



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

SISTEMAS CATALÍTICOS LITIO/ARENO O
DIENO Y PALADIO/DERIVADO DE IMIDAZOL
PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES
CARBONO-CARBONO.

Regina Martínez Flores



Tesis

Doctorales

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Instituto de Síntesis Orgánica (ISO)

***SISTEMAS CATALÍTICOS LITIO/ARENO O DIENO Y
PALADIO/DERIVADO DE IMIDAZOL PARA LA
FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO***

Memoria para optar al Título de Doctora por la Universidad de Alicante
presentada por la licenciada:

REGINA MARTÍNEZ FLORES

Alicante, julio de 2014

V.º B.º de los Directores

Fdo.: Miguel Yus Astiz
Catedrático de Química Orgánica

Fdo.: Isidro M. Pastor Beviá
Prof. Titular de Química Orgánica

Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Facultad de Ciencias, Fase I, Universidad de Alicante
Campus de Sant Vicent del Raspeig, Apdo. 99, E-03080 Alicante, España
Tel. +34 965903400, ext. 2121; +34 965903549; Fax +34 965903549
Web: <http://iso.ua.es>; E-mail: iso@ua.es



ÍNDICE

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN.....	9
SUMMARY	11
PRÓLOGO	15
CAPÍTULO I.....	17
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	21
1. Introducción	21
2. Métodos de preparación de compuestos organolíticos.....	22
2.1. Litiación reductora a partir de litio metal.....	23
2.1.1. Intercambio halógeno-litio	24
2.1.2. Ruptura reductora de enlaces carbono-heteroátomo	25
2.1.3. Adición a dobles enlaces carbono-carbono.....	26
2.2. A partir de otros compuestos organolíticos.....	27
2.2.1. Intercambio halógeno/litio	27
2.2.2. Intercambio hidrógeno/litio o metalación directa	28
2.2.3. Intercambio metal/litio	29
2.2.4. Carbolitiación.....	30
2.2.5. Otros métodos	31
2.2.5.1. Reordenamiento de Brook.....	31
2.2.5.2. Reacción de Shapiro.....	32
3. Métodos de activación de litio metálico.....	32
3.1. Activación por disolventes	32
3.2. Activación por otros metales.....	33
3.3. Activación por ultrasonidos	33
3.4. Activación por transportadores de electrones	33
4. Litiación en condiciones tipo Barbier	36
OBJETIVOS.....	39
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
1. Elección del sustrato de partida.....	43
2. Uso de 1,1'-binaftilos 2,2'-disustituidos con grupos amino, hidroxilo y fosfano como transportadores de electrones quirales en la reacción de litiación ..	45

3. Uso de 1,1'-binaftilos 2,2'-diarilsustituídos y 2,2'-dialquilsustituídos como transportadores de electrones quirales	49
3.1. 1,1'-Binaftilos 2,2'-diarilsustituídos como transportadores de electrones quirales...	49
3.2. 1,1-Binaftilos 2,2'-dialquilsustituídos como transportadores de electrones quirales	51
4. Ampliación del estudio sobre litiación catalizada por 8 y 14 con diferentes cetonas simétricas como electrófilos.....	52
CONCLUSIONES	57
CAPÍTULO II	59
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	63
1. Introducción	63
2. Síntesis y reactividad de derivados de imidazol	64
3. Litiación de derivados de imidazol	65
OBJETIVOS.....	75
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	79
1. Síntesis de 1-alquilimidazoles.....	79
1.1. Síntesis del 1-pentilimidazol.....	79
1.2. Síntesis del 1-butil-, 1-dodecil-, 1-ciclohexil-, 1-(1-metilheptil)imidazol y 1-adamantilimidazol.....	79
2. Litiación de imidazoles <i>N</i> -sustituídos con alquilos primarios	80
3. Litiación de imidazoles <i>N</i> -sustituídos con alquilos secundarios.....	84
4. Litiación del imidazol <i>N</i> -sustituído con un alquilo terciario: 1-(1-adamantil)imidazol.....	85
CONCLUSIONES	89
CAPÍTULO III	91
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	95
1. Introducción	95
2. Reacción de Hiyama	100
2.1. Compuestos orgánicos derivados del silicio	102
2.2. Electrófilos en la reacción de Hiyama	103
2.3. Activadores de los reactivos de silicio.....	104
2.4. Catalizadores de paladio en la reacción de Hiyama.....	105

2.4.1. Paladaciclos en la reacción de Hiyama	106
2.4.2. Ligandos del paladio en la reacción de Hiyama.....	107
2.5. Aplicaciones sintéticas	112
3. Reacciones orgánicas asistidas por microondas.....	113
OBJETIVOS.....	121
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	125
1. Preparación de imidazoles 2-sustituidos	125
2. Evaluación de los ligandos.....	127
3. Optimización de las condiciones de reacción	128
4. Síntesis de biarilos.....	138
5. Modelado de la interacción entre la cantidad de TBAB y la cantidad de ligando	141
CONCLUSIONES	147
CAPÍTULO IV	149
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	153
1. Introducción sobre la reacción de Suzuki-Miyaura	153
2. Mecanismo de la reacción Suzuki-Miyaura.....	154
3. Compuestos orgánicos de boro	157
4. Electrófilos en la reacción de Suzuki-Miyaura.....	163
5. Sistemas catalíticos de paladio en la reacción de Suzuki-Miyaura.....	163
5.1. Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd en ausencia de ligandos externos. 164	
5.2. Paladaciclos en la reacción Suzuki-Miyaura.....	165
5.3. Ligandos organofosforados en la reacción Suzuki-Miyaura	166
5.4. Ligandos tipo carbeno <i>N</i> -heterocíclico en la reacción Suzuki-Miyaura	167
5.4.1. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos funcionalizados en la reacción Suzuki-Miyaura	171
6. Precursor de NHC funcionalizado: 1,3-bis(carboximetil)imidazol	174
OBJETIVOS.....	179
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	183
1. Preparación de 1,3-bis(carboximetil)imidazol	183
2. Acoplamiento Hiyama	183
3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura	187

3.1 Optimización de los parámetros.....	187
3.2. Síntesis de biarilos y estilbenos.....	196
3.3. Síntesis de binaftilos	200
CONCLUSIONES	205
PARTE EXPERIMENTAL.....	207
1. PARTE EXPERIMENTAL GENERAL.....	209
1.1. Instrumentación.....	209
1.2. Cromatografía.....	210
2. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO I	211
2.1. Preparación del (2-cloropropil)benceno.....	211
2.2. Preparación de 1,1'-binaftilos 2,2'-disustituidos	212
2.2.1. Preparación del (<i>R</i>)-2,2'-bis(pirrolidin-1-il)-1,1'-binaftaleno	212
2.2.2. Preparación del (<i>R</i>)-2,2'-diyodo-1,1'-binaftaleno.....	212
2.2.3. Preparación del (<i>S</i>)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftaleno	213
2.2.4. Preparación del (<i>S</i>)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno.....	214
2.3. Procedimiento general para la litiación catalizada por un areno del (1-cloroetil)benceno 1 o del (2-cloropropil)benceno 4 y su reacción con cetonas. Preparación de los alcoholes 2 , 5 , 15-19	215
3. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO II	219
3.1. Preparación de 1-alkilimidazoles	219
3.1.1. Preparación del 1-pentilimidazol	219
3.1.2. Preparación del 1-butilimidazol, 1-dodecilimidazol, 1-ciclohexilimidazol, 1-(1-metilheptil)imidazol	219
3.1.3. Preparación del 1-(1-adamantil)imidazol.....	221
3.2. Procedimiento general para la litiación catalizada por isopreno de 1-alkilimidazoles primarios 20-22 para su estudio de deuteración. Síntesis de derivados de imidazol deuterados 26a , 27a y 28a	222
3.3. Procedimiento general para la litiación catalizada por isopreno de 1-alkilimidazoles y su reacción con compuestos carbonílicos. Preparación de los derivados de imidazol 1,2-disustituidos 26b-26g , 27b-27e , 28b-28c , 29a-29c y 30a-30c	223

4. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO III.....	232
4.1. Preparación de imidazoles 1,2-disustituidos: síntesis de ligandos 32-39	232
4.2. Preparación del 1-(dietoximetil)imidazol 40	235
4.3. Preparación de imidazoles 2-sustituidos: síntesis de ligandos 40-43	235
4.4. Optimización de los parámetros.....	237
4.5. Procedimiento general para el acoplamiento tipo Hiyama de haluros de arilo y siloxanos. Síntesis de los derivados de biarilo 45-60	237
5. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO IV.....	243
5.1. Preparación de sales de imidazolio a partir de aminoácidos: síntesis de los derivados de imidazol funcionalizadas con grupos carboxilo 61-63	243
5.2. Optimización de los parámetros para la reacción de acoplamiento tipo Hiyama (Tablas 15 y 16)	244
5.3. Optimización de los parámetros para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico. Calentamiento convencional vs microondas (Tabla 18)	244
5.4. Optimización de los parámetros para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico (Tabla 19).....	245
5.5. Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura entre bromuros de arilo y reactivos de boro (ácidos arilborónicos y ariltrifluoroboratos).....	245
ABREVIACIONES.....	251



RESUMEN

SUMMARY

Universitat d'Alicant
Universidad de Alicante

RESUMEN

En la presente memoria se describe el estudio sobre la preparación de sistemas catalíticos litio/areno o dieno y paladio/derivado de imidazol para su uso en reacciones de formación de nuevos enlaces carbono-carbono.

En el primer capítulo se estudia la reacción de litación de un cloruro secundario [(2-cloropropil)benceno] empleando litio metálico y una cantidad subestequiométrica de un derivado de binaftaleno quiral como transportador de electrones [(*R*)-BINOL, (*R*)-BINAP, (*R*)-H8-BINAP, (*S*)-Tol-BINAP, (*R*)-2,2-bis(1-pirrolidilo)-1,1'-binaftaleno y (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno], y la posterior reacción del intermedio organolítico generado con distintas cetonas simétricas. El proceso de litación empleando (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno y en presencia del electrófilo (condiciones de reacción tipo Barbier) a temperatura ambiente dio lugar, tras hidrólisis, a los correspondientes alcoholes con enantioselectividades hasta del 50%.

En el segundo capítulo se estudia la reacción de litación en el carbono 2 de diferentes derivados de imidazol N-sustituídos con alquilo primarios (butilo, pentilo y dodecilo) o secundarios (ciclohexilo y 1-metilheptilo) a través de una metodología basada en el uso combinado de litio e isopreno. La posterior adición nucleofílica de los correspondientes intermedios derivados de 2-litio-imidazol a diferentes compuestos carbonílicos como electrófilos (condiciones de reacción tipo Grignard), dio lugar a la formación de los correspondientes derivados de imidazol 1,2-disustituídos.

En el tercer capítulo se lleva a cabo la preparación de diferentes derivados de imidazol hidroxi- y amino-funcionalizados a partir de 1-metil y 1-(dietoximetil)imidazol mediante el uso de una metodología de litación mediada por isopreno, y posterior reacción con distintos compuestos carbonílicos e iminas como electrófilos. A continuación, estos derivados de imidazol se han empleado, en combinación con acetato de paladio(II), como sistema catalítico para la reacción de acoplamiento tipo Hiyama en ausencia de fluoruros y bajo irradiación con microondas. El estudio del sistema catalítico a través de la utilización de protocolos estadísticos de Diseño de Experimentos (DoE) mostró que el mejor ligando es 1-[(4-clorofenil)(1-metil-2-imidazolil)metil]anilina. El estudio reveló también una interacción entre la proporción Pd/ligando y la cantidad de TBAB. El uso de dicho sistema catalítico formado *in situ* con una proporción Pd/ligando 1:2, en ausencia de disolvente, empleando NaOH como base y utilizando un 20% molar de TBAB como aditivo representa un procedimiento robusto capaz de operar para una variedad de (trialcoxi)arilsilanos, tanto con bromuros como con cloruros de arilo (en relación equimolecular) para la síntesis de derivados de biarilo.

En el cuarto capítulo se estudia en primer lugar el uso de 1,3-bis(carboximetil)-imidazol (preparado mediante reacción entre glicina, glioxal y formaldehído) en combinación con acetato de paladio(II) como sistema catalítico para el acoplamiento tipo Hiyama en ausencia de disolvente, empleando NaOH como base y bajo irradiación con microondas. El

estudio a través de la utilización de protocolos estadísticos de Diseño de Experimentos (DoE) reveló que dicho derivado de imidazol funcionalizado con grupos carboxilo resulta menos efectivo que otras sales de imidazolio hidroxifuncionalizadas. A continuación se estudia el empleo de 1,3-bis(carboximetil)imidazol como ligando de paladio en la reacción Suzuki-Miyaura. El estudio a través de la utilización de protocolos estadísticos de Diseño de Experimentos (DoE) del sistema catalítico formado in situ a partir de dicho precursor de carbeno N-heterocíclico funcionalizado (0.2% molar) y acetato de paladio(II) (0.1% molar) reveló que se trata de un sistema muy activo en disolventes próticos, especialmente en metanol. La información obtenida de dicho estudio estadístico reveló también una interacción entre tres de los parámetros considerados: disolvente, uso de aditivo y proporción Pd/ligando. El empleo de dicho sistema catalítico posibilitó la síntesis de derivados de biarilo y de estilbeno partiendo de una variedad de bromuros de arilo y de organoboranos derivados de arilo y vinilo, como ácidos borónicos y trifluoroboratos de potasio, en 15 min y bajo calentamiento convencional.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

SUMMARY

The work described in this thesis focuses in the preparation of lithium/arene or diene and palladium/imidazole derivative catalytic systems for their use in new carbon-carbon bond forming reactions.

In the first chapter, the lithiation reaction of a secondary chloride [2-chloropropyl]benzene] by using metal lithium and a substoichiometric amount of a chiral binaphthyl derivative as electron carrier [(*R*)-BINOL, (*R*)-BINAP, (*R*)-H8-BINAP, (*S*)-Tol-BINAP, (*R*)-2,2'-di(1-pyrrolidinyl)-1,1'-binaphthalene and (*S*)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthalene], and the subsequent reaction of the generated organolithium intermediate with different symmetric ketones is studied. The lithiation process employing (*S*)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthalene in the presence of the electrophile (Barbier type conditions) at room temperature gave, after hydrolysis, the corresponding alcohols with enantioselectivities up to 50%.

In the second chapter, the lithiation reaction at carbon 2 of different imidazole derivatives bearing primary (butyl, pentyl and dodecyl) or secondary (cyclohexyl and 1-methylheptyl) alkyl substituent on the nitrogen by means of a isoprene-mediated protocol is studied. The subsequent nucleophilic addition of the corresponding 2-lithium-imidazole derivatives intermediates to different carbonyl compounds as electrophiles (Grignard type conditions), led to the formation of the corresponding 1,2-disubstituted imidazole derivatives.

In the third chapter, the preparation of different hydroxy- and amino-functionalized imidazole derivatives from 1-methyl- and 1-(diethoxymethyl)imidazole by means of isoprene-mediated lithiation followed by reaction with an electrophile is carried out. Next, these imidazole derivatives have been employed, in combination with palladium acetate(II), as catalytic system for the Hiyama cross-coupling reaction under fluoride-free conditions using microwave irradiation. The systematic study, employing a Design of Experiments (DoE), of the catalytic system showed 1-[(4-chlorophenyl)(1-methyl-2-imidazolyl)methyl]aniline to be the best ligand. The study also revealed an interaction between the Pd/ligand ratio and the amount of TBAB. The use of this catalytic system formed *in situ* with a 1:2 Pd/ligand ratio, under solvent-free conditions, employing NaOH as base and using TBAB (20 mol-%) as additive constitutes a robust protocol capable of operating for a range of (trialkoxo)arylsilanes with both aryl bromides and chlorides (in equimolecular ratio) for the synthesis of biaryl derivatives.

In the fourth chapter, first, the use of 1,3-bis(carboxymethyl)imidazole (prepared by reaction of glycine, glyoxal and formaldehyde) in combination with palladium(II) acetate as catalytic system for the Hiyama cross-coupling reaction under solvent-free conditions, employing NaOH as base and under microwave irradiation is studied. The systematic study, employing a Design of Experiments (DoE), showed that this imidazole derivative functionalized with carboxyl moieties is less effective than other hydroxy-functionalized

imidazolium salts. Next, the use of 1,3-bis(carboxymethyl)imidazole as ligand of the palladium in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction is studied. The systematic study, employing a Design of Experiments (DoE), of the catalytic system formed *in situ* from mentioned functionalized *N*-heterocycliccarbene precursor (0.2 mol-%) and palladium(II) acetate (0.1 mol-%) showed that it consist on a very active system in protic solvents, especially in methanol. The information obtained from this mentioned systematic study also showed an interaction between three of the considered parameters: solvent, use of additive a Pd/ligand ratio. The use of this catalytic system made posible the synthesis of biaryl and stilbene derivatives starting from a range of aryl bromides and aryl and vinyl organoboranes derivatives, such as boronic acids and potassium trifluoroborates, in 15 min and under conventional heating.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



PRÓLOGO

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO

En el departamento de Química Orgánica y en el Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante se viene desarrollando durante los últimos veinte años una labor investigadora centrada en la síntesis de compuestos organolíticos y en su aplicación en síntesis orgánica. Esta línea de investigación está relacionada con una metodología de litiación basada en el empleo de un exceso de litio metálico y una cantidad catalítica de un areno como transportador de electrones a un dieno. En la presente memoria se estudia la influencia en la estereoselectividad del proceso de litiación reductora al emplear derivados de binaftilo quirales como transportadores de electrones. Por otra parte, se ha aplicado la metodología de litiación, en este caso mediada por un dieno, como isopreno, a diferentes imidazoles 1-sustituídos con alquilo tanto primarios como secundarios, para la preparación de los correspondientes 2-litioimidazoles y su aplicación a la síntesis de imidazoles 1,2-disustituídos, algunos de los cuales pueden presentar bioactividad.

Otra de las áreas de investigación desarrolladas en nuestro grupo de investigación está relacionada con la preparación de derivados de imidazol funcionalizados así como de las correspondientes sales de imidazolio funcionalizadas. En la presente memoria se han preparado derivados de imidazol funcionalizados con grupos amina y alcohol, los cuales han sido utilizados como ligandos de paladio en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Hiyama. Por otra parte, se ha preparado una sal de imidazolio funcionalizada con grupos carboxilo, la cual se ha aplicado como precursor de carbeno *N*-heterocíclico que ha servido como ligando de paladio en reacciones de acoplamiento cruzado como la reacción de Hiyama y la reacción Suzuki-Miyaura.

Lo que antecede justifica el orden expositivo de la presente memoria:

Capítulo I. Litiación enantioselectiva catalizada por derivados de binaftilo como transportadores de electrones.

Antecedentes bibliográficos

Objetivos

Discusión de resultados

Conclusiones

Capítulo II. Litiación mediada por isopreno de 1-alquilimidazoles.

Antecedentes bibliográficos

Objetivos

Discusión de resultados

Conclusiones

Capítulo III. Derivados de imidazol 1,2-disustituídos como ligandos de paladio en reacciones de acoplamiento Hiyama.

Antecedentes bibliográficos

Objetivos

Discusión de resultados

Conclusiones

Capítulo IV. 1,3-Bis(carboximetil)-imidazol como ligando de paladio en reacciones de acoplamiento.

Antecedentes bibliográficos

Objetivos

Discusión de resultados

Conclusiones

Parte experimental

Parte de los resultados descritos en esta memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

Enantioselective catalytic lithiation using a chiral binaphthyl derivative as electron carrier

Martínez, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Arkivoc* **2014**, (ii), 71-84

Isoprene as lithiation mediator: Synthesis of 2-substituted 1-alkylimidazole derivatives

Martínez, R.; Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Synthesis* **2012**, 44, 2630-2638

1,2-Functionalized imidazoles as palladium ligands: An efficient and robust catalytic system for the fluorine-free Hiyama reaction

Martínez, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 872-877

1,3-Bis(carboxymethyl)imidazole as effective ligand for palladium in cross-coupling reactions with boron reagents in protic solvents: methanol and water

Martínez, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. (Enviado)

Este trabajo de investigación ha sido realizado gracias a la financiación recibida por el Ministerio de Ciencia e Innovación [proyectos: CTQ2004-01261, CTQ2007-65218, CTQ2011-24165 y Consolider INGENIO 2010 (CSD2007-00006)], la Generalitat Valenciana (GRUPOS 03/135, GV05/52, GV/2007/036, GVPRE/2008/278, FEDER, y PROMETEO/2009/039) y la Universidad de Alicante.

CAPÍTULO I

**LITIACIÓN ENANTIOSELECTIVA
CATALIZADA POR DERIVADOS
DE BINAFTILO COMO
TRANSPORTADORES DE
ELECTRONES**



ANTECEDENTES

BIBLIOGRÁFICOS

Universitat d'Alicant
Universidad de Alicante

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1. Introducción

Un compuesto organometálico se define como aquel compuesto que posee, al menos, un enlace carbono-metal,¹ quedando excluido de esta definición todo compuesto que, pese a tener enlaces carbono-metal, presenta características propias de los compuestos inorgánicos, tales como los carburos o los cianuros metálicos.²

Los compuestos organometálicos se pueden clasificar en dos grandes grupos, en función del tipo de enlace que presenten. Los compuestos organometálicos en los que el enlace es preferentemente σ son uno de ellos. En estos compuestos, el metal pertenece a los grupos principales (como es el caso de los compuestos organolíticos) y pueden presentar mayor o menor carácter iónico. La química de este tipo de compuestos está regida por las propiedades de dicho metal. El otro grupo engloba a los compuestos organometálicos en los que el enlace carbono-metal puede ser del tipo σ y/o π . Es el caso de los compuestos con metales de transición en los que sus propiedades dependen tanto del metal como de la naturaleza de los ligandos unidos a éste.

Se puede considerar que Cadet de Glaussicourt fue quien sintetizó el primer compuesto organometálico conocido, la tetrametildiarsina ($\text{Me}_2\text{As}-\text{AsMe}_2$). Dicho hallazgo sucedió en 1760 de manera fortuita al investigar la preparación de tintas invisibles.³ Sin embargo, no fue hasta 1849 cuando Frankland introdujo el término de compuesto organometálico al llevar a cabo la síntesis de dietilzinc por reacción directa de zinc metal y yoduro de etilo.⁴ Frankland dio comienzo así a la química organometálica de los grupos principales, extendiendo su estudio en los años posteriores a otros elementos como mercurio, litio, sodio, cadmio, estaño, plomo, etc.¹

Los trabajos de finales del siglo XIX y principios del XX realizados por V. Grignard sobre el magnesio tuvieron una gran repercusión y marcaron un punto de vital importancia en el desarrollo de la química organometálica. Los organomagnesianos, ampliamente conocidos como reactivos de Grignard,⁵ cobraron entonces una gran relevancia en síntesis orgánica. Durante esta primera parte del siglo XX se trabajó también en el desarrollo de reactivos de litio. Concretamente, en 1917 Schlenk y Holtz⁶ descubrieron los compuestos de alquil-litio, los cuales destacaron por su mayor reactividad frente a los derivados de Grignard. Sin embargo, no fue hasta 1930 cuando

¹Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; Wiley-VCH: Weinheim, 1989.

²Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998.

³Thayer, J. S. *Chem. Educ.* **1966**, *43*, 594-595.

⁴Thayer, J. S. *Chem. Educ.* **1969**, *46*, 764-765.

⁵(a) Richey, H. G. *Grignard Reagents New Developments*; John Wiley & Sons: Chichester, 2000; (b) Seyferth, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605.

