y H ar), 6.96 (s, 1H, H12), 6.89 (s, 2H, H10), 4.89 (s, 1H, H1), 2.26 (s, 6H, H13).

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.2 (C3, C9 o C14), 143.0 (C3, C9 o C14), 142.9 (C3, C9 o C14), 138.4 (C11), 135.0 (C8), 133.2 (C5), 130.2 (C7), 129.5 (C4), 128.6 (C10, C15 o C16), 128.2 (C12), 127.6 (C10, C15 o C16), 126.8 (C17), 125.5 (C10, C15 o C16), 121.4 (C6), 72.5 (C2), 21.4 (C13).

**HRMS(ESI)** *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>NNaS [M<sup>+</sup>+Na] 372.1029, encontrado 372.1020.

**HPLC** columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 50:50, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 13.7 min (mayoritario) y 15.8 min (minoritario).

### VI.8.2.7. Compuesto (S)-10Oa.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el **apartado VI.8.2.** a partir de la sulfonil imina **9a** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5O** (57 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**10Oa** como una espuma blanca (75 mg, 99%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**10Oa** son los siguientes:

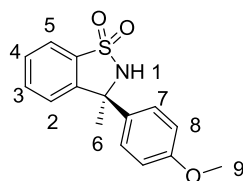
$[\alpha]_D^{20} = -36.6$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.67-7.51 (m, 2H, H5 y H6), 7.45-7.30 (m, 6H, H4, H16, H17 y H18), 6.90 (s, 2H, H10), 4.87 (s, 1H, H1), 3.71 (s, 3H, H14), 2.21 (s, 6H, H13).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.1 (C12), 143.3 (C3 o C9), 143.2 (C3 o C9), 138.1 (C8 o C15), 135.1 (C8 o C15), 133.1 (C5), 131.3 (C7), 129.5 (C4), 128.6 (C10, C16 o C17), 128.3 (C10, C16 o C17), 128.2 (C11), 127.7 (C10, C16 o C17), 126.7 (C18), 121.5 (C6), 72.3 (C2), 59.6 (C14), 16.3 (C13).

**HRMS(ESI)** *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M<sup>+</sup>+Na] 402.1134, encontrado 402.1125.

**HPLC** columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 50:50, flujo 0.5 mL/min. Tiempos de retención 12.8 min (mayoritario) y 21.1 min (minoritario).

**VI.8.2.8. Compuesto (S)-10Lb.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9b** (36 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**10Lb** como una espuma blanca (56 mg, 96%, 98% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**10Lb** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>162</sup>

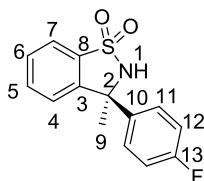
$[\alpha]_D^{20} = 66.4$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -42.8$  [*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>, 92% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79-7.17 (m, 6H, H2, H3, H4, H5 y H7), 6.88-6.84 (m, 2H, H8), 4.96 (s, 1H, H1), 3.78 (s, 3H, H9), 2.03 (s, 3H, H6).

HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6mL/min. Tiempos de retención 12.7 min (mayoritario) y 18.6 min (minoritario).

<sup>162</sup> Jiang T.; Wang, Z.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 528.

### VI.8.2.9. Compuesto (S)-10Ib.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9b** (36 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5I** (42 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Ib** como una espuma blanca (50 mg, 90%, 98% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Ib** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = 56.3$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

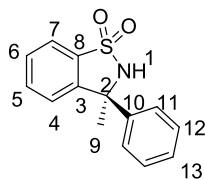
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H7), 7.61 (dt, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz, H5 o H6), 7.55 (dt, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz, H5 o H6), 7.51-7.45 (m, 2H, H11), 7.23 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H4), 7.05 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, H12), 5.01 (s, 1H, H1), 2.06 (s, 3H, H9).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 248.8 Hz, C13) , 144.9 (C3), 138.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3.4 Hz, C10), 134.5 (C8), 133.5 (C4 o C7), 129.4 (C4 o C7), 128.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz, C11), 124.3 (C5 o C6), 121.3 (C5 o C6), 115.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.6 Hz, C12), 69.5 (C2), 28.8 (C9).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>NFNaS [M<sup>+</sup>+Na] 300.0465, encontrado 300.0456.

HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.6mL/min. Tiempos de retención 13.5 min (mayoritario) y 19.4 min (minoritario).