⁶Mehrotra, R. C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd.: New Delhi, 1991.

dichos organolíticos comenzaron a cobrar una mayor importancia, a partir de que K. Ziegler pusiera a punto una metodología sintética para la preparación de estos reactivos de litio.⁷ Además de Ziegler, cabe destacar la importante contribución de G. Wittig y de H. Gilman en el desarrollo inicial de los reactivos organometálicos.⁸

En las últimas décadas, este tipo de reactivos metálicos se han convertido en intermedios muy versátiles para la preparación de moléculas con distintos grupos funcionales, siendo una herramienta fundamental en la formación de enlaces carbono-carbono.⁹ Actualmente, en este área, los reactivos organolíticos funcionalizados, debido a su alta reactividad y a la gran variedad de métodos de preparación, constituyen una clase esencial de reactivos en síntesis orgánica.¹⁰

2. Métodos de preparación de compuestos organolíticos

Existen diferentes métodos de síntesis de derivados organolíticos, los cuales se pueden clasificar en función del agente de litiación y del sustrato de partida. Dicho sustrato de partida debe presentar algún enlace susceptible de reaccionar con el litio.

La elección del sustrato de partida y del agente de litiación está determinada por las características del reactivo organolítico que se pretende preparar. Existe una gran cantidad de bibliografía¹¹ que recoge la metodología más adecuada para la síntesis de cada reactivo organolítico en particular, teniendo en cuenta, habitualmente, la posición relativa del carbanión y las funcionalidades presentes en la molécula.

Atendiendo al agente de litiación, podemos considerar dos métodos para la generación de un enlace C-Li.¹² El primero de ellos es la litiación reductora en la que el agente de litiación es el litio metálico. Este método se basa en la creación de un nuevo enlace mediante inserción reductora de litio metal en un compuesto con un grupo saliente Z (Esquema I). El segundo método consiste en la creación de un nuevo enlace

⁷Jones, R. G.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 835-890.

⁸ Para revisión sobre la historia de los compuestos organometálicos, ver: Eisch, J. *Organometallics* **2002**, *21*, 5439-5463.

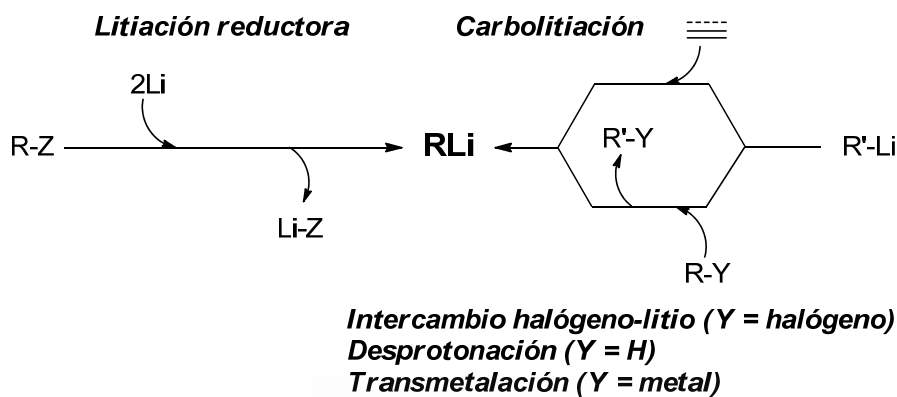
⁹ (a) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435; (b) Knochel, P. *Handbook of Functionalized Organometallics*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

¹⁰ (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155-181; (b) Nájera, C.; Yus, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 383-457; (c) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Researchs Development in Organic Chemistry* **1997**, *1*, 67-96; (d) Yus, M.; Foubelo, F. *Rev. Heteroatom. Chem.* **1997**, *17*, 73-107; (e) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255-9303; (f) Nájera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Synth.* **2003**, *7*, 867-926; (g) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667-2722; (h) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139-3176; (i) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*; (j) Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620-2633.

¹¹ Monografías: (a) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: Londres, 1988; (b) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Elsevier Science Ltd.: Oxford, 2002; (c) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium compounds*; Rappoport, Z.; Mareck, I. Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, 2004; pp. 647-747; (d) Majewski, M.; Snieckus, V. *Sci. Synth.* **2006**, *8a*, 5-42.

¹² Tomooka, K.; Ito, M. En *Main Group Metals in Organic Synthesis*; Yamamoto, H.; Oshima, K. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol.1.

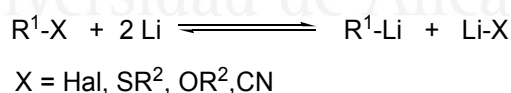
C-Li a partir de otro compuesto organolítico diferente, considerando principalmente cuatro procesos: desprotonación o metalación directa, intercambio halógeno/litio, transmetalación y carbolitiación (Esquema I). En los siguientes subapartados se describen brevemente estos distintos métodos de obtención de compuestos organolíticos.



Esquema I

2.1. Litiación reductora a partir de litio metal

La litiación reductora se define como todo aquel procedimiento que emplea litio metálico como agente de litiación. Se trata de un método muy extendido ya que existe una gran variedad de grupos susceptibles de romperse en presencia de litio metálico, tales como derivados halogenados, éteres, tioéteres, carbonatos, mesilatos, sulfatos, nitrilos, fenilsulfonas, fenilsulfóxidos, alcoholes arílicos y bencílicos o sus derivados sililados, entre otros (Esquema II).



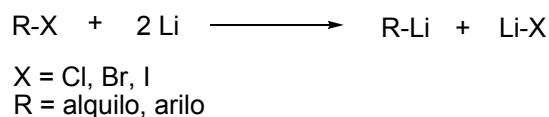
Esquema II

En la preparación de compuestos de alquil-litio mediante litiación reductora se forman radicales debido al uso de litio metálico. Por esta razón, el orden de reactividad de los sustratos se basa en la estabilidad relativa de los intermedios radicales a los que dan lugar, ya que su formación es el paso determinante de la reacción. De este modo, el orden de reactividad y, por tanto, de velocidad de la reacción es: R₃CLi > RCH₂Li > aril-litio.¹³

¹³Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152-161.

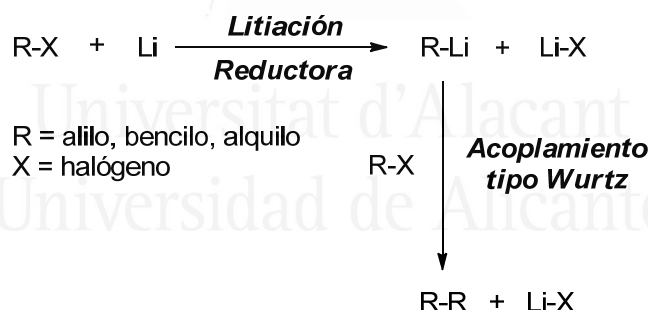
2.1.1. Intercambio halógeno-litio

Los compuestos organolíticos pueden generarse mediante reacción directa de haluros de alquilo o arilo con litio metálico, tal y como muestra el Esquema III. Este método fue empleado por Ziegler, en 1930, para la síntesis de compuestos de alquil-litio⁷ y es, hoy en día, el método más habitual para generar reactivos organolíticos comercialmente asequibles.



Esquema III

La reactividad de los haluros de alquilo con Li decrece en el orden RI > RBr > RCl > RF, presentando el mismo orden, sin embargo, en su susceptibilidad a sufrir acoplamientos tipo Wurtz, no deseados (Esquema IV), disminuyendo así el rendimiento de la litiación.¹⁴ Por esta razón, los cloruros, aún siendo menos reactivos que los bromuros o yoduros, son los sustratos de partida más utilizados. Los fluoruros reaccionan en escasas ocasiones con litio metálico; no obstante, existen procedimientos adecuados para preparar reactivos organolíticos a partir de los correspondientes fluoroalcanos.¹⁵



Esquema IV

La litiación reductora de haluros de alquilo empleando litio metal a temperatura ambiente o superior,¹⁶ permite la generación de compuestos organolíticos no funcionalizados. Las temperaturas requeridas para la utilización de litio metal pueden

⁷Jones, R. G.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 835-890.

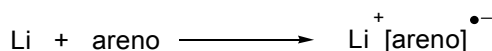
¹⁴ (a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D. Ed.; Ed. Pergamon Press: Oxford, 1979; p. 944; (b) Smith, M. B.; March, J. En *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001; pp. 535 y 807.

¹⁵ (a) Gilman, H.; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1121-1122; (b) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1135-1138; (c) Guijarro, D.; Yus, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 53-57; (d) Guijarro, D.; Martínez, P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1237-1244; (e) Melero, C.; Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10096-10107.

¹⁶Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237.

presentar una limitación, si el proceso requiere temperaturas más bajas. Otro inconveniente es que los compuestos organolíticos generados pueden reaccionar con el sustrato de partida o con el disolvente. De este modo, la litiación reductora de haluros de alilo y bencilo podría generar productos de acoplamiento tipo Wurtz. Además, los compuestos de alquil-litio secundarios y terciarios reaccionan con los disolventes etéreos incluso a temperaturas cercanas a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Una de las soluciones más prometedoras para solventar estos problemas es la metodología basada en el uso combinado de litio metal en presencia de un areno (Esquema V). Se ha demostrado que arenos tales como naftaleno y DTBB(4,4'-di-*terc*-butilbifenilo)¹⁷ pueden generar aniones radicales estables aceptando un electrón del litio metal, facilitando así el proceso de litiación reductora incluso a bajas temperaturas.¹⁶

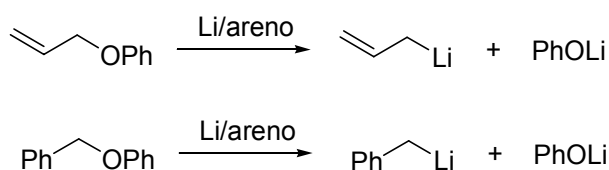


Esquema V

Un gran número de estudios han demostrado que tan sólo es necesaria una cantidad catalítica de areno para que tenga lugar la litiación reductora.¹⁸ Esta metodología resulta útil no sólo para la litiación reductora de enlaces carbono-halógeno sino también para la ruptura de otros enlaces carbono-heteroátomo, así como enlaces múltiples carbono-carbono.^{13,16}

2.1.2. Ruptura reductora de enlaces carbono-heteroátomo

Las reacciones de ruptura de enlaces carbono-oxígeno se encuentran limitadas a la preparación de derivados de alil-litio¹⁹ o bencil-litio²⁰ a partir de los correspondientes alil o bencil éteres (Esquema VI).



Esquema VI

¹³ Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 152-161.

¹⁶ Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237.

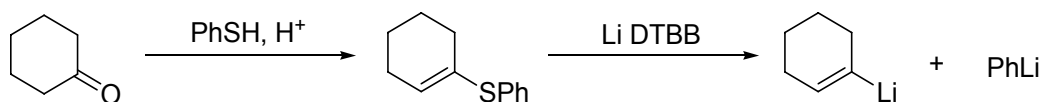
¹⁷ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1924-1930.

¹⁸ (a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155-161; (b) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197-1205; (c) Yus, M.; Ramón, D. J. *Lat. J. Chem.* **2002**, 79-92; (d) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Mareck, I. Eds.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, Cap. 11.

¹⁹ Eisch, J.; Jacobs, A. M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2145-2146.

²⁰ Gilman, H.; Schwebke, G. L. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4259-4261.

En cambio, la ruptura reductora de enlaces carbono-azufre es relativamente fácil, especialmente la ruptura reductora de compuestos con una unidad feniltio constituye una importante metodología sintética para la preparación de organolíticos funcionalizados,^{10j,16} resultando así, por ejemplo, una alternativa atractiva a la reacción de Shapiro (Esquema VII).²¹



Esquema VII

Para el caso de ruptura reductora de enlaces carbono-nitrógeno, se ha conseguido generar intermedios litiados en posición bencílica a partir de pivalamidas bencílicas, carbamatos bencílicos y ureas, mediante el uso de litio metal en presencia de una cantidad catalítica de areno,²² así como a partir de bencilamina y de una sal de amonio.²³

En lo que se refiere al uso de heterociclos para la preparación de reactivos organolíticos funcionalizados a través de su apertura reductora (ruptura principalmente de enlaces carbono-oxígeno, carbono-azufre y carbono-nitrógeno) se ha de indicar que es un proceso muy versátil e interesante desde el punto de vista sintético.²⁴

2.1.3. Adición a dobles enlaces carbono-carbono

En cuanto a la litiación reductora como método para la obtención de compuestos organolíticos, cabe destacar también la adición de litio a dobles enlaces carbono-carbono. Esta reacción es posible siempre que la carga negativa que se genera quede muy estabilizada, como es el caso del estilbeno.²⁵ Este tipo de adición permite la preparación de compuestos dilitiados. En este caso, la reacción se conoce como adición de Schlenk y se encuentra ilustrada en el Esquema VIII. En primer lugar, se transfiere un electrón al doble enlace, generándose un anión radical que, tras la captación de un nuevo electrón, se transforma en el dianión correspondiente.

^{10j}Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2620-2633.

¹⁶Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237.

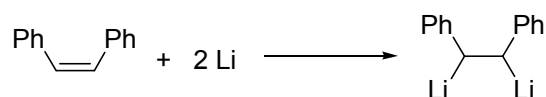
²¹Cohen, T.; Doubleday, M. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4784-4786.

²²Alonso, E.; Guijarro, D.; Martínez, P.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11027-11038.

²³Guijarro, D.; Martínez, P. J.; Nájera, C.; Yus, M. *Arkivoc* **2004**, iv, 5-13.

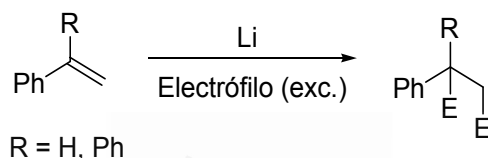
²⁴ (a) Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, 2, 713-744; (b) Yus, M.; Foubelo, F. *Targets Heterocyc. Syst.* **2002**, 6, 136-171; (c) Yus, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1453-1475; (d) Yus, M.; Foubelo, F. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2006**, 91, 135-158.

²⁵Smith, J. G.; Oliver, E.; Boettger, T. J. *Organometallics* **1983**, 2, 1577-1582.



Esquema VIII

Si en la olefina existe una única posición capaz de estabilizar la carga negativa, ésta puede reaccionar con litio metálico en presencia de un exceso de electrófilo, para preparar así productos de adición disustituídos.²⁶ Un ejemplo de este tipo de alquenos sería el estireno o el 1,1-difeniletileno, tal como se muestra en el Esquema IX. En cuanto al mecanismo de esta reacción se ha de indicar que no se conoce con exactitud, sin embargo, se ha postulado la existencia de aniones radicales, radicales y aniones como especies intermedias de la reacción.



Esquema IX

2.2. A partir de otros compuestos organolíticos

2.2.1. Intercambio halógeno/litio

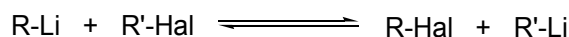
En el intercambio halógeno/litio se puede obtener un compuesto organolítico haciendo reaccionar el correspondiente compuesto halogenado con otro compuesto organolítico (Esquema X). El equilibrio que se establece se desplaza hacia la formación del compuesto organolítico más estable, que será el que posee mayor capacidad para acomodar la carga negativa.²⁷

La velocidad del intercambio halógeno/litio decrece en el orden, RI > RBr > RCl >> RF, presentando estos haluros el mismo orden en su susceptibilidad a sufrir los indeseados acoplamiento tipo Wurtz, causantes de la disminución en el rendimiento del organolítico.¹⁴ En consecuencia, son los cloruros, pese a ser menos reactivos que los yoduros o bromuros, los sustratos de partida más utilizados.

¹⁴(a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D. Ed.; Ed. Pergamon Press: Oxford, 1979; p. 944; (b) Smith, M. B.; March, J. En *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001; pp. 535 y 807.

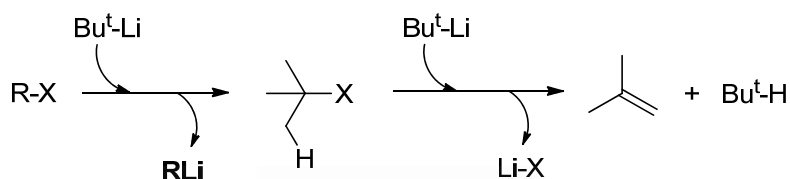
²⁶ (a) Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119-10124; (b) Lillo, V. J.; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5182-5185.

²⁷Jones, R. G.; Gilman, H. *Org. React.* **1951**, *6*, 339-366.



Esquema X

Una vez ha tenido lugar el intercambio halógeno/litio, existe la posibilidad de que el nuevo compuesto halogenado reaccione con el compuesto organolítico generado. Un método eficaz para evitar este proceso no deseado es el uso de dos equivalentes de *tert*-butil-litio. De este modo, el primer equivalente genera el derivado organolítico deseado y el segundo equivalente reacciona rápidamente con el haluro de *tert*-butilo obtenido, dando lugar a isobutileno y al correspondiente haluro de litio, ambos inertes para el proceso (Esquema XI).²⁸



Esquema XI

2.2.2. Intercambio hidrógeno/litio o metalación directa

El hidrógeno es un mal grupo saliente, por lo que la litiación reductora de enlaces C-H con litio metal resulta poco eficiente en la generación de compuestos organolíticos. Sin embargo, el intercambio hidrógeno/litio entre compuestos orgánicos y compuestos organolíticos, también denominada metalación directa, es uno de los métodos más versátiles para la preparación de estos reactivos (Esquema XII).



Esquema XII

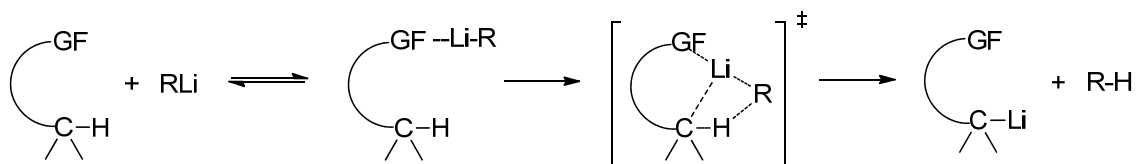
Para que tenga lugar esta reacción es necesario que el hidrógeno que se va a intercambiar por litio sea más ácido que el del alcano que se genera en la reacción.²⁹ En caso contrario, es necesario aumentar la acidez de dicho hidrógeno. Esto se facilita introduciendo un heteroátomo en una posición vecina,³⁰ estabilizando así la carga negativa generada. Este método resulta útil también para la síntesis de reactivos de litio en los que éste se halle soportado sobre un carbono sp^2 (compuestos de alquenil-litio),

²⁸(a) Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210-7211; (b) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847-853; (c) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785-2812; (d) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5401-5406.

²⁹ Revisiones: (a) Gilman, H.; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, 258-304; (b) Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693-755.

³⁰Para litiación en α con respecto a heteroátomos, ver: Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Org. React.* **1982**, *27*, 1-334.

estos compuestos dan la reacción de desprotonación de una amplia variedad de substratos orgánicos por su accesibilidad y su basicidad.

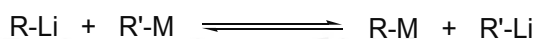


Esquema XIII

En el caso en el que el hidrógeno a intercambiar se encuentre unido a un anillo aromático, se requiere la presencia de un grupo funcional activante (GF) en posición *orto* respecto a dicho hidrógeno, que facilite la aproximación del compuesto organolítico hacia la posición donde va a tener lugar la “metalación” por coordinación entre algún átomo del grupo activante y el metal (Esquema XIII). Este fenómeno recibe el nombre de efecto de aproximación inducida por complejación (CIPE, del inglés *Complex-Induced Proximity Effect*).³¹

2.2.3. Intercambio metal/litio

Se conoce como transmetalación¹² a la reacción de intercambio metal-litio, partiendo del correspondiente compuesto organometálico y de un compuesto organolítico (Esquema XIV).



Esquema XIV

Esta reacción, que en principio es reversible, suele avanzar hacia la generación del organolítico más estable³² y suele ser una reacción rápida a temperatura ambiente, especialmente si da lugar a especies insolubles en el medio de reacción. Dichos reactivos organometálicos incluyen compuestos de boro,³³ plomo, antimonio, estaño³⁴ y

¹²Tomooka, K.; Ito, M. En *Main Group Metals in Organic Synthesis*; Yamamoto, H.; Oshima, K. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol.1.

³¹(a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363; (b) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

³²(a) Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481-1487; (b) Meyer, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290-1303.

³³(a) Matteson, D. S. *Synthesis* **1975**, 147-158; (b) Matteson, D. S.; Hagelee, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 21-32; (c) Matteson, D. S.; Moody, R. J.; Jesthi, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5608-5609.

³⁴(a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581-5583; (b) Seebach, D.; Bürstinghaus, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 57-58; (c) Seyferth, D.; Lambert, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88*, 287-301; (d) Quintard, J. P.; Elissondo, B.; Jousseau, B. *Synthesis* **1984**, 495-498; (e) Reich, H. J.; Borst, J. P.; Coplien, M. B.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6577-6579; (f) Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12511-12514.

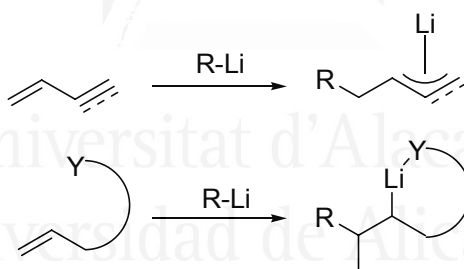
mercurio.³⁵ Sin embargo, debido a su gran potencial sintético, el intercambio estaño-litio es el más utilizado en esta metodología. Este método resulta de gran utilidad en la preparación de organolíticos de difícil acceso por otras vías, como es el caso de la obtención derivados de alil-litio a partir de los estannanos correspondientes.³⁶

2.2.4. Carbolitiación

Se entiende por carbolitiación al proceso por el cual es posible obtener un nuevo compuesto organolítico a través de la adición de otro compuesto organolítico a un alqueno no activado y no polarizado. Este método de litiación resulta un método sintético eficaz siempre que el producto organolítico no sufra posteriormente una segunda carbolitiación, dando lugar así a una polimerización no deseada.

El equilibrio de esta reacción se encuentra desplazado hacia la formación del organolítico más estable, el menos básico, y la velocidad de carbolitiación del alqueno decrece en el siguiente orden: organolíticos terciarios > organolíticos secundarios > organolíticos primarios.

Las carbolitiaciones intermoleculares de alquenos funcionalizados tienen lugar lentamente y los compuestos organolíticos producidos pueden estabilizarse tanto por conjugación como por coordinación, tal como queda ilustrado en el Esquema XV.



Esquema XV

En cuanto a la estabilización del compuesto organolítico por coordinación, cabe destacar el amplio estudio existente sobre la ciclación aniónica de 5-hexenil-litio ya que es un método sintético ampliamente utilizado en la obtención de carbociclos de 5 miembros.³⁷ Lo mismo sucede en el caso del 6-heptenil-litio con el que se obtiene el producto ciclado de 6 miembros, que no evoluciona de nuevo hacia el producto de apertura. Sin embargo, los compuestos organolíticos que contienen anillos de tres y

³⁵Kitching, W.; Glenn, M. *Sci. Synth.* **2004**, 3, 133-303.

³⁶Eisch, J. J. *Organometallic Synthesis*; Academic Press: New York, 1981; Vol. 2.

³⁷(a) Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaskar, K.; Ovaska, T. V.; Rossi, K.; Thiel, Y.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5720-5727; (b) Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaskar, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8053-8060; (c) Yus, M.; Ortiz, R.; Huerta, F. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2957-2960; (d) Yus, M.; Ortiz, R.; Huerta, F. F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8525-8542.

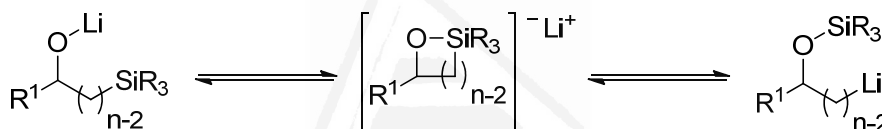
cuatro miembros en posición alfa al enlace C-Li, evolucionan rápidamente hacia el correspondiente intermedio homoalílico o bishomoalílico más estable.³⁸

2.2.5. Otros métodos

Se ha de mencionar que han sido descritos también métodos de obtención de compuestos organolíticos en los que se produce la ruptura de algún enlace carbono-silicio,³⁹ carbono-fósforo,⁴⁰ carbono-selenio⁴¹ o carbono-telurio,⁴² usando como agente de litiación un organolítico distinto (i.e. MeLi, PhLi, BuⁿLi, Bu^sLi, Bu^tLi). A continuación se describen brevemente algunos de estos métodos conocidos de preparación de compuestos organolíticos.

2.2.5.1. Reordenamiento de Brook

Los reordenamientos [1,n] de Brook⁴³ (n = 2-5) de alcóxidos de litio con un enlace C-Si permiten la formación de compuestos organolíticos con grupos sililados en diferentes posiciones (Esquema XVI).



Esquema XVI

El reordenamiento de Brook se basa en la migración intramolecular del grupo sililo del carbono al que se encuentra unido al oxígeno a través de un intermedio pentacoordinado de silicio. Generalmente, este tipo de reacciones evolucionan hacia la formación del enlace Si-O que es más fuerte que el enlace Si-C. Sin embargo, esta reacción compite con el proceso inverso hacia la formación del alcóxido de litio (retro-Brook). Para reducir dicho proceso inverso, se suele estabilizar el organolítico deseado,

³⁸(a) Hill, E. A.; Richey, H. G.; Ress, T. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2161-2162; (b) Lansbury, P. T.; Pattison, V. A.; Clement, W. A.; Sidler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2247-2251; (c) Charette, A. B.; Nand, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7259-7262; (d) Pastor, I. M.; Peñafiel, I.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6870-6872; (e) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2928-2935.

³⁹Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **12001**, 2906-2908.

⁴⁰Shimada, T.; Kurushima, H.; Cho, Y.-H. H., T. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 8854-8858.

⁴¹(a) Krief, A. En *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Eds.; Pergamon: Oxford, 1995; pp. 549-551; (b) Krief, A.; Remacle, B.; Mercier, J. *Synlett* **2000**, 1442-1446.

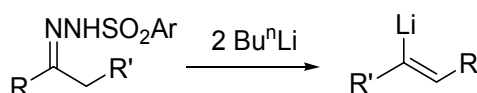
⁴²Petragnani, N. En *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; McKillop, A. Ed.; Pergamon: Oxford, 1995; pp. 592-594.

⁴³(a) Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84; (b) Gao, L, Lu, J.; Song, Z.; Lin, X.; Xu, Y.; Yin, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8961-8963.

mediante la introducción de elementos de la segunda fila del sistema periódico o grupos que estabilicen el anión generado.

2.2.5.2. Reacción de Shapiro

La reacción de Shapiro,⁴⁴ es aquella en la que es posible obtener un compuesto de alquénil-litio a partir de la correspondiente arilsulfonilhidrazona mediante reacción con un exceso de organolítico (i.e. BuⁿLi). Se trata de uno de los métodos más útiles para la generación de derivados de vinil-litio (Esquema XVII).



Esquema XVII

3. Métodos de activación de litio metálico

Como se ha indicado anteriormente en esta memoria, el litio metal es el reactivo más utilizado en la preparación de compuestos organolíticos. Sin embargo, este método presenta una importante limitación ya que, al tener que llevarse a cabo a bajas temperaturas para evitar la descomposición del compuesto organolítico (proceso habitual en organolíticos funcionalizados), el litio metálico puede no ser lo suficientemente reactivo como para llevar a cabo la reacción de litiación. En estos casos, es necesario activar el metal, para hacerlo así más reactivo.⁴⁵ Para este fin son conocidos diferentes métodos, algunos de los cuales se exponen de forma resumida a continuación.

3.1. Activación por disolventes

Una forma de activar el litio metálico es empleando ciertos disolventes en los que éste sea soluble, como por ejemplo la hexametilfosfortriamida (HMPA), el amoníaco o ciertas aminas primarias. De este modo, se acelera el proceso de transferencia electrónica desde la superficie del metal hasta el sustrato, quedando los electrones “solvatados”, teniendo lugar la reacción en una misma fase.⁴⁶

En el caso concreto de disolver el litio en HMPA (disolvente polar aprótico), se obtiene una disolución de color azul de concentración máxima 1M, que se mantiene estable durante varias horas y que va tomando un color rojizo a medida que se va deteriorando. Diferentes estudios demostraron que la utilización de HMPA como

⁴⁴(a) Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405-507; (b) Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* **1990**, *39*, 1-83.

⁴⁵Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Ratón, 1993.

⁴⁶Fraenkel, G.; Ellis, S. H.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406-1407.

disolvente permite la preparación tanto de reactivos organolíticos como de Grignard con buenos rendimientos.⁴⁷

3.2. Activación por otros metales

Otro método para activar el litio metálico consiste en añadir pequeñas cantidades de otro metal. Normalmente, la presencia de una pequeña cantidad de sodio (1-2%) incrementa la reactividad del litio cuando éste reacciona con haluros de alquilo.⁴⁸ Esta activación se atribuye a la distorsión que crean los átomos de sodio en la red cristalina del litio, aumentando así el número de defectos en la superficie del metal. De esta forma, se facilita el inicio de la reacción, teniendo una repercusión mínima en el proceso global, siempre que la cantidad de sodio no supere el 2%. Cantidades mayores al 2% de sodio suelen favorecer reacciones laterales como los acoplamientos tipo Wurtz, lo que provoca una disminución del rendimiento de la reacción.¹⁴

3.3. Activación por ultrasonidos

También es conocido el efecto favorable que provocan los ultrasonidos en las reacciones de litiación. Gracias a la sonicación la superficie del metal queda limpia, se reduce el tamaño de partícula y se facilita la dispersión del metal finamente dividido, con el consiguiente aumento de la superficie específica de éste.

Mediante esta técnica, generalmente, se consigue llevar a cabo la síntesis en condiciones más suaves, en tiempos más cortos y, a menudo, con mayores rendimientos.⁴⁹

3.4. Activación por transportadores de electrones

La activación mediante transportadores de electrones resulta un método eficaz de activación de las reacciones de litiación. Como transportador de electrones se utiliza un areno, el cual permite el transporte de electrones desde la superficie del metal hasta el sustrato.

Con esta metodología se permite la “solubilización” del litio, teniendo la reacción lugar en una única fase. Además, este método permite trabajar a bajas

¹⁴ (a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D. Ed.; Ed. Pergamon Press: Oxford, 1979; p. 944; (b) Smith, M. B.; March, J. En *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001; pp. 535 y 807.

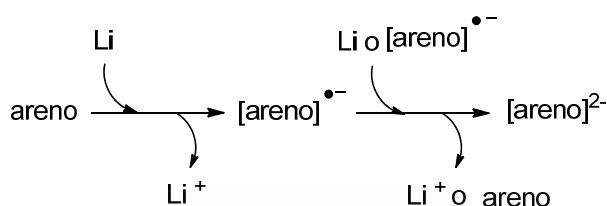
⁴⁷Dye, J. L. *Prog. Inorg. Chem***1984**, 327-407.

⁴⁸Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.***1960**, 25, 1807-1808.

⁴⁹(a) Luche, J. L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.***1980**, 102, 7926-7927; (b) Abdulla, R. F. *Aldrichimica Acta***1988**, 21, 31-42; (c) De Souza-Barboza, J. C.; Petrier, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.***1988**, 53, 1212-1218; (d) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Dickens, M. J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.***1990**, 31, 4129-4130; (e) Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G. *Tetrahedron***2000**, 56, 3709-3715.

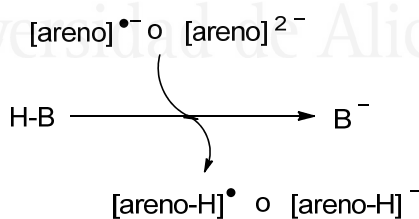
temperaturas, posibilitando así la coexistencia de un mayor número de grupos funcionales junto al enlace carbono-litio.⁵⁰

Cuando se hace reaccionar litio metálico con un areno o dieno se produce la reducción de este último por transferencia de un electrón del litio al orbital π vacío de menor energía del areno (LUMO). Este anión radical puede sufrir, en condiciones de reacción favorables, una segunda reducción al aceptar otro electrón del litio o de otro anión radical y convertirse así en un dianión. En el caso de aceptar este segundo electrón del anión radical se regenera el areno y dicho proceso se conoce como desproporción del anión radical (Esquema XVIII).⁵⁰



Esquema XVIII

Tanto los aniones radicales como los dianiones pueden presentar tres comportamientos distintos: (a) como nucleófilos;⁵¹ (b) como bases fuertes (Esquema XIX), mediante abstracción de protones con un $pK_a < 33$; (c) como transportadores de electrones (Esquema XX), hacia una especie receptora que, dependiendo de su estructura, puede transformarse en otro producto. La transferencia de electrones es, con diferencia, el proceso más rápido de los tres, de modo que el arenuro de litio actúa como transportador de electrones incluso en presencia de protones con $pK_a = 20-23$.⁵²

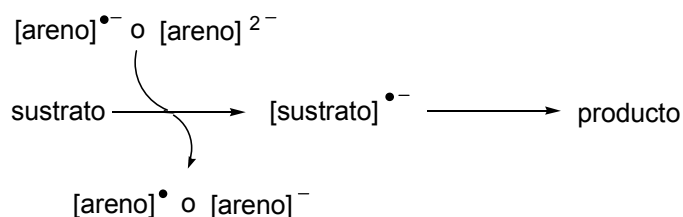


Esquema XIX

⁵⁰Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243-277.

⁵¹ (a) Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1309-1312; (b) Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1313-1316; (c) Melero, C.; Guijarro, A.; Baumann, V.; Pérez-Jiménez, A. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5514-5526; (d) Melero, C.; Pérez, H.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4105-4109.

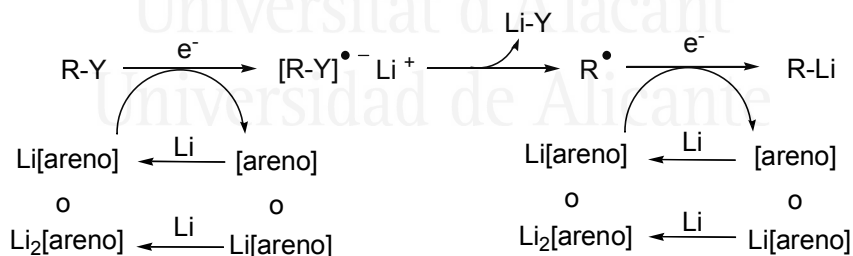
⁵² Para estudios mecanísticos, ver: (a) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3455-2458; (b) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574-2584.



Esquema XX

Una medida de la capacidad de cesión de electrones por parte de un anión radical a un sustrato, es su potencial de reducción.¹⁷ Estos potenciales son bajos para los aniones radicales de los sistemas aromáticos más utilizados, como son el DTBB (–2.14 V), y el naftaleno (–1.98 V). Sin embargo, el litio presenta un potencial de reducción bastante más negativo (–3.05 V) de modo que es capaz de reducir estos hidrocarburos aromáticos para generar los correspondientes aniones y dianiones y lograr así que éstos, a su vez, reduzcan compuestos orgánicos de forma más efectiva.

Como el dianión posee un potencial de reducción mayor que el anión radical y es, por tanto, mejor reductor que éste, es conveniente emplear las condiciones que favorezcan la presencia de dicho dianión, haciendo así el proceso más eficaz. Para ello, conviene trabajar con exceso de litio y con una cantidad subestequiométrica del areno. Además, al utilizar sólo una pequeña cantidad de areno, las posibles reacciones laterales de éste con el sustrato son menores, y se facilita así el proceso de purificación del producto de reacción. El ciclo catalítico del proceso, puede representarse como se indica en el Esquema XXI.



Esquema XXI

En nuestro grupo de investigación se ha puesto a punto un método para la preparación de compuestos organolíticos que consiste en el empleo de litio metálico en exceso junto a cantidades subestequiométricas de un areno (generalmente naftaleno o DTBB).^{18,53}

¹⁷Freeman, P. K.; Hutchinson, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930.

¹⁸ (a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155-161; (b) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197-1205; (c) Yus, M.; Ramón, D. J. *Latvian Journal of Chemistry* **2002**, 79-92; (d) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Mareck, I. Eds.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, Cap. 11.

⁵³Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398-400.

4. Litiación en condiciones tipo Barbier

Las condiciones de reacción tipo Barbier hacen referencia a realizar la reacción de litiación en presencia de un reactivo electrófilo.⁵⁴ De este modo, según se va generando el organolítico, éste tiene la posibilidad de reaccionar rápidamente con el electrófilo presente en el medio, disminuyendo así la posibilidad de descomposición o protonación del intermedio carbaniónico. Se trata pues, de una metodología indicada principalmente para aquellas reacciones en las que se genera una especie organolítica que presenta cierta inestabilidad.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

⁵⁴(a) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, 18-30; (b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Spinger Berlin Heidelberg, 1993; Vol. 31 (c) Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 397-436.

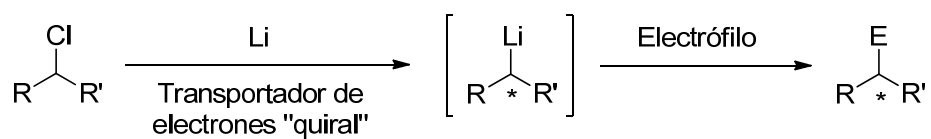


OBJETIVOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

OBJETIVOS

En base a los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, se consideró de interés ampliar el estudio sobre litiación empleando litio metálico activado por un areno como transportador de electrones. En este caso, se consideró estudiar la influencia en la estereoselectividad del proceso de litiación mediante el uso de derivados de binaftilo quirales cuando se lleva a cabo la reacción con un cloruro de alquilo secundario.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

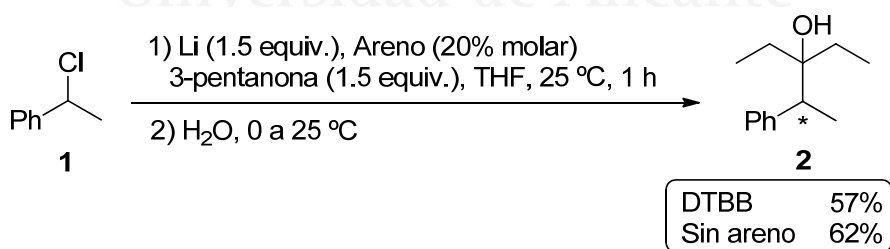
Universitat d'Alicante
Universidad de Alicante

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Elección del sustrato de partida

El estudio comenzó con la elección del producto de partida para llevar a cabo la reacción de litiación. En un primer momento, se pensó en elegir un organoclorado, debido a la amplia experiencia en nuestro grupo de investigación sobre litiación reductora de este tipo de compuestos, empleando litio metal y usando una cantidad subestequiométrica de un areno como transportador de electrones.^{18,53} Dicho organoclorado debía ser un cloruro secundario y racémico para que, tras el intercambio cloro/litio, se generara un intermedio litiado secundario con un centro estereogénico. Además, debía presentar un elevado peso molecular para que el posible exceso enantiomérico pudiera ser determinado usando técnicas de HPLC o GC. Así pues, fue elegido el, comercialmente asequible, (1-cloroetil)benceno **1** como primer sustrato de partida.

El tratamiento del (1-cloroetil)benceno **1** con un exceso de litio metal (3 mmol litio/mmol sustrato) y una cantidad catalítica (20% molar) de DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilo) en presencia de 3-pentanona como electrófilo (condiciones tipo Barbier)⁵⁴ y seguido de hidrólisis, proporcionó el correspondiente alcohol racémico **2** con un 57% de rendimiento (Esquema 1). Sin embargo, cuando la reacción fue llevada a cabo sin la presencia de ningún transportador de electrones como catalizador, la reacción de litiación tuvo lugar con rendimiento similar al obtenido en presencia de DTBB (Esquema 1). Esto puede ser explicado por la gran estabilidad que presenta el carbanión generado en la posición bencílica del compuesto **1**, pudiendo generarse en presencia únicamente de litio metálico.

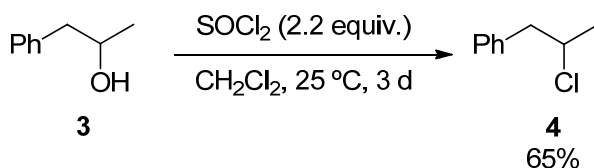


Esquema 1

¹⁸ (a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155-161; (b) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197-1205; (c) Yus, M.; Ramón, D. J. *Latvian Journal of Chemistry* **2002**, 79-92; (d) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Mareck, I. Eds.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, Cap. 11.

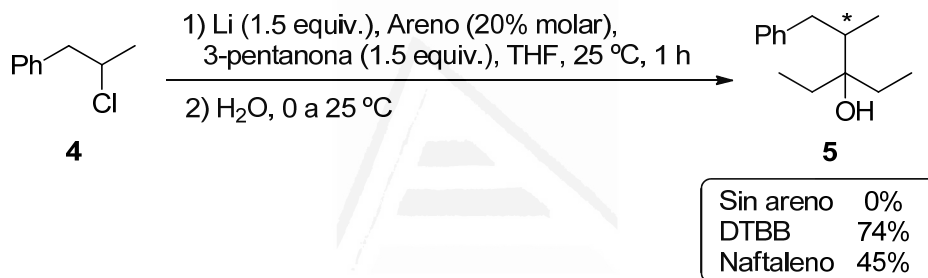
⁵³ Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398-400.

⁵⁴ (a) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, 18-30; (b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Spinger Berlin Heidelberg, 1993; Vol. 31 (c) Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, 1, 397-436.



Esquema 2

Para evitar este efecto, se pensó en partir de un compuesto cuya posición clorada se encontrara más alejada al anillo aromático, como es el caso del (2-cloropropil)-benceno **4**. Este reactivo no es comercialmente asequible, por lo que se procedió a su síntesis. Ésta se llevó a cabo fácilmente partiendo del 1-fenil-2-propanol **3**, comercialmente asequible, usando un exceso de cloruro de tionilo como agente de cloración y transcurriendo la reacción en diclorometano a temperatura ambiente durante tres días (Esquema 2). De este modo se obtuvo el organoclorado **4** con un 65% de rendimiento.



Esquema 3

Una vez preparado el (2-cloropropil)benceno **4** se probó si la litiación de dicho sustrato con litio metal puede ser llevada a cabo en ausencia de un transportador de electrones. Para ello, se trató dicho clorado con un exceso de litio, en presencia del electrófilo 3-pentanona, a temperatura ambiente en THF seco, comprobándose que el intermedio organolítico no se formaba y consecuentemente no se obtuvo el correspondiente alcohol **5**, tras hidrólisis. Una vez comprobada la necesidad de catalizador para evitar la reacción no catalizada y, por lo tanto, no estereoselectiva, se procedió a llevar a cabo la litiación en presencia de una cantidad subestequiométrica (20% molar) de DTBB como transportador de electrones. Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones tipo Grignard, es decir, en dos pasos (formación del organolítico y adición del electrófilo), el producto deseado **5** no pudo ser sintetizado, obteniendo en su lugar propilbenceno. Se procedió pues, a la litiación del producto **4** en un solo paso (condiciones tipo Barbier), es decir, llevando a cabola reacción de litiación en presencia del electrófilo, disminuyendo así la posibilidad de protonación del intermedio carbaniónico generado. De este modo, la litiación del organoclorado **4** resultó posible, obteniendo el correspondiente intermedio litiado que reaccionó con el compuesto carbonílico y, tras hidrólisis, se obtuvo el alcohol **5** y aislado con un 74% de

rendimiento (Esquema 3). Adicionalmente, se probó el uso de naftaleno como transportador de electrones en las mismas condiciones de reacción, obteniendo el producto aislado **5** con un rendimiento menor, 45% (Esquema 3).

2. Uso de 1,1'-binaftilos 2,2'-disustituídos con grupos amino, hidroxilo y fosfano como transportadores de electrones quirales en la reacción de litación

Una vez fijado el sustrato de partida y las condiciones de litación, fue el momento de elegir los transportadores de electrones quirales. En primer lugar se pensó en sistemas binaftílicos 2,2'-disustituídos debido, por una parte, a su carácter aromático (que le permite actuar como transportador de electrones) y, por otra parte, a la quiralidad axial que presentan gracias a su eje C₂.

Para comenzar, fueron elegidos diferentes derivados de binaftilo enantio-enriquecidos y comercialmente asequibles, como son (*R*)-BINAM **6**, (*R*)-BINOL **7**, (*R*)-BINAP **8** y (*S*)-Tol-BINAP **9** (Figura 1), para su ensayo como transportadores de electrones. Adicionalmente, el también comercialmente asequible el (*R*)-8H-BINAP **10** (5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftaleno) fue también elegido para este estudio. En primer lugar y con el objetivo de averiguar si estos compuestos **6-10** son estables en el medio de reacción, se les sometió a las condiciones de litación. Después de estar en contacto durante una hora con litio metálico en polvo, en THF, a temperatura ambiente y tras hidrólisis, todos los derivados de binaftilo probados pudieron ser recuperados intactos a excepción del (*R*)-BINAM **6**, el cual descompone en el medio de reacción. Se ha de indicar que, durante este proceso, las disoluciones de estos derivados de binaftilo con litio en polvo en THF [a excepción del (*R*)-BINAM] presentaron un llamativo color verde oscuro típico de los aniones radicales y dianiones de derivados de compuestos aromáticos.

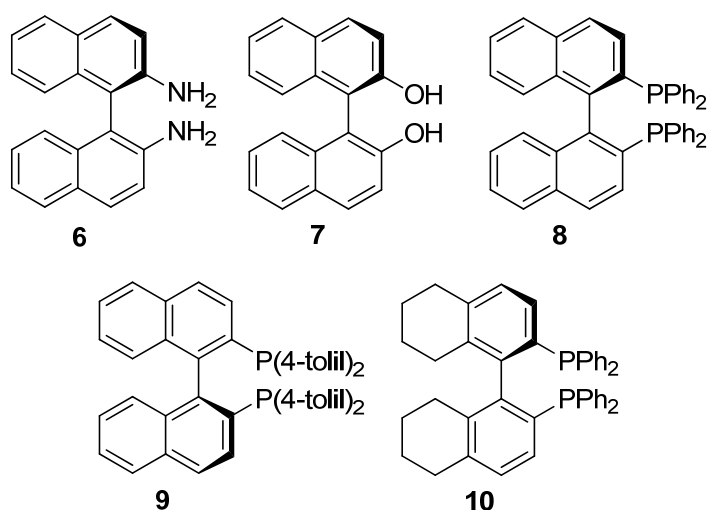
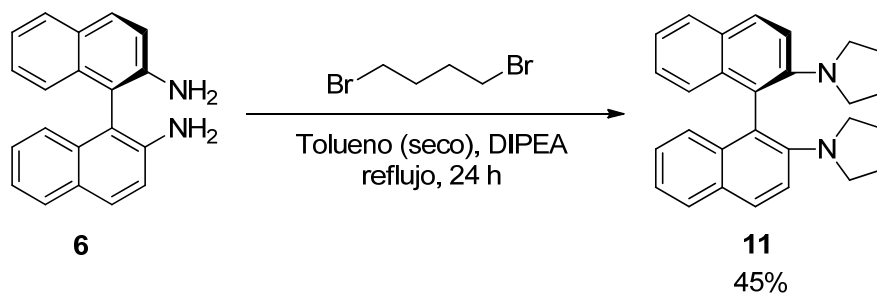


Figura 1

Para aumentar la estabilidad del (*R*)-BINAM se pensó en transformar esta diamina primaria en una diamina terciaria cíclica. Para ello, se decidió seguir el procedimiento descrito por Kann y colaboradores,⁵⁵ que consiste en hacer reaccionar el (*R*)-BINAM con 1,4-dibromobutano, en tolueno seco, en presencia de etil(diisopropil)-amina (DIPEA) a reflujo durante 24 horas (Esquema 4). De este modo, se obtuvo el compuesto deseado **11** con un 45% de rendimiento.