## VI.8.2.10. Compuesto (S)-10Gb.



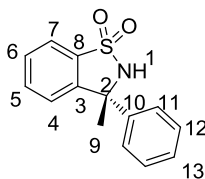
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9b** (36 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5G** (39 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Gb** como una espuma blanca (49 mg, 95% , 97% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Gb** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>163</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 63.5$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -48.5$  [*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 92% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81-7.78 (m, 1H, H7), 7.58 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.2 Hz, H5 o H6), 7.55 (td, 1H, *J* = 7.2, 1.2 Hz, H5 o H6), 7.50-7.45 (m, 2H, H11), 7.39-7.29 (m, 3H, H4 y H12), 7.23-7.20 (m, 1H, H13), 4.91 (s, 1H, H1), 2.06 (s, 3H, H9).

**HPLC** columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 17.0 min (minoritario) y 19.9 min (mayoritario).

<sup>163</sup> Yang, G.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540.

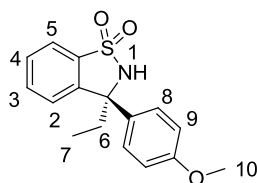
**VI.8.2.11. Compuesto (R)-10Gb.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9b** (36 mg, 0.2 mmol), el ácido borónico **5G** (39 mg, 0.3 mmol) y el ligando *ent*-**L1** tras 24 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*R*)-**10Gb** como una espuma blanca (49 mg, 95% , 98% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**10Gb** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>163</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.5$  [*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 92% ee (*R*)].

**HPLC** columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 17.1 min (minoritario) y 20.1 min (mayoritario).

## VI.8.2.12. Compuesto (S)-10Lc.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9c** (39 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Lc** como una espuma blanca (61 mg, 99%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Lc** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>162</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 93.8$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -48.5$  [*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 92% ee (*R*)].

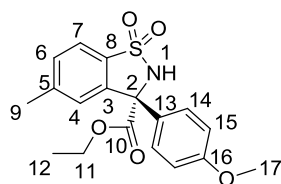
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77-7.22 (m, 6H, H2, H3, H4, H5 y H8), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H9), 4.95 (s, 1H, H1), 3.77 (s, 3H, H10), 2.45-2.33 (m, 2H, H6), 0.89 (s, 3H, H7).

**HPLC** columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 17.5 min (mayoritario) y 23.7 min (minoritario).





## VI.8.2.14 Compuesto (S)-10Le.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) tras 12 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Le** como una espuma blanca (71 mg, 98%, 86% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Le** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = -29.7$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

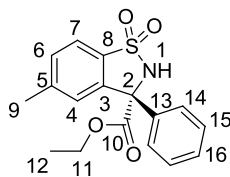
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H7), 7.49 (s, 1H, H4), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H6), 7.31 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H14), 6.87 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H15), 6.01 (s, 1H, H1), 4.35 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H11), 3.78 (s, 3H, H17), 2.46 (s, 3H, H9), 1.32 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.3 (C10), 159.8 (C16), 144.2 (C5), 138.1 (C3), 132.7 (C8), 131.3 (C4), 131.0 (C13), 127.8 (C14), 127.2 (C7), 120.8 (C6), 114.1 (C15), 70.5 (C2), 63.7 (C11), 55.3 (C17), 21.9 (C9), 13.9 (C12).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>NNaS [M<sup>+</sup> + Na] 384.0876, Encontrado 384.0867.

HPLC columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 20.6 min (mayoritario) y 30.4 min (minoritario).

## VI.8.2.15. Compuesto (S)-10Ge.



Seguindo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5G** (39 mg, 0.3 mmol) tras 12 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Ge** como una espuma blanca (62 mg, 93%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Ge** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = -8.9$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

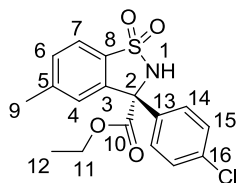
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H7), 7.50 (s, 1H, H4), 7.45-7.31 (m, 6H, H6, H14, H15 y H16), 6.02 (s, 1H, H1), 4.37 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, H11), 2.46 (s, 3H, H9), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.2 (C10), 144.2 (C5), 139.0 (C3 o C13), 137.7 (C3 o C13), 132.7 (C8), 131.5 (C4 o C7), 129.0 (C14), 128.9 (C4 o C7), 127.3 (C6), 126.4 (C15), 120.9 (C16), 70.8 (C2), 63.8 (C11), 21.9 (C9), 13.9 (C12).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>NNaS [M<sup>+</sup>+Na] 354.0770, encontrado 354.0764.