Esquema 4

Este otro derivado de binaftilo sintetizado **11** fue también sometido a las condiciones de litiación resultando, en este caso, ser estable en el medio de reacción. Por tanto, una vez comprobada la estabilidad de estos 5 derivados de binaftilo quirales (**7-11**) se procedió a su empleo como transportadores de electrones en la reacción de litiación del organoclorado **4**. Así, el (2-cloropropil)benceno **4** fue tratado con un exceso de litio metal (3 mmol litio/mmol sustrato) en combinación con un 20% molar del derivado de binaftilo correspondiente (**7-11**) en THF a temperatura ambiente y en presencia de 3-pentanona como electrófilo. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 1.

Los derivados de binaftilo **7** y **8** resultaron ser catalizadores tan activos como el DTBB produciendo, tras hidrólisis, el esperado alcohol **5** con rendimientos similares a los obtenidos usando DTBB (73 y 72% respectivamente). Sin embargo, ambos catalizadores produjeron el alcohol final **5** como una mezcla casi racémica (Tabla 1, entradas 1 y 2). Empleando (*R*)-Tol-BINAP **9** como transportador de electrones se obtuvieron resultados similares a los obtenidos usando (*R*)-BINOL y (*R*)-BINAP (Tabla 1, entrada 3). Sin embargo, el derivado de binaftilo (*S*)-8H-BINAP **10**, que carece de unidades de naftaleno, perdió la actividad como transportador de electrones, pudiendo ser recuperado el organoclorado de partida al final de la reacción (Tabla 1, entrada 4). Por otro lado, el derivado de binaftilo **11**, preparado a partir del BINAM, resultó ser tan sólo ligeramente activo como catalizador, produciendo el correspondiente alcohol **5** con un 19% de rendimiento, no teniendo influencia tampoco en la enantioselectividad del proceso (Tabla 1, entrada 5).

⁵⁵Johansson, M. J.; Schwartz, L.; Amedjkouh, M.; Kann, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3531-3538.

Tabla 1. Litación enantioselectiva con diferentes transportadores de electrones quirales (7-11).^[a]

1) Li (1.5 equiv.), **7-11** (20% molar)
3-pentanona (1.5 equiv.), THF, 25 °C, 1h
2) H₂O, 0 a 25 °C

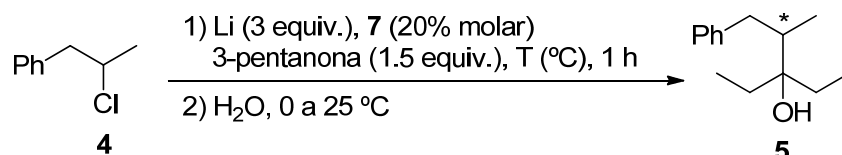
Entrada	Binaftilo	Rendimiento (%) ^[b]	<i>ee</i> (%) ^[c]
1	7	73	rac.
2	8	72	5
3	9	65	rac.
4	10	0	---
5	11	19	rac.

[a] Las reacciones se llevaron a cabo con (2-cloropropil)benceno **4** (0.5 mmol), Li en polvo (1.5 mmol), binaftilo **7-11** (0.1 mmol) y 3-pentanona (0.75 mmol). [b] Los rendimientos fueron determinados mediante análisis de espectroscopia ¹H-RMN. [c] El exceso enantiomérico (*ee*) se determinó por cromatografía de gases quiral (rac. = racémico).

En vista de los resultados obtenidos en la Tabla 1, se decidió continuar el estudio con los binaftilos más activos (*R*)-BINOL **7** y (*R*)-BINAP **8** empleando diferentes disolventes y temperaturas, con el objetivo de mejorar el resultado de la reacción. Para ello y en primer lugar, se llevó a cabo la litación del compuesto **4**, en presencia de 3-pentanona, a 0 °C y empleando la mezcla de litio/BINOL **7** en diferentes disolventes apolares (hexano y tolueno) y polares [1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, *tert*-butil metil éter, tetrahidrofurano (THF) y 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF)] previamente secados (Tabla 2, entradas 1-8). En todos los casos, se obtuvo el correspondiente alcohol **5** con unos rendimientos significativamente bajos (10-38%), con la excepción del THF y del 2-metil-THF para los que el rendimiento obtenido del producto **5** fue de un 70% (Tabla 2, entradas 7 y 8). Se pudo comprobar que, cuando la reacción tiene lugar en THF, una disminución de la temperatura (de 25 a 0 °C) no conlleva una disminución del rendimiento, aunque no hay un aumento significativo en la enantioselectividad del proceso (comparar Tabla 1, entrada 1 y Tabla 2, entrada 7). Puesto que la reacción en 2-MeTHF da lugar al producto final con enantioselectividad similar a la obtenida en THF se decidió seguir el estudio con THF. Para terminar el estudio utilizando (*R*)-BINOL como transportador de electrones, se llevó a cabo la reacción a -78 °C en THF. Este descenso de temperatura se tradujo en una reducción considerable de la actividad que no fue acompañada de un cambio significativo en la enantioselectividad (Tabla 2, entrada 9). En este momento se pensó en la posibilidad de emplear mayores cantidades de catalizador. Así, se procedió a llevar

a cabo la reacción en presencia de un equivalente de (*R*)-BINOL como transportador de electrones (Tabla 2, entrada 10). Desafortunadamente, el exceso enantiomérico no se vió aumentado, siendo el rendimiento ligeramente superior al obtenido usando un 20% molar a esta temperatura (Tabla 2, comparar entradas 9 y 10).

Tabla 2. Litación enantioselectiva con (*R*)-BINOL **7** como transportador de electrones.^[a]



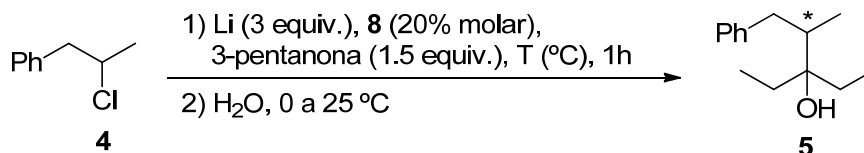
Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	Hexano	0	28	4
2	Tolueno	0	20	4
3	1,4-Dioxano	0	10	6
4	Et ₂ O	0	30	rac.
5	DME	0	38	2
6	<i>t</i> -BuOMe	0	35	rac.
7	THF	0	70	3
8	2-MeTHF	0	70	5
9	THF	-78	5	8
10 ^[d]	THF	-78	25	7

[a] Las reacciones se llevaron a cabo con (2-cloropropil)benzeno **4** (0.5 mmol), Li en polvo (1.5 mmol), (*R*)-BINOL **7** (0.1 mmol) y 3-pentanona (0.75 mmol). [b] Los rendimientos fueron determinados mediante análisis de espectroscopía ¹H-RMN. [c] El exceso enantiomérico (*ee*) se determinó por cromatografía de gases quiral (rac. = racémico). [d] Usando 0.5 mmol de (*R*)-BINOL (100% molar).

El estudio continuó con el empleo del (*R*)-BINAP **8** como catalizador de la litación reductora del compuesto clorado **4**. A la vista de los resultados obtenidos y expuestos en la Tabla 3, se puede observar que existe una pequeña disminución en la actividad del (*R*)-BINAP al disminuir la temperatura sin ir acompañada de un incremento notable en la selectividad, llegando a obtener un 10% de exceso enantiomérico (Tabla 3, entradas 1 y 2). El empleo de 2-metil-THF no conlleva tampoco una mejora de los resultados (Tabla 3, entrada 3). Como se había observado

previamente, el THF es el disolvente elegido para llevar a cabo reacciones de litación con litio metal en presencia de un areno como transportador de electrones.¹⁸

Tabla 3. Litación enantioselectiva con (*R*)-BINAP **8** como transportador de electrones.^[a]



Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	THF	0	63	7
2	THF	-78	56	10
3	2-MeTHF	0	65	8

[a] Las reacciones se llevaron a cabo con (2-cloropropil)benceno **4** (0.5 mmol), Li en polvo (1.5 mmol), (*R*)-BINAP**8** (0.1 mmol) y 3-pentanona (0.75 mmol). [b] Los rendimientos fueron determinados mediante análisis de espectroscopía ¹H-RMN. [c] El exceso enantiomérico (*ee*) se determinó por cromatografía de gases quiral (rac. = racémico).

3. Uso de 1,1'-binaftilos 2,2'-diarilsustituídos y 2,2'-dialquilsustituídos como transportadores de electrones quirales

Posteriormente, nuestra atención se centró en el uso de derivados de binaftilo quirales que no presenten ningún heteroátomo en su estructura con el objetivo de comparar su actividad y selectividad con los catalizadores **6-11** estudiados hasta este momento.

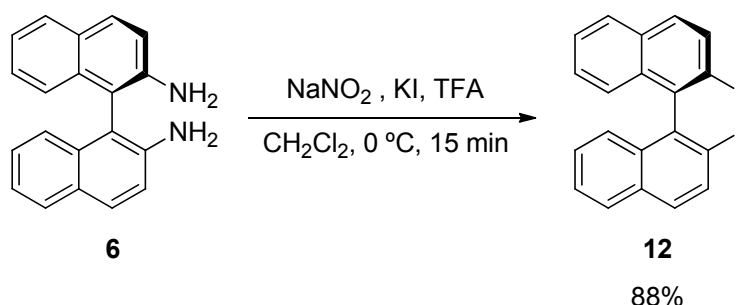
3.1. 1,1'-Binaftilos 2,2'-diarilsustituídos como transportadores de electrones quirales

En un primer momento se pensó en derivados de binaftilo 2,2'-diarilsustituídos. Como estos derivados de binaftilo no son comercialmente asequibles, se procedió a su síntesis. Para ello, se decidió seguir un método descrito en la bibliografía,⁵⁶ que parte del 2,2'-diyodobinaftilo **12**, por lo que, en un primer lugar, se tuvo que proceder a sintetizar este compuesto a partir del BINAM (Esquema 5). Así pues, partiendo del (*R*)-BINAM **6**, nitrito de sodio y yoduro potásico en diclorometano (DCM) y en presencia

¹⁸(a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155-161; (b) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197-1205; (c) Yus, M.; Ramón, D. J. *Lat. J. Chem.* **2002**, 79-92; (d) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Mareck, I. Eds.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, Cap. 11..

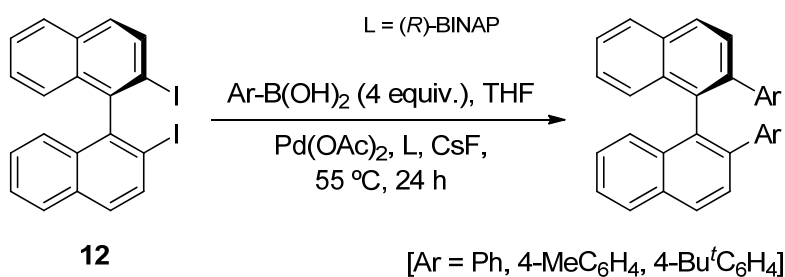
⁵⁶Brath, H.; Mesková, M.; Putala, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3315-3318.

de ácido trifluoroacético (TFA) a 0°C durante 15 min fue posible obtener el (*R*)-2,2'-diyodobinaftilo **12** con un 88% de rendimiento.⁵⁷



Esquema 5

Una vez obtenido el compuesto **12** se pudo proceder a la síntesis de los derivados de binaftilo 2,2'-diarilsustituídos por medio de una reacción de acoplamiento de Suzuki (Esquema 6). Para ello, se hizo reaccionar el (*R*)-2,2'-diyodobinaftilo **12** con el correspondiente ácido arilborónico, acetato de paladio(II) en presencia de fluoruro de cesio y utilizando (*R*)-BINAP como ligando, teniendo lugar a 55 °C en THF durante 24 horas.⁵⁶ Desafortunadamente, los resultados publicados no pudieron ser reproducidos con la misma efectividad. En el caso de usar el ácido 4-tolil- y el 4-*tert*-butilfenilborónico, el correspondiente derivado de binaftilo 2,2'-disustituído no pudo ser obtenido. Y sólo en el caso del ácido fenilborónico se obtuvo una mezcla del producto esperado y el derivado de binaftilo monosustituído con un 40% de rendimiento global. Ante la imposibilidad inicial de separar ambos productos (2-fenil-1,1'-binaftaleno y 2,2'-difenil-1,1'-binaftaleno), se decidió ensayar dicha mezcla como transportador de electrones en la reacción de litación del producto **4** con litio metal en presencia de 3-pentanona como electrófilo. De este modo y tras hidrólisis, fue obtenido el correspondiente alcohol **5** con tan sólo un 25% de rendimiento y un exceso enantiomérico <1%. En vista de estos resultados, se pensó en la posibilidad de estudiar derivados de binaftilos 2,2'-dialquilsustituídos.



Esquema 6

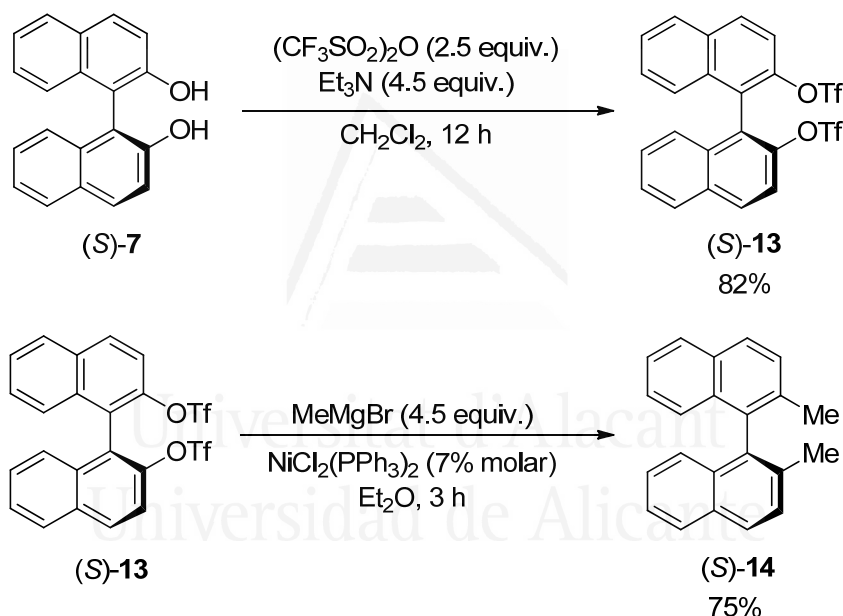
⁵⁶Brath, H.; Mesková, M.; Putala, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3315-3318.

⁵⁷Foxman, B. M.; Roseblum, M.; Sokolov, V.; Khrushchova, N. *Organometallics* **1993**, *12*, 4805-4809.

3.2. 1,1-Binaftilos 2,2'-dialquilsustituídos como transportadores de electrones quirales

En primer lugar, se consideró el 2,2'-dimetilbinaftaleno que fue preparado a partir del BINOL **7** siguiendo la metodología descrita en la bibliografía por los grupos de Page⁵⁸ y de Mazet⁵⁹ (Esquema 7).

El (*S*)-BINOL se hizo reaccionar con un exceso de anhídrido triflico, en presencia de trietilamina, durante 12 horas en diclorometano obteniendo el correspondiente bistriflato (*S*)-**13**[2,2'-bis(trifluorometanosulfonato) de 1,1'-binaftilo] con un 82% de rendimiento (Esquema 7). Este compuesto (*S*)-**13** se acopló con bromuro de metil magnesio, en presencia de un catalizador de níquel [cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel(II)], produciendo, tras 3 horas, el esperado 2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno (*S*)-**14** con un 75% de rendimiento (Esquema 7).



Esquema 7

La reacción de litación reductora del (2-cloropropil)benceno **4** empleando el 2,2'-dimetilbinaftilo (*S*)-**14** como transportador de electrones quiral, en THF a 25 °C, produjo el correspondiente intermedio litiado, el cual reaccionó con 3-pentanona y, tras hidrólisis, dio lugar al correspondiente alcohol **5** con un 80% de rendimiento pero con baja enantioselectividad (Tabla 4, entrada 1). El descenso de la temperatura a 0 °C fue perjudicial para la actividad del catalizador, obteniendo el producto final aislado con menos de la mitad de rendimiento que a 25 °C y sin un cambio significativo en la selectividad (Tabla 4, entrada 2).

⁵⁸Page, P. C. B.; Farah, M. M.; Buckley, B. R.; Blacker, A. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4424-4430.

⁵⁹Nareddy, P.; Mantilli, L.; Guénée, L.; Mazet, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3826-3831.

Tabla 4. Litiación enantioselectiva con (*S*)-2,2'-dimetilbinaftilo **14** como transportador de electrones.^[a]

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^[b]	<i>ee</i> (%) ^[c]
1	25	80	5
2	0	36	7

[a] Las reacciones se llevaron a cabo con (2-cloropropil)benceno **4** (0.5 mmol), Li en polvo (1.5 mmol), (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno **14** (0.1 mmol) y 3-pentanona (0.75 mmol). [b] Los rendimientos fueron determinados mediante análisis de espectroscopía ¹H-RMN. [c] El exceso enantiomérico (*ee*) se determinó por cromatografía de gases quiral.

Dado que la metodología para sintetizar (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftilo (*S*)-**14** a partir del (*S*)-BINOL se había mostrado eficaz, se pensó en utilizarla para obtener otros derivados de 1,1'-binaftilo 2,2'-dialquilsustituídos. Desafortunadamente, al llevar a cabo la reacción con diferentes reactivos de Grignard como bromuro de etil-, isopropil- y *tert*-butilmagnesio, no se pudieron obtener los correspondientes derivados de binaftilo deseados.

4. Ampliación del estudio sobre litiación catalizada por **8** y **14** con diferentes cetonas simétricas como electrófilos

El estudio continuó con el uso de los derivados de 1,1'-binaftilo 2,2'-disustituídos que dieron lugar a mejores resultados: el (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftilo **14**, el cual mostró una alta actividad a temperatura ambiente y (*R*)-BINAP **8** que proporcionó mayor enantioselectividad a bajas temperaturas (-78 °C). Como compuestos carbonílicos se decidió emplear otras cetonas simétricas, con el objetivo de que el alcohol final obtenido tras hidrólisis, presente un solo carbono estereogénico (el inducido por el transportador de electrones quiral en la reacción de litiación y establecido ya en el intermedio litiado), facilitando así la determinación de dicho exceso enantiomérico y caracterización de los productos.

La reacción de litiación del organoclorado **4**, empleando dichos arenos quirales **8** y **14**, y utilizando diferentes cetonas simétricas, como son ciclohexanona, 3-heptanona, 5-nonanona, diciticlopropil cetona y diciticlohexil cetona, produjo tras hidrólisis los correspondiente alcoholes **15-19** (Figura 2) con rendimientos comprendidos entre 46 y 70% y enantioselectividades entre 5 y 55% (Tabla 5). El uso de una cetona más rígida que la 3-pentanona, como es la ciclohexanona, produjo el alcohol esperado **15** con un

bajo rendimiento pero mayor enantioselectividad (Tabla 5, entrada 1). Tal y como sucedió con la 3-pentanona, reduciendo la temperatura a 0 °C, el rendimiento del producto final disminuyó sin que dicha disminución de la actividad fuera acompañada de un aumento de la enantioselectividad del producto (Tabla 5, entrada 2). Interesantemente, un aumento en la longitud de los alquil sustituyentes en las cetonas dialquílicas (3-heptanona y 5-nonanona) dio lugar a una mayor selectividad en comparación con la 3-pentanona. De este modo, los alcoholes **16** y **17** fueron obtenidos con mayores excesos enantioméricos que el alcohol **5** (comparar Tabla 4 con las entradas 3 y 5 de la Tabla 5). Para estos productos **16** y **17**, se observaron enantioselectividades similares empleando (*R*)-BINAP **8** como catalizador en vez de (*S*)-**14**, aunque para ello se necesitaron temperaturas inferiores (-78 °C) y mayores tiempos de reacción, 6 horas (Tabla 5, entradas 4 y 6). Desafortunadamente, el uso de la dicitclohexil cetona condujo al esperado alcohol **18** con un alto rendimiento pero de manera casi racémica (Tabla 5, entrada 7). Finalmente, el uso de una cetona con sustituyentes menos voluminosos, como es la dicitclopropil cetona, dio lugar al correspondiente alcohol **19** con un alto rendimiento y un exceso enantiomérico del 50% (Tabla 5, entrada 8). Como ya se ha observado previamente, el efecto de la temperatura fue el mismo, a menor temperatura menor actividad, pero sin un efecto significativo en la selectividad (Tabla 5, entrada 9). Inesperadamente, para la dicitclopropil cetona, el uso de (*R*)-BINAP **8** como catalizador durante el proceso de litiación, a -78 °C, produjo el producto final en menos del 5%, lo que impidió también la determinación del exceso enantiomérico del producto.

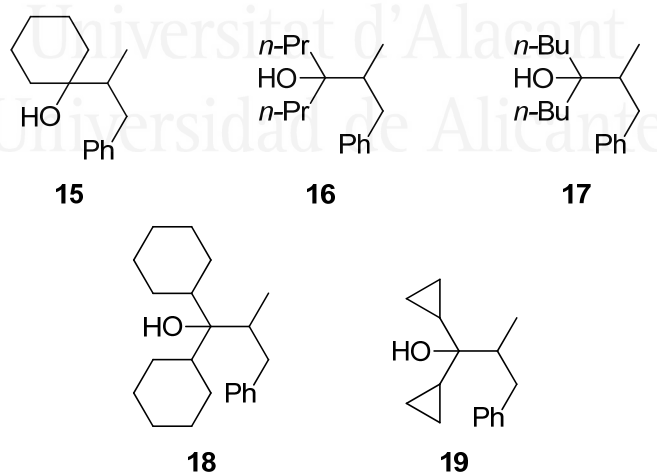
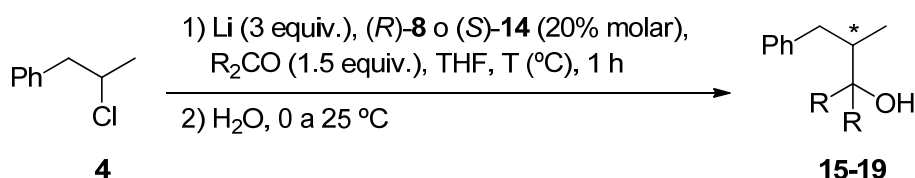


Figura 2

Se pudo observar pues que la estructura de la cetona parece influir en la selectividad del proceso. Por lo tanto, se puede considerar que ambos pasos: la formación del intermedio litiado (mediante la transferencia de dos electrones del

correspondiente anión radical o dianión del areno quiral) y su posterior adición nucleófila a la cetona, ocurren en el entorno del areno quiral.

Tabla 5. Litación enantioselectiva con (*R*)-BINAP **8** o (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno **14** como transportador de electrones.^[a]



Entrada	Cetona	Areno	T (°C)	Producto ^[b]	Rendimiento (%) ^[c]	ee (%) ^[d]
1	ciclohexanona	14	25	15	46	14
2	ciclohexanona	14	0	15	19	16
3	(<i>n</i> -Pr) ₂ CO	14	25	16	51	10
4 ^[e]	(<i>n</i> -Pr) ₂ CO	8	-78	16	49	12
5	(<i>n</i> -Bu) ₂ CO	14	25	17	50	18
6 ^[e]	(<i>n</i> -Bu) ₂ CO	8	-78	17	48	20
7	(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁) ₂ CO	14	25	18	63	5
8	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	14	25	19	70	50
9	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	14	0	19	19	55
10 ^[f]	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	14	25	19	25	54

[a] Las reacciones se llevaron a cabo con (2-cloropropil)benceno **4** (0.5 mmol), Li en polvo (1.5 mmol), binaftilo (*R*)-**8** o (*S*)-**14** (0.1 mmol) y cetona (0.75 mmol). [b] Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CLG y/o ¹H-RMN). [c] Rendimiento aislado tras columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas hexano/AcOEt). [d] El exceso enantiomérico (*ee*) se determinó por cromatografía de gases quiral o HPLC (ver parte experimental). [e] Tiempo de reacción: 6h. [f] Tiempo de reacción: 15 min.

Con respecto al mecanismo de la reacción se pensó que éste podría transcurrir a través de una resolución cinética. Sin embargo, teniendo en cuenta que el alcohol **19** se obtuvo con un 70% de rendimiento y con un exceso del 50 % (Tabla 5, entrada 10), se puede asumir que la reacción no ocurre a través de una resolución cinética del intermedio litiado correspondiente al compuesto **4**. Además, cuando la reacción con dicitlopropil cetona fue hidrolizada tras sólo 15 minutos de reacción, el producto final fue obtenido con un 25% de rendimiento y con similar exceso enantiomérico (Tabla 5, entrada 10). Se puede observar, que el exceso enantiomérico no disminuye con el tiempo de reacción, o lo que es lo mismo, no aumenta con tiempos más cortos, tal y como sucede en una resolución cinética.



CONCLUSIONES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES

Los diferentes derivados quirales de 1,1'-binaftilo 2,2'-disustituidos **7-11** y **14** ensayados actúan eficazmente como transportadores de electrones catalizando así el proceso de litiación reductora del (2-cloropropil)benceno **4**. Entre ellos, los compuestos **7** (*R*)-BINOL, **8** (*R*)-BINAP y **14** (*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftilo son tan activos como el DTBB, bajo condiciones de reacción similares. Adicionalmente, la adición nucleófila del intermedio organolítico generado, empleando el catalizador **14**, a diferentes cetonas simétricas permite la preparación de los alcoholes **5** y **15-19** en rendimientos de moderados a altos, y con enantioselectividades hasta del 50%. Podemos concluir que estos resultados representan el primer ejemplo de litiación reductora enantioselectiva de un cloruro de alquilo secundario racémico.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO II

LITIACIÓN MEDIADA POR ISOPRENO DE 1- ALQUILIMIDAZOLES



ANTECEDENTES

BIBLIOGRÁFICOS

Universitat d'Alicant
Universidad de Alicante

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1. Introducción

El estudio de compuestos heterocíclicos, su preparación y sus propiedades tiene, sin duda, una gran importancia dentro de la disciplina de la química orgánica.⁶⁰ En efecto, más del 70% de todos los compuestos farmacéuticos y agroquímicos contienen al menos un heterociclo en su estructura,⁶¹ como por ejemplo el Aripiprazol (antispsicótico atípico), la Rosuvastatina (regulador del colesterol en sangre), o la Duloxetina (antidepresivo) los cuáles están dentro de los 10 fármacos con mayor índice de ventas (Figura I). La presencia de un heterociclo en la estructura de un fármaco tiene, por lo general, un efecto positivo tanto en su accesibilidad sintética como en sus propiedades físico-químicas. Además, determinados heterociclos pueden ser bioisómeros perfectos de otro tipo de sistemas heterocíclicos, así como de otros grupos funcionales, lo que amplía la disponibilidad de compuestos que pueden presentar bioactividades similares o incluso mejores.⁶²

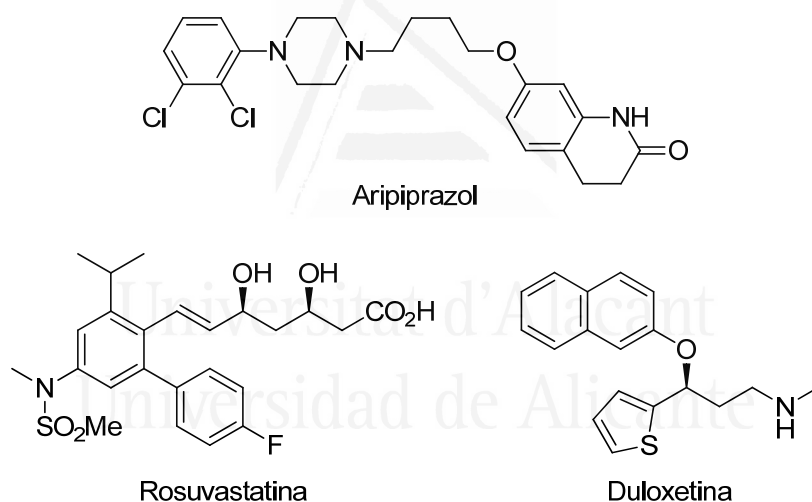


Figura I

Los 1,3-azoles y en particular los imidazoles constituyen una familia de compuestos heterocíclicos de relevante importancia. Algunos de estos derivados aparecen en la naturaleza, como son los relacionados con el amino ácido L-histidina, o con la purina. Por otra parte, también existen bastantes productos sintéticos que presentan la unidad de imidazol en su estructura y se han empleado en diferentes

⁶⁰(a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Wiley-Blackwell: Oxford, 2010; (b) Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 2010; (c) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.

⁶¹(a) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes. Pharmaceuticals*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012; (b) Lamberth, C.; Dinges, J. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes. Agrochemicals*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.

⁶²Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.

aplicaciones farmacológicas y agroquímicas. Así, podemos encontrar compuestos sintéticos como el Miconazol (un antifúngico, Figura II), el Metronidazol (un antibiótico y antiparásito, Figura II), el Losartán (utilizado en el tratamiento de la hipertensión, Figura II),⁶³ el Lansoprazol (que reduce la secreción del ácido gástrico, Figura II), o el Zolpidem (que se emplea en trastornos del sueño, Figura II). Consecuentemente, la síntesis de derivados de imidazol es un campo de investigación que ha recibido bastante atención en las últimas décadas.⁶⁴

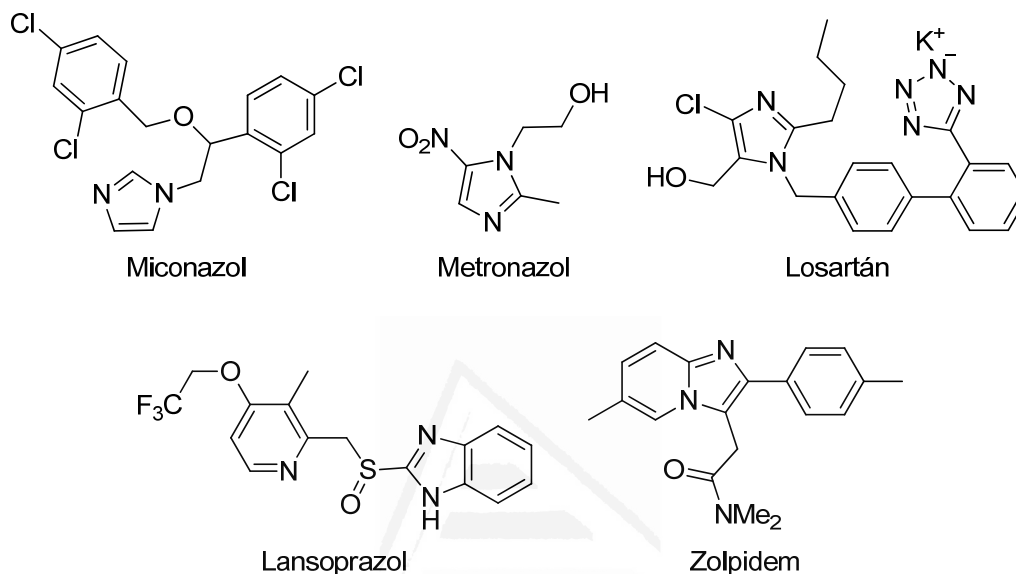


Figura II

2. Síntesis y reactividad de derivados de imidazol

Una posible clasificación de las distintas rutas para la síntesis de imidazoles propuesta por Grimmett⁶⁴ consiste en dividirlos en métodos basados en la síntesis completa del anillo, métodos en los que tiene lugar la transformación a partir de otro heterociclo y métodos en los que se da la modificación de los sustituyentes de un anillo de imidazol (o un derivado) previamente generado.

En lo que refiere a la síntesis completa del anillo heterocíclico de imidazol, se ha de indicar que aunque los sustituyentes puedan ser introducidos en los productos de partida, muchos de estos precursores son muy difíciles de obtener de forma experimental. En otros casos, los grupos funcionales no son compatibles con los procesos de ciclación, pudiendo sólo ser introducidos en determinadas posiciones del anillo. Debido a estos motivos, suele resultar más sencillo partir de un anillo de

⁶³(a) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394; (b) Zhong, Y.-L.; Lee, R.; Reamer, R. A.; Askin, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 929-931.

⁶⁴(a) Grimmett, M. R. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp. 77-220; (b) Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: London, 1997; (c) Grimmett, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, *12*, 325-528; (d) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Chem. Biol.* **2009**, *3*, 385-408.

imidazol previamente generado, para realizar las modificaciones sintéticas pertinentes hasta llegar al producto deseado.

En cuanto a la preparación de imidazoles sustituidos por modificación de otros imidazoles, se ha de tener en cuenta que los imidazoles son buenos sustratos en reacciones de sustitución electrófila, mientras que las sustituciones nucleófilas y radicalarias son menos conocidas en este tipo de compuestos.

El ataque electrófilo en el imidazol se encuentra más favorecido, por lo general, en el átomo de nitrógeno, debido a que la generación del anión en el *N*-1 está mucho más favorecida. Por ello, son conocidos muchos ejemplos de alquilación, protonación, acilación, cianación, arilación, y sililación en el nitrógeno del imidazol. Sin embargo, la *N*-nitrición es mucho menos común y la *N*-oxidación no se conoce.

La sustitución electrófila aromática en los carbonos del imidazol se encuentra restringida a la nitrición, sulfonación y halogenación, siempre que éstas no se lleven a cabo en condiciones ácidas. Los electrófilos ácidos tienden a reaccionar con el nitrógeno del anillo, produciendo especies imidazolio mucho menos reactivas. Por esta razón, no se conocen reacciones de Friedel-Crafts y los C-alquil- y C-acilimidazoles deben ser sintetizados por otros métodos.

Sin embargo, cuando la reacción de sustitución electrófila implica derivados metálicos (generados por intercambio hidrógeno-metal o halógeno-metal con reactivos de litio o reactivos de Grignard), los carbaniones formados pueden reaccionar fácilmente con una amplia variedad de electrófilos, entre los que se incluyen los habituales agentes de alquilación, compuestos carbonílicos, disulfuros, nitrilos y halógenos.⁶⁵

Cuando el imidazol se encuentra adecuadamente *N*-protegido (en caso contrario se formarían los correspondientes derivados *N*-metalados), es posible la metalación de los carbonos del anillo, según el siguiente orden de reactividad: C-2 > C-5 > C-4.⁶⁴ Si además, se controlan las condiciones de reacción, se puede conseguir la metalación regioespecífica en las posiciones 2, 4 o 5 del anillo.

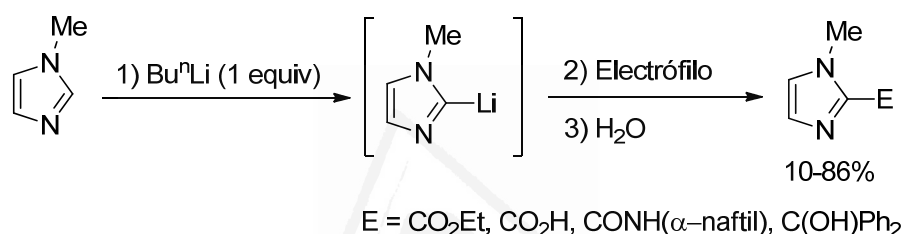
3. Litiación de derivados de imidazol

El empleo del sustituyente metilo como grupo *N*-protector es ampliamente conocido para llevar a cabo la reacción de monolitiación del *N*-imidazol y la posterior reacción del correspondiente 2-litio derivado con electrófilos, obteniéndose así los correspondientes imidazoles 1,2-disustituidos. Se trata de una de las reacciones más

⁶⁴(a) Grimmett, M. R. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp. 77-220; (b) Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: London, 1997; (c) Grimmett, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, *12*, 325-528; (d) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Chem. Biol.* **2009**, *3*, 385-408.

⁶⁵(a) Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417-443; (b) Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487-2568.

estudiadas,^{64c,66} probablemente debido a que el sustrato de partida es comercialmente asequible y a que es capaz de soportar condiciones extremas de metalación.⁶⁷ La primera vez que se llevó a cabo esta reacción, el agente de litiación empleado fue el *n*-butil-litio, llevando a cabo la reacción a diferentes temperaturas (desde $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta reflujo de Et_2O).⁶⁶ De este modo, se pudieron obtener los correspondientes imidazoles 1,2-disustituídos con rendimientos comprendidos entre 10-86%, siendo el mayor de ellos el obtenido usando benzofenona como electrófilo (Esquema XXII). Aunque el agente de litiación más empleado es el *n*-butil-litio, el uso de LDA (diisopropilamida de litio) suele proporcionar mejores resultados cuando el imidazol soporta grupos susceptibles de un ataque nucleófilo. Además del derivado 1-metilimidazol para llevar a cabo la litiación en el C-2 empleando bases fuertes, se han estudiado también los derivados de 1-fenilo y 1-bencilo. En este último caso, existe una importante desventaja debido a la posibilidad de α -metalación como reacción competitiva.⁶⁸



Esquema XXII

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estado trabajando en la preparación de imidazoles 2-funcionalizados a partir de los correspondientes 2-litioimidazoles mediante un proceso de litiación reductora.^{18,53} Aunque el litio metal es capaz de formar el 2-litio-1-metilimidazol partiendo del correspondiente 1-metilimidazol, el uso combinado del litio metal con un dieno como el isopreno supuso una interesante mejora en los resultados.⁶⁹ Además, esta metodología presenta la ventaja de que el isopreno restante o sus derivados de bajo peso molecular y elevada volatilidad pueden ser fácilmente eliminados después del proceso de litiación.

En cuanto al papel que juega el isopreno en este proceso, se ha de indicar que, en un primer momento y debido a la mencionada experiencia en nuestro laboratorio sobre litiación catalizada por un areno, se consideró que éste podía actuar como transportador de electrones. Para comprobar esta hipótesis, se llevaron a cabo cálculos usando la

¹⁸(a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155-161; (b) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197-1205; (c) Yus, M.; Ramón, D. J. *Latvian Journal of Chemistry* **2002**, 79-92; (d) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Mareck, I. Eds.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, Cap. 11.

⁵³Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398-400.

^{64c}Grimmett, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, 12, 325-528.

⁶⁶Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4922-4927.

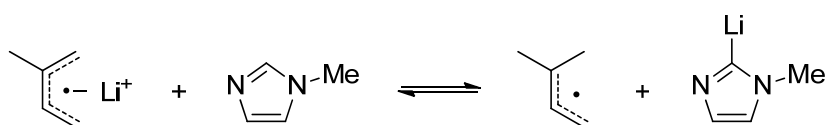
⁶⁷Carpenter, A. J.; Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 196-197.

⁶⁸(a) Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481-486; (b) Tang, C. C.; Davalian, D.; Huang, P.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3918-3922.

⁶⁹Guijarro, A.; De la Viuda, M.; Torregrosa, R.; Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Nájera, C. *Arkivoc* **2011**, v, 12-22.

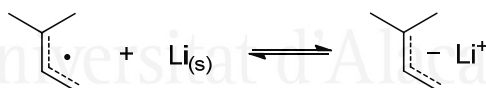
teoría del funcional de la densidad, DFT (del inglés Density Functional Theory). Los valores de las AE (afinidades electrónicas) del 1-metilimidazol y del isopreno resultaron ser muy próximos, no probándose así ninguna evidencia sobre este posible mecanismo.

Posteriormente, se pensó en la posibilidad de que el isopreno pudiera actuar como base fuerte y/o aceptor de hidrógeno. Por ello, se realizaron cálculos sobre la afinidad protónica del isopreno. Estos cálculos demostraron que la reacción de desprotonación del 1-metilimidazol por el anión radical del isopreno se trata de un proceso altamente desfavorable. Sin embargo, el estudio de la reacción de desprotonación del 1-metilimidazol por el anión radical del isopreno pero en presencia de Li^+ como contraión, sí que pudo ser soportado por los cálculos como posible mecanismo de la reacción de litiación.



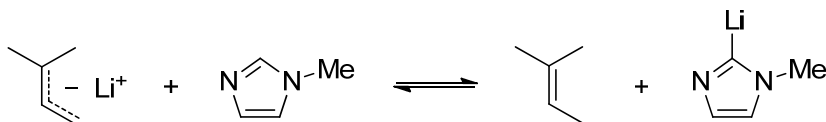
Esquema XXIII

Los resultados predijeron un equilibrio de desprotonación entre el anión radical del isopreno y el 1-metilimidazol, proporcionando el 2-litio-1-metilimidazol y el radical 1,1-dimetilalilo como intermedios de reacción (Esquema XXIII). Este equilibrio ligeramente endergónico ($\Delta G^\circ = 1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$), se pensó que podría verse compensado por una posterior reacción irreversible del radical 1,1-dimetilalilo.



Esquema XXIV

De entre todas las posibles maneras de las que este radical podría progresar (teniendo en cuenta que se trata de un intermedio de reacción inestable y sin desestimar el comportamiento típico que puede presentar como radical) se consideró la posible transformación en su correspondiente anión estabilizado con Li^+ gracias al exceso de Li metal presente en el medio de reacción (Esquema XXIV).



Esquema XXV

Finalmente, se estudió si este anión generado podía llevar a cabo la desprotonación del 1-metilimidazol (Esquema XXV). Los cálculos mostraron que esta reacción se trata de un proceso exergónico y por lo tanto favorable ($\Delta G^\circ = -12.0 \text{ kcal mol}^{-1}$). En la Figura III se encuentran representadas las estructuras calculadas para: (a)

anión radical del isopreno estabilizado con Li^+ , (b) 2-litio-1-metilimidazol y (c) el anión correspondiente del radical 1,1-dimetilalilo estabilizado con Li^+ .

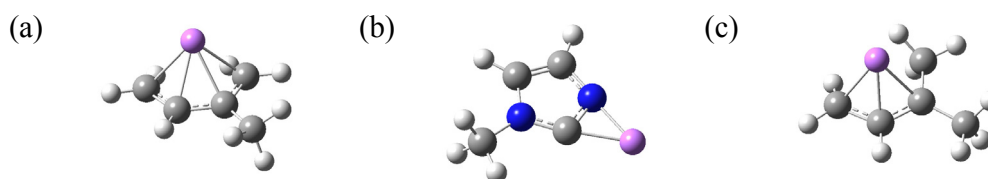
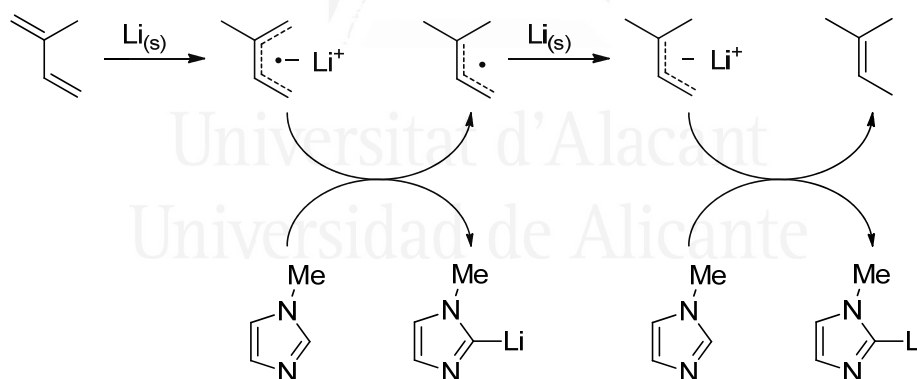


Figura III

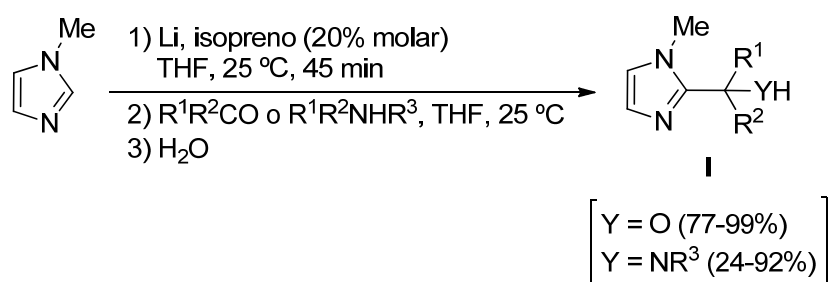
El estudio concluyó que la litiación mediada por isopreno del 1-metilimidazol podía transcurrir por el mecanismo expuesto en el Esquema XXVI. En este mecanismo propuesto, en primer lugar, el isopreno se reduce a su correspondiente anión radical en presencia de litio metal. Este anión radical actúa entonces como base fuerte desprotonando al 1-metilimidazol y produciendo el radical 1,1-dimetilalilo. Este radical es reducido de nuevo por la presencia de un exceso de litio metálico en el medio dando lugar a su correspondiente anión, el cual es capaz de actuar de nuevo como base, aceptando otro protón de otra molécula de 1-metilimidazol. Este último paso produce productos finales estables, haciendo favorable el proceso global. De esta forma queda probado que el isopreno puede participar en cantidades subestequiométricas respecto al 1-metilimidazol.



Esquema XXVI

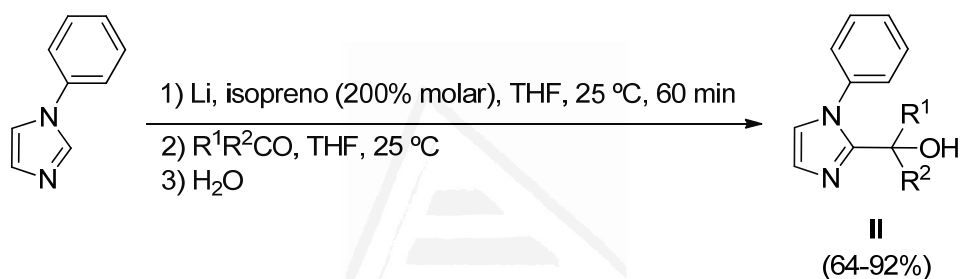
Mediante el empleo de esta metodología de litiación, nuestro grupo de investigación consiguió sintetizar diferentes derivados 2-sustituídos del 1-metilimidazol **I** (Esquema XXVII). Para ello, el 1-metilimidazol se trató con un exceso de litio en presencia de una cantidad subestequiométrica de isopreno (20% molar) en THF a temperatura ambiente durante 45 min, dando lugar al 2-litio-1-metilimidazol, el cual mediante reacción con compuestos carbonílicos e iminas como electrófilos y tras hidrólisis, dio lugar a los correspondientes 2-(hidroxialquil)- y 2-(aminoalquil)-derivados del 1-metilimidazol respectivamente.⁷⁰

⁷⁰Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.