HPLC columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 17.3 min (mayoritario) y 20.7 min (minoritario).

## VI.8.2.16. Compuesto (S)-10Je.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5J** (48 mg, 0.3 mmol) tras 16 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Je** como una espuma blanca (72 mg, 98%, 93% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Je** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = -38.7$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

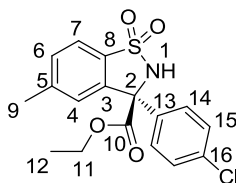
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.49 (s, 1H, H4), 7.45-7.28 (m, 5H, H6, H14 y H15), 6.08 (s, 1H, H1), 4.37 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz, H11), 2.48 (s, 3H, H9), 1.32 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7 (C10), 144.4 (C5), 137.4 (C3), 135.7 (C13), 134.9 (C8), 132.7 (C16), 131.6 (C4), 129.9 (C14), 129.0 (C15), 127.0 (C7), 121.0 (C6), 70.1 (C2), 63.9 (C11), 21.9 (C9), 13.9 (C12).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NCINaS [M<sup>+</sup>+Na] 388.0381, encontrado 388.0367.

HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 9.3 min (mayoritario) y 11.3 min (minoritario).

## VI.8.2.17. Compuesto (S)-10Je



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5J** (48 mg, 0.3 mmol) tras 16 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Je** como una espuma blanca (73 mg, 98%, 93% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Je** son los siguientes:

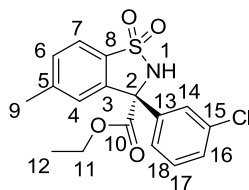
$[\alpha]_D^{20} = -40.9$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.49 (s, 1H, H4), 7.45-7.28 (m, 5H, H6, H14 y H15), 6.08 (s, 1H, H1), 4.37 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz, H11), 2.48 (s, 3H, H9), 1.32 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7 (C10), 144.4 (C5), 137.4 (C3), 135.7 (C13), 134.9 (C8), 132.7 (C16), 131.6 (C4), 129.9 (C14), 129.0 (C15), 127.0 (C7), 121.0 (C6), 70.1 (C2), 63.9 (C11), 21.9 (C9), 13.9 (C12).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NCINaS [M<sup>+</sup>+Na] 388.0381, encontrado 388.0367.

HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 9.2 min (minoritario) y 10.9 min (mayoritario).

**VI.8.2.18. Compuesto (R)-10Pe.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol), el ácido borónico **5P** (48 mg, 0.3 mmol) y el ligando *ent*-**L1** tras 16 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*R*)-**10Pe** como una espuma blanca (62 mg, 85%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**10Pe** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>164</sup>

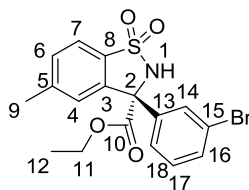
$[\alpha]_D^{20} = 27.8$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI)** *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NCINaS [M<sup>+</sup>+Na] 388.0381, encontrado 388.0368.

**HPLC** columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 60:40, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 10.2 min (mayoritario) y 12.8 min (minoritario).

<sup>164</sup> Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971.

## VI.8.2.19. Compuesto (S)-10Qe.



Seguindo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5Q** (60 mg, 0.3 mmol) tras 16 horas de reacción a 40 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Qe** como una espuma blanca (81 mg, 99%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Qe** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = -15.4$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

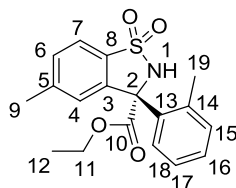
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H7), 7.63 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H14), 7.58-7.39 (m, 4H, H4, H16, H17 y H18), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H6), 6.13 (s, 1H, H1), 4.43 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H11), 2.54 (s, 3H, H9), 1.38 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.6 (C10), 144.5 (C5), 141.0 (C13), 137.1 (C3), 132.8 (C8), 133.0 (C14), 131.7 (C4, C16 o C17), 130.4 (C4, C16 o C17), 129.6 (C4, C16 o C17), 127.0 (C7 o C18), 125.2 (C7 o C18), 122.9 (C15), 121.1 (C6), 70.1 (C2), 64.1 (C11), 21.9 (C9), 13.9 (C12).

**HRMS(ESI)** *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NBrNaS [M<sup>+</sup>+Na] 431.9876, encontrado 431.9863.