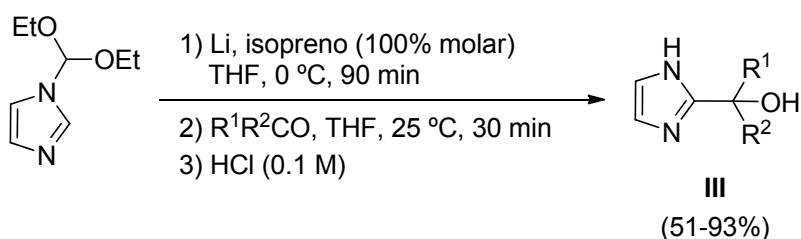
Esquema XXVII

De manera análoga, se pudieron preparar derivados 2-sustituídos del 1-fenilimidazol, siendo necesario en este caso aumentar la cantidad de isopreno a un 200% molar y el tiempo de reacción de litiación a 60 min. El tratamiento del 2-litio-1-fenilimidazol generado con diferentes compuestos carbonílicos, seguido de hidrólisis, hizo posible la síntesis de 2-hidroalquil-1-fenilimidazoles **II** (Esquema XXVIII).⁷¹



Esquema XXVIII

Esta metodología de litiación basada en el uso combinado de litio e isopreno se pudo aplicar de forma efectiva para la preparación de derivados de imidazol 1*H*-2-sustituídos. Esto fue posible mediante tratamiento del 1-(dietoximetil)imidazol con exceso de litio en presencia de isopreno (100% molar), el cual no produjo escisión del grupo *N*-protector, produciendo el correspondiente organolítico. Este intermedio se adicionó a diferentes compuestos carbonílicos como electrófilos dando lugar, tras hidrólisis ácida, a los correspondientes 2-(hidroalquil)-1*H*-imidazoles **III** (Esquema XXIX).⁷²

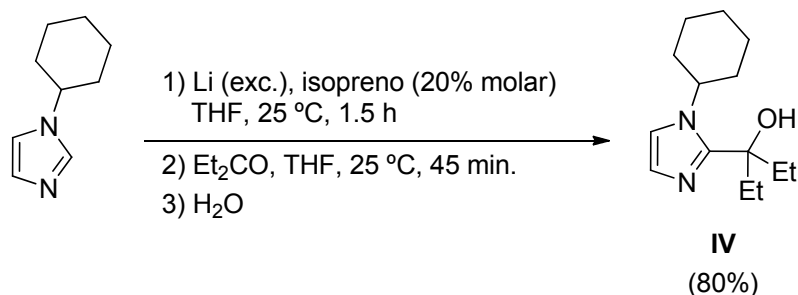


Esquema XXIX

⁷¹Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Arkivoc* **2008**, vii, 8-15.

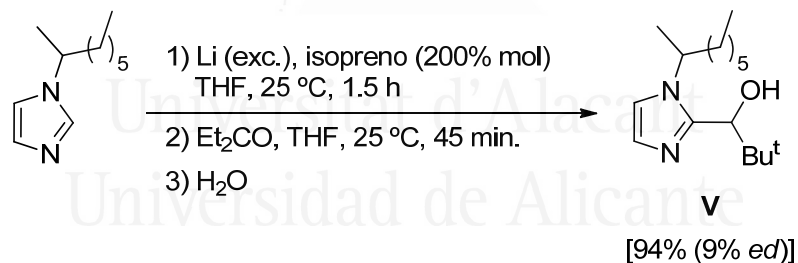
⁷²Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 947-952.

Asimismo, la litiación de otros derivados de 1-alkilimidazol fue posible bajo estas condiciones de reacción. La litiación de 1-ciclohexilimidazol con un 20% molar de isopreno durante 90 min y la posterior reacción con 3-pentanona del 2-litio-1-ciclohexilimidazol generado dio lugar al correspondiente alcohol **IV** con un 80% de rendimiento (Esquema XXX).⁷³

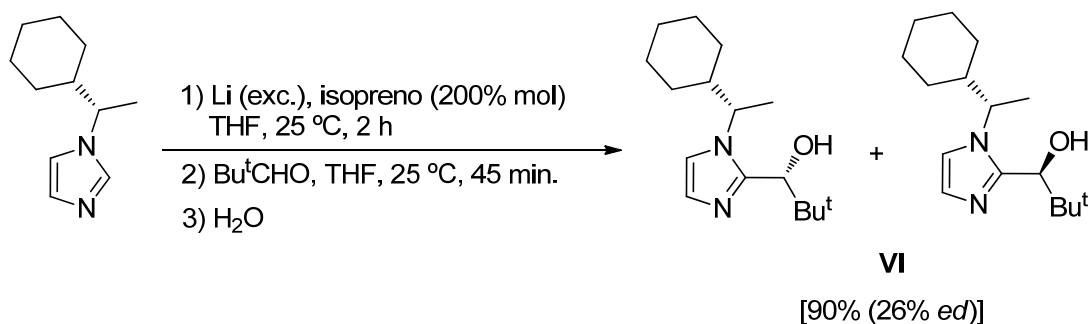


Esquema XXX

Otro derivado de 1-alkilimidazol sustituido con un alquilo secundario que fue estudiado fue el 1-(1-metilheptil)imidazol.⁷³ Partiendo del racemato de este compuesto y utilizando un 200% molar de isopreno, se pudo obtener el correspondiente alcohol **V**, tras reacción del intermedio 2-litiado empleando pivaldehído como electrófilo (Esquema XXXI). Desafortunadamente, la diastereoselectividad observada en este caso fue tan sólo de un 9%.



Esquema XXXI



Esquema XXXII

⁷³Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 373-376.

La reacción de litiación empleando la mezcla Li/isopreno del (1*S*)-1-ciclohexil-1-imidazoliletano y su posterior reacción con pivaldehído dio lugar, a la mezcla diastereomérica de los correspondientes alcoholes **VI** con un alto rendimiento.⁷³ En este caso, el exceso diastereomérico, fue de un 26% (Esquema XXXII).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

⁷³Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 373-376.

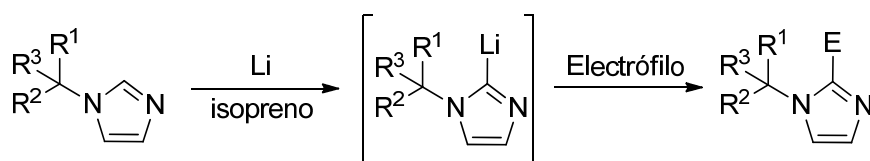


OBJETIVOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

OBJETIVOS

En base a los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, se consideró de interés ampliar el estudio de litación, basado en la combinación litio/isopreno, a otros imidazoles 1-sustituidos, con alquilo primarios (con cadenas lineales de diferente longitud), secundarios y terciarios; así como la reactividad de los correspondientes intermedios de litio generados frente a diferentes compuestos carbonílicos como electrófilos.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

Universitat d'Alicante
Universidad de Alicante

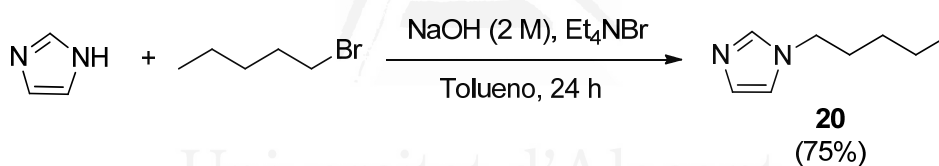
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Síntesis de 1-alkilimidazoles

Los sustratos objeto de estudio en este capítulo no son comercialmente asequibles por lo que se procedió a su síntesis. Para ello, se emplearon distintas metodologías de síntesis.⁶⁴ En el caso del 1-pentilimidazol **20** se hizo uso de un método basado en la modificación del anillo de imidazol utilizando 1-bromopentano. Mientras que, para el 1-butil- **21**, 1-dodecil- **22**, 1-ciclohexil- **23**, el 1-(1-metilheptil)- **24** y el 1-adamantilimidazol **25** se decidió usar un método basado en la síntesis completa del anillo de imidazol a partir de la correspondiente alquilamina.

1.1. Síntesis del 1-pentilimidazol

La preparación de este producto se llevó a cabo a partir de imidazol, haciéndolo reaccionar con 1-bromopentano, en medio básico y en presencia de bromuro de tetraetilamonio como agente de transferencia de fase, a reflujo de tolueno durante 24 h (Esquema 8).⁷⁴ Se obtuvo así el 1-pentilimidazol **20** puro, tras columna cromatográfica, con un rendimiento del 75%.



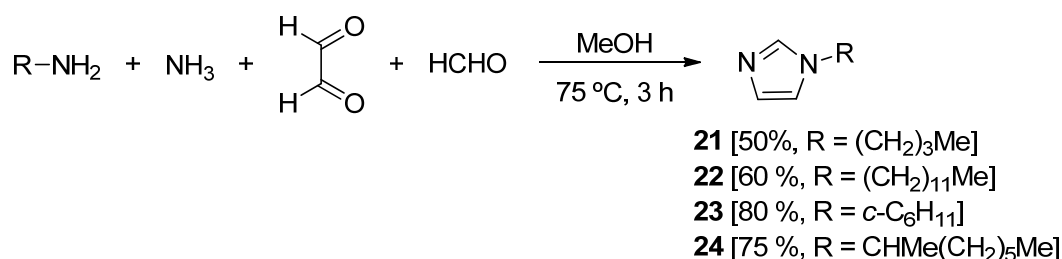
Esquema 8

1.2. Síntesis del 1-butil-, 1-dodecil-, 1-ciclohexil-, 1-(1-metilheptil)imidazol y 1-adamantilimidazol

La preparación de estos compuestos **21-24** se realizó llevando a cabo la síntesis del anillo heterocíclico del imidazol por reacción equimolecular entre la amina correspondiente (1-butanamina, 1-dodecanamina, ciclohexilamina o 2-octanamina) con amoníaco, glioxal y formaldehído en MeOH a 75 °C durante 3h. De esta forma, y tras columna cromatográfica, se obtuvieron los 1-alkilimidazoles correspondientes **21-24** con mayores rendimientos para los imidazoles *N*-sustituidos con alquilos secundarios que para los *N*-sustituidos con alquilos primarios (Esquema 9).

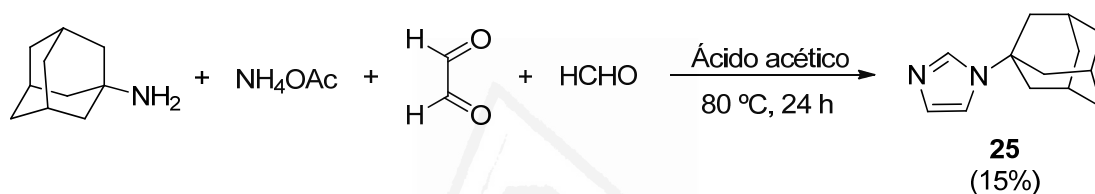
⁶⁴(a) Grimmett, M. R. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp. 77-220; (b) Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: London, 1997; (c) Grimmett, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, *12*, 325-528; (d) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Chem. Biol.* **2009**, *3*, 385-408.

⁷⁴Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Khalafi-Nezhad, A.; Bahrinajafi, R.; Mohamadi, R.; Farrokhrooz, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2863-2865.



Esquema 9

Esta metodología no resultó eficaz cuando se emplearon aminas terciarias, como *tert*-butilamina y 1-adamantilamina. Como alternativa, el 1-(1-adamantil)imidazol **25** se pudo obtener mediante el uso de acetato de amonio como fuente de amoníaco y llevando a cabo la reacción en ácido acético a 80 °C durante 24 h (Esquema 10), aunque de esta manera tampoco se pudo obtener el 1-*tert*-butilimidazol.



Esquema 10

2. Litiación de imidazoles *N*-sustituídos con alquilo primarios

Primero, se decidió llevar a cabo un estudio sobre la cantidad de isopreno necesaria para la formación de los derivados de 2-litioimidazol de los correspondientes imidazoles *N*-sustituídos con alquilo primarios (pentilo, butilo y dodecilo). Para ello, dichos 1-alquilimidazoles **20-22** se trataron con litio metálico, en presencia de distintas cantidades de isopreno durante 1 hora, tras la cuál se llevó a cabo la hidrólisis con agua deuterada para diferenciar el correspondiente producto deuterado **26a-28a** del producto de partida. El porcentaje de incorporación de deuterio obtenido en cada caso se encuentra recogido en la Tabla 6.

Con el 1-pentilimidazol **20** se obtuvo una gran incorporación de deuterio (>95%) cuando se usó un equivalente de isopreno (Tabla 6, entrada 1). Sin embargo, para la litiación del 1-butilimidazol **21** y del 1-dodecilimidazol **22** fueron necesarias mayores cantidades de isopreno. De hecho, el uso de un equivalente de isopreno tan sólo produjo un 10% de incorporación de deuterio para el producto **27a**, siendo necesario incrementar la cantidad de isopreno hasta dos equivalentes con el fin de poder obtener buenos resultados (Tabla 6, entradas 2-4). La formación del 2-deutero-1-dodecilimidazol **28a** sólo fue posible mediante el uso de un 300% molar de isopreno en el proceso de litiación, lo cual tan sólo dio lugar a un bajo porcentaje de incorporación

de deuterio (Tabla 6, entrada 7). La incorporación de deuterio en el caso del 1-dodecilimidazol pudo ser incrementada hasta un 95% gracias al calentamiento de la mezcla de reacción a 45 °C durante el paso de litiación (Tabla 6, entrada 8). Una vez establecida la cantidad de isopreno óptima para llevar a cabo el paso de litiación de los 1-alkilimidazoles **20-22**, se procedió a preparar los correspondientes derivados de 2-litioimidazol, los cuales se hicieron reaccionar con diferentes compuestos carbonílicos como electrófilos pudiendo obtener así los correspondientes derivados de imidazol 1,2-disustituidos **26-28**.

Tabla 6. Reacción de litiación-deuteración de imidazoles **20-22**.^[a]

Entrada	R	Isopreno (% molar)	Producto	Incorporación D ^[b] (%)
1	(CH ₂) ₄ Me (20)	100	26a	>95
2	(CH ₂) ₃ Me (21)	100	27a	10
3	(CH ₂) ₃ Me (21)	150	27a	25
4	(CH ₂) ₃ Me (21)	200	27a	>95
5	(CH ₂) ₁₁ Me (22)	100	28a	<5
6	(CH ₂) ₁₁ Me (22)	200	28a	<5
7	(CH ₂) ₁₁ Me (22)	300	28a	20
8	(CH ₂) ₁₁ Me (22)	300	28a	>95 ^[c]

[a] Las reacciones se llevaron a cabo usando el correspondiente derivado de imidazol **20-22** (1 mmol), litio en polvo (3 mmol) e isopreno en THF (5 mL). [b] Determinado mediante análisis de espectroscopia de ¹H-RMN. [c] El paso de litiación se llevó a cabo a 45 °C en vez de a 25 °C.

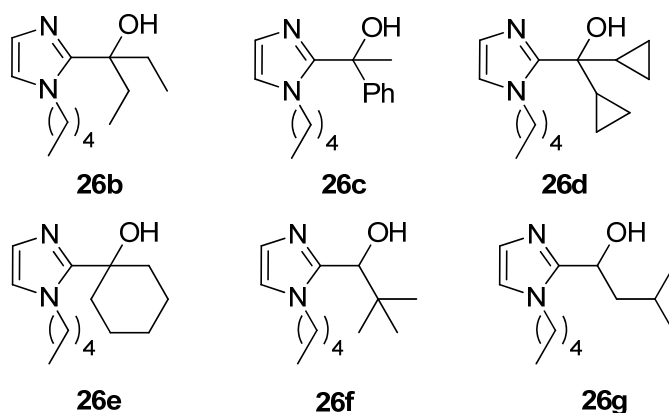


Figura 3

El 2-litio-1-pentilimidazol, el cual fue generado mediante la reacción de **20** con un exceso de litio en polvo y un equivalente de isopreno a 25 °C durante una hora, posteriormente se adicionó a diferentes compuestos carbonílicos, obteniendo de este modo los correspondientes 2-(hidroxialquil)-1-pentilimidazoles **26b-26g** (Figura 3; Tabla 7, entradas 1-6).

Cuando se procedió a litiar el 1-butimidazol con un 200% molar de isopreno (tal y como se determinó en el estudio previo de deuteración) y seguidamente se hizo reaccionar con el ciclohexanocarbaldehído como electrófilo se obtuvo el correspondiente producto **27b** con tan sólo un 20% de rendimiento. Con el objetivo de aumentar dicho rendimiento, se pensó en aumentar la temperatura a 45 °C en el proceso de litiación, basándonos en los resultados previos para el 1-dodecilimidazol**22**, pudiendo aumentar así el rendimiento del producto **27b** hasta un 55%. Estas condiciones de litiación (200% molar de isopreno y 45 °C) fueron extendidas al resto de ejemplos de litiación del 1-butimidazol y su posterior reacción con distintos compuestos carbonílicos como electrófilos, dando lugar a los derivados de imidazol **27b-27e** (Figura 4; Tabla 7, entradas 7-10).

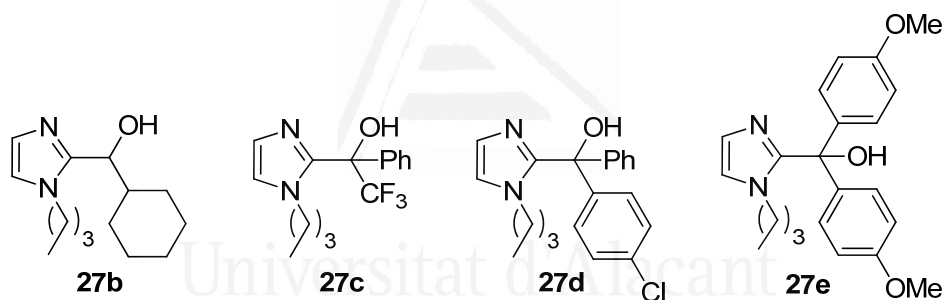


Figura 4

Finalmente, para poder llevar a cabo la reacción de litiación del derivado de imidazol **22**, tal como se había establecido previamente, la cantidad de isopreno tuvo que ser incrementada hasta un 300% molar y la temperatura hasta 45 °C. Así, los correspondientes derivados de imidazol 1,2-disustituidos **28b-28c** (Figura 5; Tabla 7, entradas 11 y 12) fueron aislados después de que los intermedios 2-litiados hubieran reaccionado con los electrófilos correspondientes.

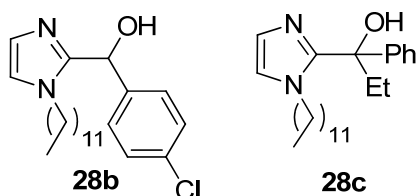
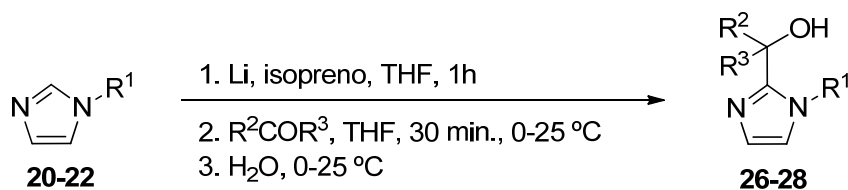


Figura 5

Tabla 7. Litiación de derivados de 1-alkilimidazol con sustituyentes alquil primarios **20-22** y su posterior reacción con compuestos carbonílicos como electrófilos.^[a]



Entrada	1-alkilimidazol	R ²	R ³	Producto ^[b]	Rendimiento (%) ^[c]
1	20	Et	Et	26b	61
2	20	Ph	Me	26c	28
3	20	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	26d	74
4	20	-(CH ₂) ₅ -		26e	30
5	20	<i>t</i> -Bu	H	26f	54
6	20	<i>i</i> -Bu	H	26g	21
7	21	Cy	H	27b	55
8	21	Ph	CF ₃	27c	56
9	21	4-ClC ₆ H ₄	Ph	27d	86
10	21	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	27e	64
11	22	4-ClC ₆ H ₄	H	28b	73
12	22	Ph	Et	28c	19

[a]Las reacciones de litiación se llevaron a cabo con un exceso de litio (300% molar) y un 100% molar de isopreno a 25 °C (partiendo del derivado de imidazol **20**), un 200% molar de isopreno a 45 °C (partiendo del derivado de imidazol **21**) o un 300% molar de isopreno a 45 °C (partiendo del derivado de imidazol **22**). [b] Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CLG y ¹H-RMN). [c] Rendimiento aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano-EtOAc).

En general, los productos deseados **26-28** fueron obtenidos con rendimientos de moderados a altos. Los rendimientos más bajos pueden ser explicados para los compuestos carbonílicos enolizables debido al carácter básico de las especies presentes en el medio de reacción. En la bibliografía se recogen estudios sobre derivados de imidazol con estructuras similares a los aril(azolil)carbinoles sintetizados en este capítulo que son eficaces en el tratamiento de diferentes enfermedades, síndromes y trastornos.⁷⁵

⁷⁵ (a) Farre-Gomis, A. J. PCT Int. 2006087147, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 263337. (b) Farre-Gomis, A. J. Eur. Patent 1690537, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 218029. (c) Farre-Gomis, A. J. PCT Int. 2006027226, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 305159; (d) Farre-Gomis, A. J. Eur. Patent 1632227, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 267311; (e) Abadias, M. U.S. Patent 20060040924, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 226326; (f) Buschmann, H. H; Gutierrez-Silva, B.; Holenz, J.; Farre-Gomis, A. J. PCT Int. 2005097099; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 399851.

3. Litiación de imidazoles *N*-sustituidos con alquilos secundarios

Como se ha comentado en los antecedentes, los derivados de imidazol sustituidos en el nitrógeno con un alquilo secundario reaccionan con litio en presencia de isopreno como mediador de la reacción.⁷³ De hecho, el tratamiento del 1-ciclohexilimidazol **23** con un exceso de litio en polvo en presencia de una cantidad subestequiométrica de isopreno (20% molar) a 25 °C durante 90 minutos, produjo el correspondiente 1-ciclohexil-2-litioimidazol, el cual se adicionó a la 3-pentanona dando lugar, tras hidrólisis, al derivado de imidazol **29a** con un 80% de rendimiento.⁷⁶ Sin embargo, el producto **29a** pudo ser obtenido, con un rendimiento similar pero en menor tiempo de reacción mediante el uso un exceso de isopreno durante el proceso de litiación (Tabla 8, entrada 1). De manera similar, el 1-ciclohexil-2-litioimidazol generado empleando este mismo protocolo de litiación, pudo ser empleado para sintetizar los derivados de imidazol **29b** y **29c**, gracias a su reacción con los correspondientes compuestos carbonílicos como electrófilos (Figura 6; Tabla 8, entradas 2 y 3).

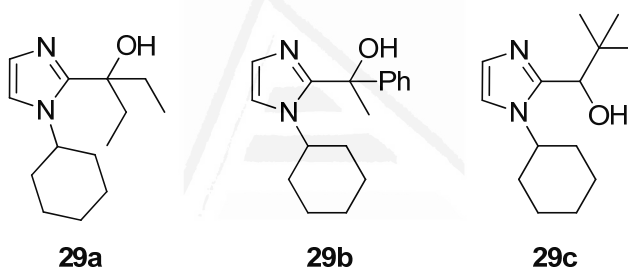


Figura 6

El 1-(1-metilheptil)imidazol**24** fue también tratado con la mezcla de litio/isopreno a 25 °C produciendo el esperado 2-litioimidazol. Dicho intermedio litiado se hizo reaccionar posteriormente con diferentes compuestos carbonílicos obteniendo, tras hidrólisis, los correspondientes productos **30** (Figura 7; Tabla 8, entradas 4-6). En los compuestos **30b** y **30c**, al partir de un producto que contiene un carbono estereogénico y hacerlo reaccionar con un electrófilo proquiral (acetofenona o pivalaldehído), se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros con cierta diastereoselectividad. Así, los compuestos **30b** y **30c** fueron obtenidos con un exceso diastereomérico del 50% y del 9% respectivamente. Esto demuestra que, en el caso de existir un carbono estereogénico adyacente al nitrógeno, éste influye en la adición a un electrófilo proquiral pudiendo afectar a la selectividad del proceso, siendo la diastereoselectividad función de la naturaleza de dicho electrófilo.