**HPLC** columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 15.1 min (mayoritario) y 20.0 min (minoritario).

## VI.8.2.20. Compuesto (S)-10Ee.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **9e** (50 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5E** (45 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 40°C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**10Ee** como una espuma blanca (59 mg, 85%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**10Ee** son los siguientes:

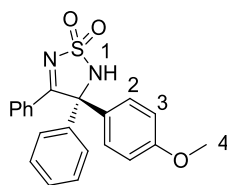
$[\alpha]_D^{20} = -163.8$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H7), 7.50-7.42 (m, 2H, H4 y H15), 7.30-7.17 (m, 3H, H6, H16 o H17, H18), 7.06 (dt, 1H, *J* = 7.6, 1.8 Hz, H16 o H17), 6.70 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H6), 6.10 (s, 1H, H1), 4.50-4.25 (m, 2H, H11), 2.50 (s, 3H, H9), 2.27 (s, 3H, H19), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H12).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4 (C10), 144.0 (C5 o C13), 138.3 (C5 o C13), 137.1 (C3), 136.7 (C14), 134.6 (C8), 132.2 (C4 o C15), 131.7 (C4 o C15), 129.0 (C6, C7, C16 o C18), 127.7 (C6, C7, C16 o C18), 126.9 (C6, C7, C16 o C18), 125.7 (C6, C7, C16 o C18), 121.3 (C17), 71.1 (C2), 63.9 (C11), 21.8 (C9), 20.0 (C19), 13.9 (C12).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>NNaS [M<sup>+</sup>+Na] 368.0927, encontrado 368.0916.

HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 13.4 min (mayoritario) y 14.5 min (minoritario).

**VI.8.2.21. Compuesto (S)-14La.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13a** (54 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**14La** como una espuma blanca (67 mg, 89%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**14La** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>165</sup>

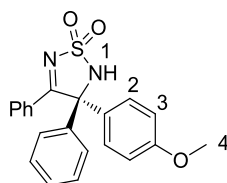
$[\alpha]_D^{20} = -15.7$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H ar), 7.50-7.43 (m, 3H, H ar), 7.37-7.31 (m, 5H, H ar), 7.29-7.26 (m, 2H, H2), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H3), 5.06 (s, 1H, H1), 3.79 (s, 3H, H4).

HPLC columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 10.7 min (mayoritario) y 13.7 min (minoritario).

<sup>165</sup> Wang, H.; Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3962.

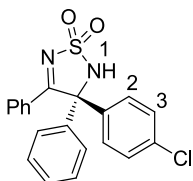


VI.8.2.22. Compuesto (*R*)-**14La**.

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13a** (54 mg, 0.2 mmol), el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) y el ligando *ent*-**L1** tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*R*)-**14La** como una espuma blanca (67 mg, 89%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**14La** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>165</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 12.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC** columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 10.9 min (minoritario) y 13.6 min (mayoritario).

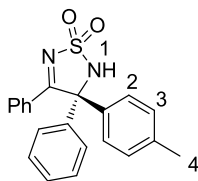
**VI.8.2.23. Compuesto (S)-14Ja.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13a** (54 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5J** (48 mg, 0.3 mmol) tras 48 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**14Ja** como una espuma blanca (74 mg, 97%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**14Ja** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>165</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 23.4$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70-7.68 (m, 2H, H ar), 7.53-7.48 (m, 1H, H ar), 7.45-7.38 (m, 7H, H ar), 7.33-7.28 (m, 4H, H2 y H3), 5.15 (s, 1H, H1).

HPLC columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 15.1 min (mayoritario) y 18.8 min (minoritario).

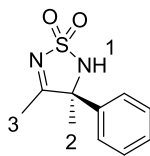
**VI.8.2.24. Compuesto (S)-14Ka.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13a** (54 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5K** (46 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**14Ka** como una espuma blanca (62 mg, 85%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**14Ka** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>165</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -3.7$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, H ar), 7.50-7.45 (m, 3H, H ar), 7.38-7.33 (m, 3H, H ar), 7.31-7.27 (m, 4H, H2 y H ar), 6.18 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, H3), 4.95 (s, 1H, H1), 2.35 (s, 3H, H4).

**HPLC** columna Chiralpack OD, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.6 mL/min. Tiempos de retención 11.1 min (mayoritario) y 12.4 min (minoritario).