⁷³Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 373-376.

⁷⁶ Llevando a cabo la reacción de litiación durante 45 minutos (20% molar de isopreno) el producto final **29a** se obtuvo con sólo un 48% de rendimiento: Tesis doctoral de la Dra. Rosario Torregrosa Martínez, 2007, Universidad de Alicante.

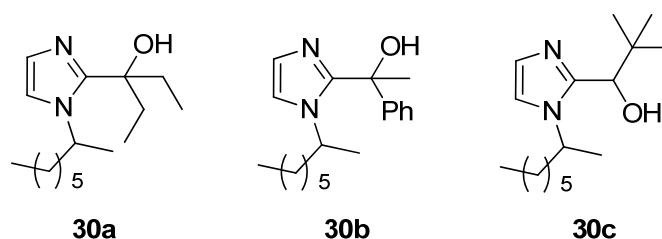
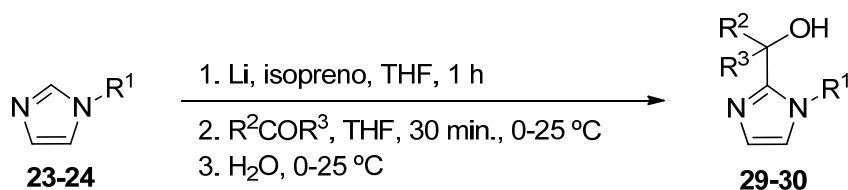


Figura 7

Tabla 8. Litiación de derivados de 1-alkylimidazol con sustituyentes alkil secundarios **23-24** y su posterior reacción con compuestos carbonílicos como electrófilos.^[a]



Entrada	<i>N</i> -alkylimidazol	R ²	R ³	Producto ^[b]	Rendimiento (%) ^[c]
1	23	Et	Et	29a	82
2	23	Ph	Me	29b	53
3	23	<i>t</i> -Bu	H	29c	65
4	24	Et	Et	30a	65
5	24	Ph	Me	30b	92 ^[d]
6	24	<i>t</i> -Bu	H	30c	94 ^[e]

[a]Las reacciones de litiación se llevaron a cabo con un exceso de litio (300% molar) y un 200% molar de isopreno a 25 °C. [b] Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CLG y ¹H- RMN). [c] Rendimiento aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano-EtOAc).[d] Obtenido como mezcla de diastereoisómeros (50% *ed*, calculado por ¹H-RMN). [e] Obtenido como mezcla de diastereoisómeros (9% *ed*, calculado por ¹H-RMN).

4. Litiación del imidazol *N*-sustituido con un alquilo terciario: 1-(1-adamantil)imidazol

La litiación del 1-(1-adamantil)imidazol **25** se intentó llevar a cabo empleando distintas cantidades de isopreno (100, 200 y 300% molar), durante una o dos horas de reacción, llevando a cabo la reacción tanto a 25 °C como a 45 °C y empleando también distintos electrófilos (3-pentanona, fenilacetofenona y diciticlopropil cetona). Desafortunadamente, en ningún caso el correspondiente intermedio litiado pudo ser generado y, consecuentemente, ningún imidazol-2-sustituido derivado del compuesto **25** pudo ser obtenido.



CONCLUSIONES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que la metodología de litiación basada en el uso combinado de litio e isopreno es efectiva para la preparación de intermedios de derivados de 2-litioimidazol presentando sustituyentes alquilo tanto primarios como secundarios en el nitrógeno del anillo de imidazol.

La litiación de imidazoles que presentan un sustituyente alquilo primario en el nitrógeno está influenciada por la longitud de la cadena del sustituyente alquilo. Así, el 1-dodecilimidazol necesita una mayor cantidad de isopreno, además de una mayor temperatura que el 1-butil o el 1-pentilimidazol, aunque el 1-butilimidazol también da lugar a mejores resultados a 45 °C en vez de a 25 °C.

La litiación de imidazoles que presentan un sustituyente alquilo secundario (ciclohexilo o 1-metilheptilo) en el nitrógeno tiene lugar en condiciones más suaves, similares a las necesarias para litar imidazoles con un sustituyente alquilo primario de cadena corta.

El 1-adamantilimidazol no forma el correspondiente intermedio litiado bajo las condiciones de litiación estudiadas empleando litio metálico e isopreno.

Adicionalmente, la adición nucleofílica del derivado de imidazol N -sustituido con alquilo primario generado a diferentes electrófilos permite la preparación de una variedad de derivados de aril(azolil)carbinoles, los cuales representan un tipo interesante de compuestos que pueden presentar propiedades farmacológicas.

En cuanto a la selectividad del proceso, se pudo comprobar que, cuando un centro estereogénico se encuentra unido al nitrógeno del anillo de imidazol, la reacción del intermedio organolítico (generado a través de la metodología de litiación descrita) con un electrófilo proquiral da lugar al correspondiente derivado de imidazol con cierto grado de diastereoselectividad la cual depende de la naturaleza de dicho electrófilo.

CAPÍTULO III

**DERIVADOS DE IMIDAZOL
1,2-DISUSTITUIDOS
COMOLIGANDOS DE
PALADIO EN REACCIONES
DE ACOPPLAMIENTO HIYAMA**



ANTECEDENTES

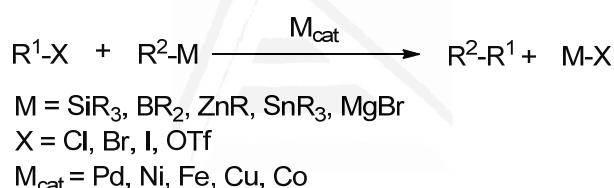
BIBLIOGRÁFICOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1. Introducción

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición se han convertido en una de las metodologías más utilizadas en síntesis orgánica debido a su gran versatilidad y efectividad en la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.⁷⁷ Estas reacciones se emplean de manera habitual en la síntesis de productos de gran interés en síntesis orgánica como son biarilos, estilbenos, estirenos, olefinas alquílicas y alquinos a través de acoplamientos $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, $C_{sp^2}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-C_{sp}$ y $C_{sp}-C_{sp}$. Actualmente, su aplicación ha dado lugar a la síntesis de un amplio número de productos naturales, fármacos,⁷⁸ nuevos materiales y compuestos de alto valor añadido (química fina).^{77c,79} De hecho, una muestra de la relevancia que ha adquirido la reacción de acoplamiento y de su importancia para la ciencia fue la concesión por la Fundación Nobel y la Real Academia Sueca de las Ciencias del premio Nobel en Química 2010 a tres de los investigadores más representativos en este campo, como son los profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki.⁸⁰



Esquema XXXIII

Las reacciones de acoplamiento carbono-carbono consisten en la reacción entre un nucleófilo orgánico (generalmente un compuesto organometálico) y un electrófilo orgánico (halogenuro o “pseudohalogenuro”) catalizada por metales de transición (Esquema XXXIII). De entre la amplia gama de metales de transición capaz de llevar a cabo reacciones de acoplamiento, el paladio es el más utilizado,^{77b,81} aunque también es

⁷⁷ (a) Miyaura, N. En *Cross-Coupling Reactions*; Springer: Berlin, 2000; (b) Negishi, E.-I. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-I.; de Meijere, A. Eds.; Wiley: New York, 2002; (c) Issue especial de la revista *Organometallic Chemistry*: 30 años de la reacción de acoplamiento cruzado: *Organomet. Chem.* **2002**, 653; (d) Meijere, A.; Diederich, F. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

⁷⁸ Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177-2250.

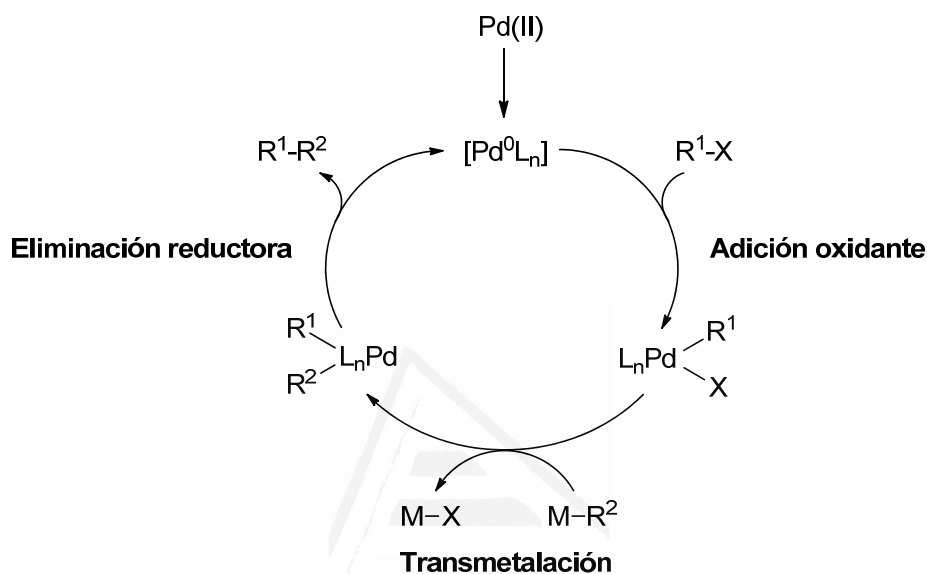
⁷⁹ (a) Issue especial de la revista *Chemical Society Reviews* dedicado al acoplamiento cruzado en síntesis orgánica: *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, issue 10; (b) Aninakov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Organometallics* **2012**, 31, 1595-1604.

⁸⁰ (a) Wu, X. F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9047-9050; (b) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737; (c) Negishi, E.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738-6764.

⁸¹ (a) *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*; Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Lagros, J.-Y. Eds.; Academic Press: San Diego, 1997; (b) En *Perspectives in Organopalladium Chemistry for the XXI Century*; Tsuji, J. Ed.; Elsevier Science 1999; (c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211; (d) *Palladium Reagents and Catalysts: innovations in Organic Synthesis*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: Chichester, 2004.

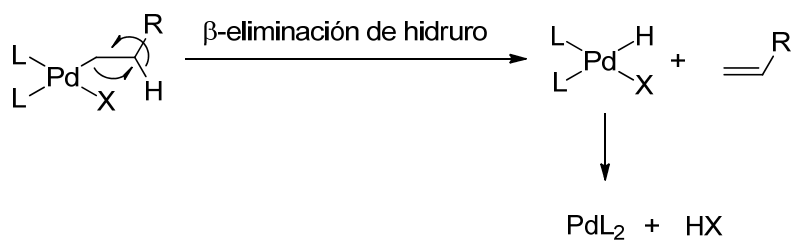
posible encontrar en la bibliografía trabajos con otros metales de transición como cobre, níquel, hierro y cobalto. La gran actividad catalítica de los complejos de paladio así como su especial selectividad han hecho que este metal sea el más usado para llevar a cabo estos procesos.

El ciclo catalítico común para este tipo de transformaciones consta de tres etapas principales: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora (Esquema XXXIV).



Esquema XXXIV

La especie catalíticamente activa es un complejo de Pd(0) que puede haber sido añadido al medio de reacción [Pd⁰L_n] u obtenido *in situ* por reducción a partir de un complejo de Pd(II). En primer lugar se da la adición oxidante del halogenuro de arilo (R¹-X) a la especie activada de Pd(0), obteniendo así una especie de Pd(II) [R¹PdXL_n]. A continuación tiene lugar la etapa de transmetalación del grupo orgánico unido al metal (R²-M) al Pd, sustituyendo al halogenuro y obteniéndose como subproducto la correspondiente sal (M-X). En este punto, los dos fragmentos que posteriormente darán lugar al producto de acoplamiento, quedan unidos al centro metálico [R¹PdR²L_n]. Por último, a través de una eliminación reductora, se da simultáneamente la formación del producto de acoplamiento (R¹-R²) y la regeneración de la especie catalíticamente activa, el complejo de Pd(0) (Esquema XXXIV).



Esquema XXXV

En cuanto al electrófilo, como se ha indicado anteriormente, suelen emplearse halogenuros o “pseudohalogenuros” (como por ejemplo triflatos) orgánicos, como compuestos alquénlicos, arílicos, heteroarílicos, alílicos, bencílicos, propargílicos y alquílicos. Es importante que dicho electrófilo no contenga hidrógenos en β , ya que la eficacia del acoplamiento se podría ver disminuida por un proceso competitivo de β -eliminación de hidruro, dando lugar a un derivado alquénlico del electrófilo⁷⁷ (Esquema XXXV). Cuando el electrófilo posee un halógeno como grupo saliente el orden de reactividad es: I \square Br \square Cl, relacionándose dicha reactividad con la fortaleza de enlace halógeno-carbono. La reactividad de “pseudohalogenuros” como los triflatos suele ser superior a la de los bromuros, resultando más reactivos que los cloruros y menos reactivos que los yoduros.

Respecto al nucleófilo, existe una gran diversidad de compuestos organometálicos (R-M) que pueden ser utilizados en la reacción de acoplamiento, como son los derivados de magnesio, zinc, estaño, boro y silicio principalmente.⁸¹ También se han descrito trabajos con compuestos organometálicos que contienen cobre, aluminio, zirconio e indio,^{77d} además del conocido uso de olefinas y alquinos como nucleófilos en reacciones de acoplamiento. Más recientemente, se ha descrito el uso de aminas como nucleófilos en las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición.

El primer ejemplo de acoplamiento carbono-carbono catalizado por un metal de transición (Pd) que se puede encontrar en la bibliografía data de finales de los años sesenta⁸² y se trata de la reacción de Mizoroki-Heck, descubierta de manera independiente por Tsutomu Mizoroki y Richard F. Heck.⁸³ Es una de las reacciones más importantes catalizadas por paladio para la síntesis de estirenos y estilbenos a través del acoplamiento de olefinas con diferentes electrófilos como haluros de arilo y alquénilo y derivados de hidroxiaeno (Esquema XXXVI).

⁷⁷(a) Miyaura, N. En *Cross-Coupling Reactions*; Springer: Berlin, 2000; (b) Negishi, E.-I. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-I.; de Meijere, A. Eds.; Wiley: New York, 2002; (c) Issue especial de la revista *Organometallic Chemistry*: 30 años de la reacción de acoplamiento cruzado: *Organomet. Chem.***2002**, 653; (d) Meijere, A.; Diederich, F. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

⁸¹(a) *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*; Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Lagros, J.-Y. Eds.; Academic Press: San Diego, 1997; (b) En *Perspectives in Organopalladium Chemistry for the XXI Century*; Tsuji, J. Ed.; Elsevier Science 1999; (c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.***2002**, 41, 4176-4211; (d) *Palladium Reagents and Catalysts: innovations in Organic Synthesis*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: Chichester, 2004.

⁸²(a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.***1968**, 90, 5518-5526; (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.***1971**, 44, 581; (c) Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.***1972**, 37, 2320-2324.

⁸³(a) Heck, R. F. *Org. React.***1982**, 27, 345-390; (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.***2000**, 100, 3009-3066; (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron***2005**, 61, 11771-11835; (d) *The Mizoroki-Heck Reaction*; Oestreich, M. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

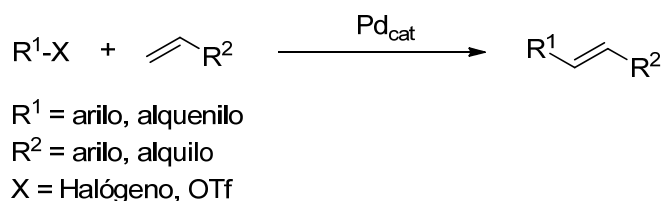
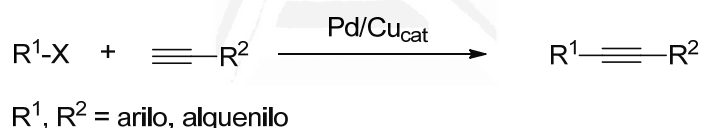


Figura XXXVI

El primer ejemplo de acoplamiento cruzado empleando como nucleófilo un organometálico, data del año 1972 en el que se describe por primera vez el uso de reactivos de Grignard u organomagnesianos arílicos y alquénicos para su acoplamiento con haluros o triflatos de arilo o alquilo, utilizando como catalizador complejos de níquel-fosfano. Este tipo de transformación es conocida actualmente como reacción de Corriu-Kumada-Tamao⁸⁴ y ha sido muy utilizada en la industria para la generación de derivados de estilbeno y bifenilos.

También merece mención el acoplamiento entre alquinos terminales y electrófilos aromáticos u olefínicos, conocido como la reacción de Sonogashira-Hagihara,⁸⁵ descrita por primera vez en 1975. Este tipo de acoplamiento entre $C_{sp^2}-C_{sp}$ suele estar catalizada por paladio y cocatalizada por una sal de cobre (Esquema XXXVII).



Esquema XXXVII

En 1976 Negishi y colaboradores describieron el acoplamiento cruzado de reactivos organoaluminicos, rápidamente seguido por reactivos organozínicos y organozircónicos, reduciendo así la basicidad de las especies organometálicas y, en consecuencia, ampliando la tolerancia de grupos funcionales en este tipo de reacción. En la actualidad, la reacción de acoplamiento que implica el uso de compuestos orgánicos de Zn se conoce como reacción de Negishi.⁸⁶ Mediante este tipo de acoplamiento se pudo sintetizar por primera vez de forma efectiva compuestos bifenílicos no simétricamente sustituidos.

⁸⁴(a) Corriu, R. J. P.; Masse J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144; (b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376; (c) Tamao, K. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; p. 485; (d) Terao, J.; Kambe, N. **2008**, 41, 1545-1554; (e) Knappke, C. R. I.; von Wangelin, A. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4948-4962.

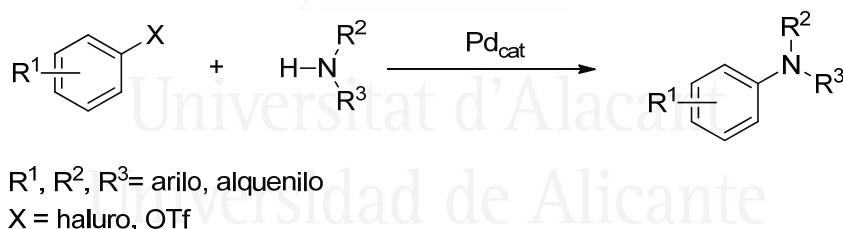
⁸⁵(a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467; (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 847-922; (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084-5121.

⁸⁶(a) Negishi, E.-I.; Baba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729-6731; (b) Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823; (c) Negishi, E.-I.; Valenti, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5223; (d) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340-348; (e) Negishi, E.-I.; Hu, Q.; Huang, Z.; Quian, M.; Wang, G. *Aldrichimia Acta* **2005**, 38, 71-88; (f) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 233-257.

En el mismo año, 1976, se publicó por vez primera otro tipo de acoplamiento cruzado en el que como nucleófilos se utilizan organoestannanos.⁸⁷ Sin embargo, fue Stille quien continuó y mejoró esta metodología consiguiendo una mayor eficacia del proceso y pudiendo ser llevado a cabo en condiciones más suaves. La reacción de Kosugi-Migita-Stille⁸⁸ se ha convertido en un método robusto y fiable como consecuencia de la estabilidad que presentan los reactivos orgánicos de estaño y del gran rango de tolerancia de grupos funcionales que estos permiten. Sin embargo, el principal inconveniente de este procedimiento llace en la alta toxicidad de los subproductos de estaño que se generan en la reacción.

La reacción de Suzuki-Miyaura, en la que la transmetalación se produce a partir de derivados orgánicos de boro, es sin duda la reacción de acoplamiento cruzado más estudiada y será detallada en el capítulo IV de la presente memoria. Por otro lado, la reacción de Hiyama consiste en el acoplamiento de compuestos sililados con haluros de arilo o alquenoilo y es objeto de estudio del presente capítulo por lo que será tratada con mayor profundidad en posteriores apartados.

La reacción de Buchwald-Hartwig⁸⁹ consiste en el acoplamiento carbononitrógeno que no involucra ningún compuesto organometálico como nucleófilo, sino compuestos nitrogenados, y fue descrita por primeravez en 1983 permitiendo la preparación de aminas aromáticas mediante acoplamiento con haluros o “pseudohaluros” de arilo (Esquema XXXVIII).



Esquema XXXVIII

Más recientemente, se ha descrito una reacción de acoplamiento denominada activación C-H⁹⁰ en la que el compuesto electrofílico no presenta un típico grupo saliente (como por ejemplo el caso de los haloalcanos) y sin embargo se produce la

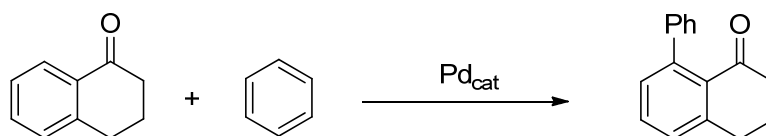
⁸⁷(a) Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55-C57; (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423-1424.

⁸⁸(a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998; (b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; (c) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652; (d) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. En *The Stille Reaction*; Wiley, J. Ed.: New York, 1998; (e) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 50-53; (f) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

⁸⁹(a) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860; (b) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818; (c) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125-146; (d) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.

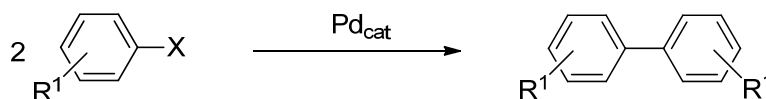
⁹⁰(a) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826; (b) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447-2464; (c) Lyons, T. W.; Sandorf, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169; (d) Ferraccioli, R. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 96-113.

activación de un H situado comúnmente en una posición próxima a un heteroátomo que actúa como un grupo activante (Esquema XXXIX).



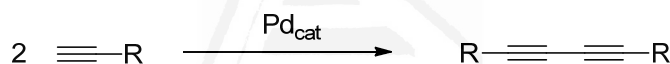
Esquema XXXIX

En cuanto a homoacoplamientos se refiere, se ha de destacar la reacción de Ullmann⁹¹ (Esquema XL), utilizada para la obtención de biarilos simétricos mediante reacción de haluros de arilo y la reacción de Glaser⁹² (Esquema XLI), que se trata del homoacoplamiento de alquinos obteniendo así los correspondientes diinos.



X = Hal, OTf

Esquema XL



R = arilo, alquenilo

Esquema XLI

2. Reacción de Hiyama

La formación de enlaces carbono-carbono catalizada por paladio a través del acoplamiento entre compuestos organosilanos y haluros de arilo o alquenilo, conocida como reacción de Hiyama, surgió en 1988 como respuesta a la toxicidad de los derivados de estaño empleados en la reacción de Stille.⁹³

El uso de compuestos orgánicos derivados del silicio ofrece una serie de ventajas sobre otros tipos de reactivos organometálicos usados convencionalmente en las reacciones de acoplamiento cruzado. En primer lugar, se trata de un tipo de compuestos de baja toxicidad en comparación con otros tipos de compuestos organometálicos, ya que en el tratamiento de residuos los compuestos sililados se oxidan en última instancia

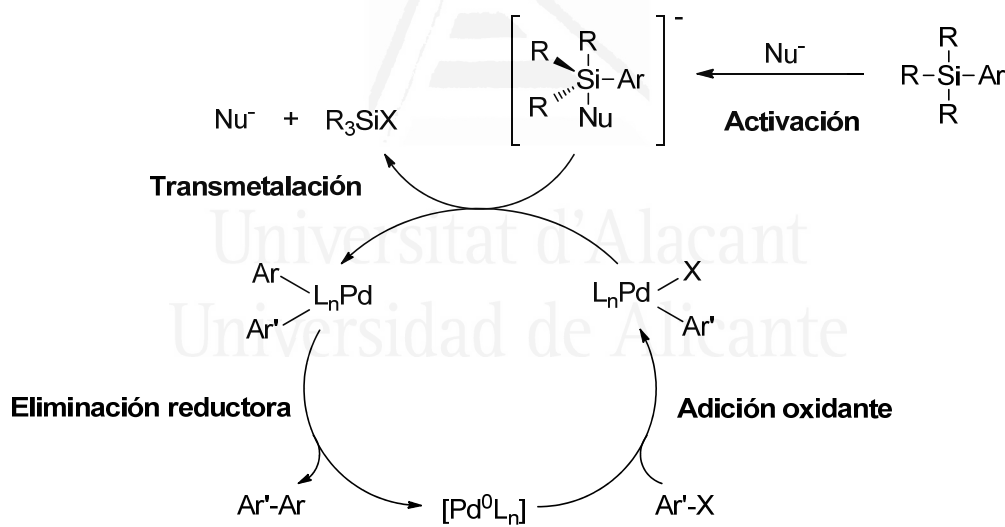
⁹¹(a) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139-196; (b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613-632; (c) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *Quart. Rev.* **1965**, *19*, 95-125; (d) Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 215-322; (e) Knight, D. W. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; p. 499; (f) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971.