**VI.8.2.25. Compuesto (S)-14Gb.**

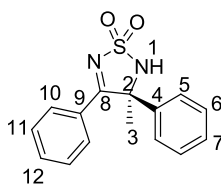
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13b** (29 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5G** (39 mg, 0.3 mmol) tras 16 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**14Gb** como una espuma blanca (40 mg, 90%, 96% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**14Gb** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>163</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 126.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Lit.  $[\alpha]_D^{20} = -55.9$  [*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>, 84% ee (*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.37 (m, 5H, H ar), 4.64 (s, 1H, H1), 2.08 (s, 3H, H3), 1.93 (s, 3H, H2).

HPLC columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 25.1 min (mayoritario) y 27.2 min (minoritario).

## VI.8.2.26. Compuesto (S)-14Gc.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13c** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5G** (39 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**14Gc** como un aceite amarillo (54 mg, 95%, 96% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**14Gc** son los siguientes:

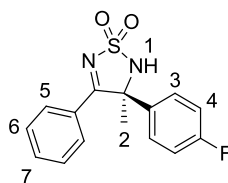
$[\alpha]_D^{20} = 32.6$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (dd, 2H, *J* = 8.5, 1.2 Hz, H10), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H12), 7.48-7.41 (m, 5H, H5, H7 y H11), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H6), 4.74 (s, 1H, H1), 2.07 (s, 3H, H3).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.3 (C8), 139.1 (C4), 133.9 (C12), 131.1 (C6, C10 o C11), 129.9 (C6, C10 o C11), 129.7 (C7), 128.8 (C6, C10 o C11), 127.9 (C9), 126.2 (C5), 73.9 (C2), 25.0 (C3).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaS [M<sup>+</sup>+Na] 309.0675, encontrado 309.0664.

HPLC columna Chiralpack AS, *n*-hexano/2-propanol 60:40, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 10.5 min (minoritario) y 16.7 min (mayoritario).

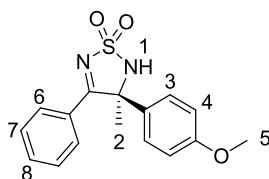
**VI.8.2.27. Compuesto (S)-14Ic.**

Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13c** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5I** (42 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**14Ic** como un aceite amarillo (46 mg, 75%, 95% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**14Ic** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>165</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 42.7$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H5), 7.55-7.43 (m, 3H, H6 y H7), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H3), 7.15 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H4), 4.80 (s, 1H, H1), 2.07 (s, 3H, H2).

**HPLC** columna Chiralpack IA, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 7.6 min (mayoritario) y 8.9 min (minoritario).

**VI.8.2.28. Compuesto (S)-14Lc.**

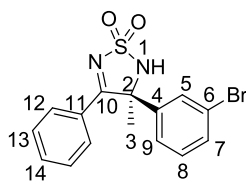
Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13c** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5L** (48 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (*S*)-**14Lc** como una espuma blanca (41 mg, 65%, 96% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**14Lc** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>165</sup>

$[\alpha]_D^{20} = 53.5$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H6), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H8), 7.37-7.29 (m, 4H, H4 y H7), 6.93 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H4), 4.83 (s, 1H, H1), 3.81 (s, 3H, H5), 2.03 (s, 3H, H2).

HPLC columna Chiralpack IA, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 0.7 mL/min. Tiempos de retención 14.6 min (mayoritario) y 16.0 min (minoritario).

## VI.8.2.29. Compuesto (S)-14Qc.



Siguiendo el *procedimiento general* descrito en el *apartado VI.8.2.* a partir de la sulfonil imina **13c** (42 mg, 0.2 mmol) y el ácido borónico **5Q** (60 mg, 0.3 mmol) tras 24 horas de reacción a 60 °C y posterior purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 7:3), se obtiene (S)-**14Qc** como un sólido amarillo (51 mg, 70%, 92% ee). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (S)-**14Qc** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = 40.2$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H12), 7.64 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H5), 7.59-7.51 (m, 2H, H13), 7.39-7.29 (m, 4H, H7, H8, H9 y H14), 4.86 (s, 1H, H1), 2.06 (s, 3H, H3).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.6 (C10), 141.3 (C4), 134.1 (C5), 132.9 (C7, C8 o C14), 131.4 (C7, C8 o C14), 131.0 (C12 o C13), 129.1 (C7, C8 o C14), 129.0 (C12 o C13), 127.6 (C11), 125.2 (C9), 123.9 (C6), 73.2 (C2), 25.0 (C3).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>BrNaS [M<sup>+</sup>+Na] 386.9773, encontrado 386.9667.

HPLC columna Chiralpack ADH, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1.0 mL/min. Tiempos de retención 10.6 min (mayoritario) y 13.4 min (minoritario).