⁹²(a) Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523-526; (b) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-2657.

⁹³Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.

a gel de sílice biológicamente inactivo y respetuoso con el medio ambiente. Los compuestos orgánicos de silicio son, por lo general, altamente estables debido a la baja polaridad del enlace carbono-silicio lo que hace que este tipo de compuestos organometálicos resulten de fácil manejo. Esta alta estabilidad justifica también el hecho de que los reactivos de silicio resulten menos reactivos que otros organometálicos. Consecuentemente, es de esperar una alta quimioselectividad en las reacciones de acoplamiento cruzado a través de organosilados debido a la mencionada naturaleza inerte de los reactivos de silicio. Por otro lado, estas características han hecho también que el uso de estos reactivos haya sido menos frecuente en las reacciones de acoplamiento cruzado a través de organometálicos hasta hace relativamente poco tiempo.

La baja nucleofilia de los compuestos de silicio tetracoordinados puede ser aumentada mediante el tratamiento de éstos con un anión activante (Nu^-), generando así un anión arilsilicato pentacoordinado⁹⁴ (Esquema XLII). Este intermedio de reacción (conocido también como silano hipervalente) es característico y distintivo en los acoplamientos a través de organosilanos y es clave en el ciclo catalítico de dicho proceso.



Esquema XLII

La activación de estos compuestos de silicio tetracoordinados se consiguió por primera vez por el grupo de Hiyama mediante el empleo de iones fluoruro, los cuales producen las especies de silicio pentacoordinadas necesarias para el paso de la transmetalación.⁹⁵ El aumento de la reactividad de los silicatos pentacoordinados con respecto a sus análogos tetracoordinados está soportado por cálculos que muestran que, efectivamente, los silicatos pentacoordinados son mucho más reactivos que sus correspondientes silanos tetracoordinados.⁹⁴

⁹⁴Chuit, C.; Corriu, R. J. P. En *Chemistry of Hypervalent Compounds*; Akiba, K.-y. Ed.; Wiley-VCH: New York, 1999; pp. 91-146.

⁹⁵Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471-1478.

La reducción del carácter s del orbital híbrido del silicio (que pasa de ser sp^3 a ser sp^3d) que se produce debido a la inserción de un quinto ligando, provoca que la densidad electrónica en el silicio disminuya, mientras que la densidad electrónica de los ligandos se ve incrementada.⁹⁶ De este modo, el enlace Si-Ar queda debilitado, siendo así más favorable su ruptura necesaria para que el proceso de transmetalación tenga lugar (Esquema XLII). Estos resultados se encuentran apoyados por cálculos que muestran que, efectivamente, la carga positiva en el átomo central de silicio se mantiene o incluso aumenta mediante la coordinación de un quinto ligando.⁹⁷

La eficacia de la transmetalación de los reactivos de silicio en el mecanismo de la reacción depende en gran medida de la hibridación que presente el átomo de silicio, así como de los sustituyentes que se encuentren unidos a dicho centro metálico.

2.1. Compuestos orgánicos derivados del silicio

Los compuestos orgánicos derivados del silicio pueden resultar menos usuales que otros compuestos organometálicos pero se trata de un tipo de sustratos cuya síntesis y aplicabilidad se encuentran actualmente en auge. La investigación iniciada por el grupo de Hiyama⁹⁸ sobre el uso de estos derivados de silicio ha dado lugar durante los últimos años a diferentes trabajos que han conseguido que la reacción de Hiyama se convierta en una metodología práctica y versátil para llevar a cabo reacciones de acoplamiento.⁹⁹ Actualmente, una gran variedad de reactivos de silicio se encuentran disponibles comercialmente, gracias al crecimiento de la industria del silicio, siendo muchos de ellos de un precio asequible debido principalmente a la abundancia de silicio en la naturaleza. El empleo de derivados de silicio en reacciones de acoplamiento conlleva numerosas ventajas dada su fácil preparación y purificación, su bajo peso molecular y su alta estabilidad que hacen que este tipo de compuestos resulten sintéticamente prometedores.

El empleo de distintos derivados orgánicos de silicio como sustratos ha sido descrito para el acoplamiento cruzado, como por ejemplo los arilhalosilanos **VII**,¹⁰⁰ los aril(halo)sililciclobutanos **VIII**,¹⁰¹ los trialcoxi(aril)silanos **IX**,¹⁰² los trialil(aril)silanos

⁹⁶Rendler, S.; Oestreich, M. *Synthesis* **2005**, 1727-1747.

⁹⁷(a) Deiters, J. A.; Holmes, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7197-7202; (b) Gordon, M. S.; Carrol, M. T.; Davis, L. P.; Burggraf, L. W. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8125-8128.

⁹⁸Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58-61.

⁹⁹(a) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 793-795; (b) Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486-1499; (c) Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2978-2986.

¹⁰⁰(a) Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1711-1714; (b) Homsí, F.; Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 208-216.

¹⁰¹Denmark, S. E.; Wu, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1495-1498.

¹⁰²(a) Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684-1688; (b) Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137-2140; (c) Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053-2055; (d) Lee, J. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616-5617; (e) Clarke, M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 303-307; (f) Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12201-12225; (g) Seganish, W. M.; Handy, C. J.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8948-8955; (h) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302-3303.

X,¹⁰³ los aril(dimetil)silanoles XI¹⁰⁴ y los arilbis(catecol)silicatos XII¹⁰⁵ (Figura IV). De entre estos tipos de organosilanos, los alcoxisilanos resultan muy interesantes ya que son compuestos muy estables, de bajo peso molecular, no tóxicos, económicos y comercialmente asequibles.

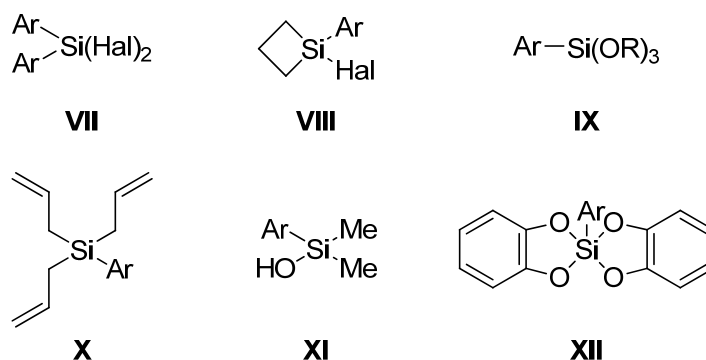


Figura IV

2.2. Electr6filos en la reacci3n de Hiyama

En cuanto a los electr6filos en la reacci3n de acoplamiento de Hiyama, los halogenuros de arilo son los m1s estudiados, seguido de los triflatos de arilo. Respecto al orden de reactividad de los haluros de arilo, 6ste depende del hal6geno que se trate: Cl < Br < I. Se ha de indicar que habitualmente las reacciones con cloruros o bromuros de arilo desactivados, es decir, que poseen sustituyentes que ceden densidad electr3nica, requieren del uso de un aditivo. El aditivo m1s ampliamente utilizado es el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y tiene, entre otras, la funci3n de estabilizar las especies activas de Pd(0) que se generan en el medio de reacci3n. Tambi3n se ha estudiado el uso de otros electr6filos para la reacci3n de Hiyama, como son arenosulfonatos de arilo, como los tosilatos (Ar-OSO₂-C₆H₄-4-Me),¹⁰⁶ y alquilsulfonatos de arilo, como los mesilatos (Ar-OSO₂CH₃).¹⁰⁷ Este tipo de electr6filos, los cuales pueden ser f1cilmente generados por reacci3n de los correspondientes fenoles con cloruros de alquilo o arilsulfonilo, son m1s estables y resultan menos reactivos que sus correspondientes triflatos (Ar-OSO₂CF₃), probablemente debido a su menor reactividad en la adici3n oxidante a complejos de paladio(0).¹⁰⁸

¹⁰³ (a) Nakao, Y.; Oda, T.; Sahoo, A. K.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 587, 570-573; (b) Sahoo, A. K.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 632-633.

¹⁰⁴ Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1703-1714.

¹⁰⁵ Seganish, W. M.; DeShong, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4379-4381.

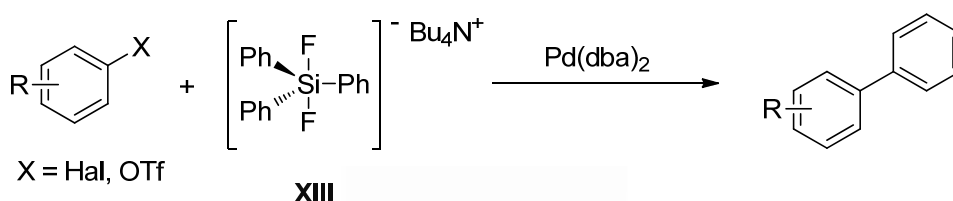
¹⁰⁶ Zhang, Z.; Tan, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 173-175.

¹⁰⁷ Ackermann, L.; Kapdi, A. R.; Fenner, S.; Kornhaaß, C.; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2965-2971.

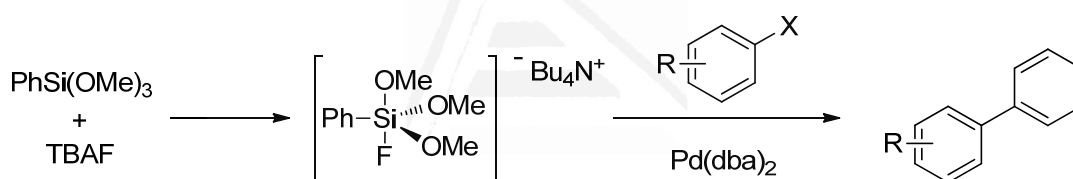
¹⁰⁸ Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9393-9400.

2.3. Activadores de los reactivos de silicio

Con respecto a la síntesis de biarilos no simétricos mediante la reacción de Hiyama,¹⁰⁹ se ha de indicar que en 1999 se descubrió que el trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT, **XIII**) podía utilizarse para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado con yoduros de arilo y triflatos de arilo en presencia de bis(dibencilidena) de paladio(0) como catalizador (Esquema XLIII).¹¹⁰ Esta metodología presentaba varias limitaciones, como el hecho de que solo pudiera ser aplicable a triflatos y yoduros de arilo y no a otros haluros de arilo. Además, estos triflatos de arilo se encuentran limitados a aquellos que presenten sustituyentes que retiren carga electrónica en su estructura.



Esquema XLIII



Esquema XLIV

La aplicabilidad de la reacción de Hiyama fue mejorada posteriormente con el uso de siloxanos arílicos en presencia de iones fluoruro como agentes de activación.^{102g} En concreto, los estudios se iniciaron utilizando feniltrimetoxisilano como agente de arilación activado por fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). De este modo, el correspondiente intermedio pentacoordinado de silicio se forma *in situ*, pudiendo éste funcionar de forma análoga a la sal pentacoordinada TBAT en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio (Esquema XLIV).^{102a,102b,111} Esta metodología resulta eficaz para yoduros de arilo. Sin embargo, usando bromuros de arilo, los productos de acoplamiento se obtienen con bajos rendimientos, excepto en el caso de que éstos presenten grupos desactivantes en su estructura.

^{102a}Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684-1688.

^{102b}Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137-2140.

^{102g}Seganish, W. M.; Handy, C. J.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8948-8955.

¹⁰⁹(a) Hsu, M.-H.; Hsu, C.-M.; Wang, J.-C.; Sun, C.-H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4268-4274; (b) Lee, H. W.; Lam, F. L.; So, C. M.; Lau, C. P.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7436-7439.

¹¹⁰Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3266-3270.

¹¹¹Shibata, K.; Miyazawa, K.; Goto, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1309-1310.

El acoplamiento efectivo de siloxanos con bromuros de arilo pudo llevarse a cabo gracias al cambio del catalizador de paladio [Pd(dba)₂] por acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂] e incluyendo ligandos fosfano, como trifenilfosfano (PPh₃) o tri-*o*-tolilfosfano, en presencia de TBAF.^{102b} Esta metodología tolera tanto grupos que retiran carga como grupos donores de carga para el acoplamiento de bromuros de arilo, pudiendo además ser reducida la carga de catalizador. Esta combinación de catalizador/ligando se mostró eficaz para el acoplamiento de bromuros de heteroarilo, como derivados de piridina y tiofeno, y también se consiguió acoplar cloruros de arilo aunque con bajos rendimientos. Se ha demostrado que esta combinación catalizador/ligando (Pd/fosfano) es un método eficaz para la generación *in situ* de Pd(0), la especie catalíticamente activa del proceso.¹¹²

El desarrollo de un método alternativo para activar los siloxanos, eliminando la necesidad de usar los corrosivos aniones fluoruro a través de la sustitución de éstos por aniones hidroxilo o hidruro supuso un notable avance en la reacción de Hiyama.¹¹³ Afortunadamente, los ligandos aniónicos también pueden dar lugar a intermedios de silicio pentacoordinados.¹¹⁴ De hecho, en los últimos años se han descrito reacciones de acoplamiento tipo Hiyama promovidas por distintas bases, como son NaOH, KOH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, MeSiOK, KOBu^t, en lugar de por iones fluoruro.^{98,99a,106,115}

2.4. Catalizadores de paladio en la reacción de Hiyama

El paladio es el metal de transición más utilizado para catalizar la reacción de acoplamiento tipo Hiyama, aunque también es posible encontrar en la bibliografía trabajos que emplean níquel¹¹⁶ o cobre.¹¹⁷ De entre los catalizadores de paladio empleados en la reacción Hiyama, se ha de destacar los paladaciclos, así como el desarrollo de nuevos ligandos de paladio, los cuales serán tratados a continuación.

⁹⁸Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58-61.

^{99a}Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 793-795.

^{102b}Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2137-2140.

¹⁰⁶Zhang, Z.; Tan, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 173-175.

¹¹²Hegedus, L. S. En *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M. Ed.; Wiley: New York, 2002; pp. 1123-1217.

¹¹³(a) Murata, M.; Shimazaki, R.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2001**, 2231-2233; (b) Wolf, C.; Lerebours, R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1147-1150.

¹¹⁴*Chemistry of Hypervalent Compounds*; Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. Eds.; Wiley-VCH: New York, 1998.

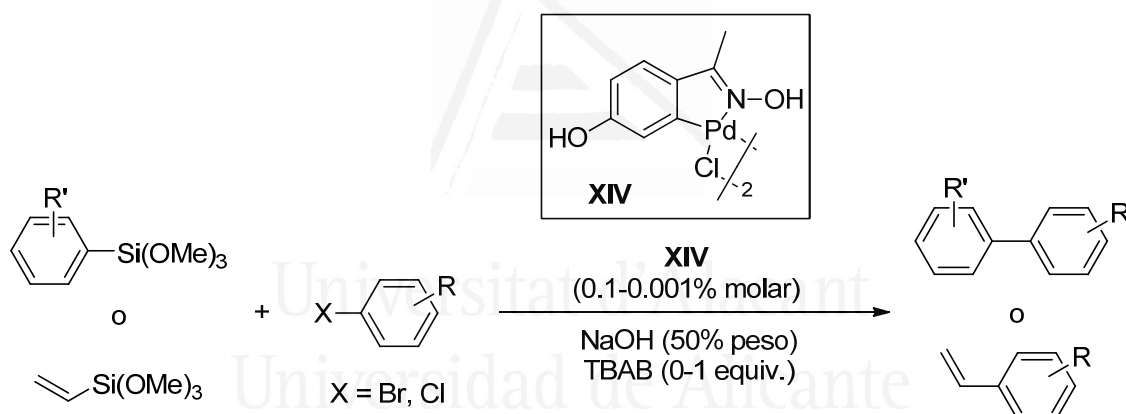
¹¹⁵(a) Wolf, C.; Lerebours, R. *Synthesis* **2005**, 2287-2292; (b) Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8500-8509; (c) Ranu, B. C.; Dey, R.; Chattopadhyay, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3430-3432; (d) Sreedhar, B.; Kumar, A. S.; Yada, D. *Synlett* **2011**, 1081-1084.

¹¹⁶(a) Doming, D.; Benito-Garagari, D.; Meiter, K. *Organometallics* **2005**, 24, 3957-3965; (b) Vedjs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020-3027.

¹¹⁷(a) Shirbin, S. J.; Boughton, B. A.; Zammit, S. C.; Zanatta, S. D.; Marcuccio, S. M.; Hutton, C. A.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 2971-2974; (b) Gurung, S. K.; Thapa, S.; Vangola, A. S.; Giri, R. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5378-5381.

2.4.1. Paladaciclosen la reacción de Hiyama

Un interesante avance que ha permitido reducir notablemente la cantidad de catalizador (0.001-1% molar) en los acoplamientos tipo Hiyama ha sido el empleo de paladaciclos.¹¹⁸ Este tipo de catalizadores de Pd son conocidos desde la década de los sesenta¹¹⁹ y han sido extensamente investigados como intermedios de reacción¹²⁰ y como catalizadores eficaces en reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-heteroátomo con sistemas no activados. En concreto, el paladaciclo **XIV** representado en la Figura XLV, ha sido descrito recientemente por Nájera y Alacid¹²¹ como catalizador para el acoplamiento de trialcoxi(aril)silanos y trialcoxi(vinil)silanos con bromuros y cloruros de arilo, en ausencia de iones fluoruro, utilizando como base una disolución concentrada de NaOH (50%) y TBAB (bromuro de tetrabutilamonio) como aditivo o cocatalizador. Este paladaciclo dimérico y neutro (Esquema XLV), derivado de la oxima de la 4-hidroxiacetofenona, ha mostrado una elevada actividad catalítica tanto en condiciones de calentamiento convencional como bajo irradiación de microondas, pudiendo llevar a cabo la reacción en medio acuoso o incluso en ausencia de disolvente.



Esquema XLV

La actividad catalítica de este tipo de paladaciclos se fundamenta en que actúan como fuente de Pd(0) muy activo, mediante la generación lenta de nanopartículas de paladio que constituyen la verdadera especie catalítica de la reacción. De hecho, también puede encontrarse en la bibliografía el uso de nanopartículas de Pd como catalizador de reacciones de acoplamiento tipo Hiyama.^{115c,122} Estas nanopartículas

^{115c}Ranu, B. C.; Dey, R.; Chattopadhyay, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3430-3432.

¹¹⁸(a) Balantana, A.; Godard, C.; Claver, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937-4947; (b) *Palladacycles*; Dupont, J.; Pfeffer, M. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

¹¹⁹Cope, A. C.; Friederich, E. *C.J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909-913.

¹²⁰(a) Gerald, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *6*, 877-877; (b) Lu, G.; Portscheller, J. L.; Malinakova, H. C. *Organometallics* **2005**, *24*, 945-961.

¹²¹(a) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2085-2091; (b) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 945-952; (c) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315-2322; (d) Alonso, D. A.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2891-2902.

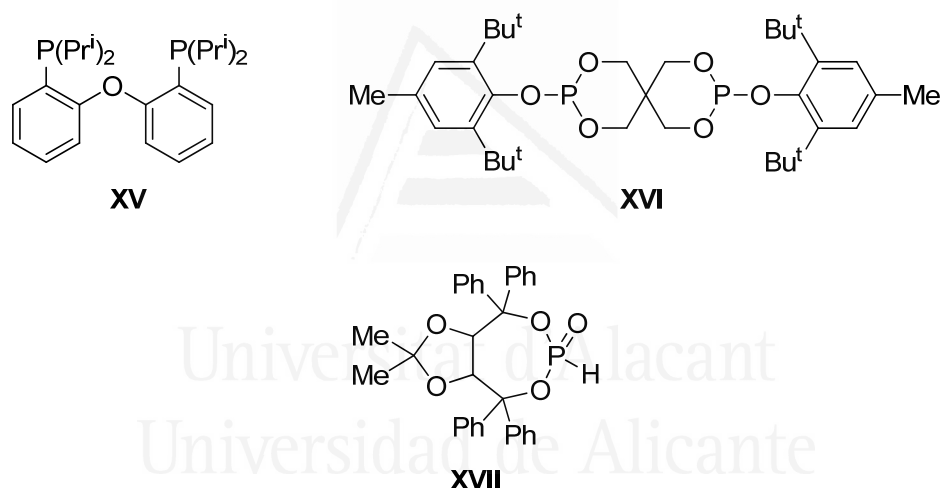
¹²²(a) Srimani, D.; Sawoo, S.; Sarkar, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3639-3642; (b) Srimani, A.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4296-4299.

pueden ser generadas *in situ* por reducción a partir de Na_2PdCl_4 y dodecilsulfato de sodio^{122b} o pueden ser obtenidas mediante el uso de Na_2PdCl_4 y un complejo de carbeno de Fischer como reductor, usando polietilenglicol(PEG) como agente estabilizador de nanopartículas, evitando así su aglomeración superficial y su consecuente pérdida de actividad.^{122a}

2.4.2. Ligandos del paladio en la reacción de Hiyama

De entre los avances que se han ido sucediendo en la reacción de Hiyama, el uso de ligandos del Pd ha sido una de las más importantes y, ya que es el tema del presente capítulo, será tratado con más detalle en este apartado.

Con el objetivo de incrementar tanto la reactividad como la estabilidad del catalizador de paladio en las reacciones de acoplamiento tipo Hiyama, durante los últimos años se ha desarrollado el uso de diferentes ligandos para la preparación de derivados de biarilo.¹²³



FiguraV

El primer tipo de ligandos de Pd que se describió para catalizar el acoplamiento tipo Hiyama fueron los ligandos organofosforados o fosfanos, en concreto el trifenilfosfano en presencia de TBAF es el primer ejemplo que se puede encontrar en la bibliografía.^{102b} Más recientemente, se ha descubierto que el ligando de bifosfano *i*-Pr-DPEphos **XV** (Figura V) es capaz de coordinarse al Pd para catalizar el acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo con siloxisilanos en presencia de fluoruros, obteniendo los correspondientes productos de acoplamiento con altos rendimientos.¹²⁴ En cuanto a los ligandos fosfito, como **XVI** (Figura V), actualmente se conoce que también pueden ser usados en presencia de TBAF para el acoplamiento tipo

^{102b}Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137-2140.

^{122a}Srimani, D.; Sawoo, S.; Sarkar, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3639-3642.

^{122b}Srimani, A.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4296-4299.

¹²³Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845-1866.

¹²⁴Murata, M.; Yoshida, S.; Nirei, S.-i.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2006**, 118-124.

Hiyama de bromuros y cloruros de arilo tanto deficientes como ricos en electrones.¹²⁵ De forma similar, el uso de un H-fosfonato, como **XVII** (Figura V), hace posible el acoplamiento de cloruros de arilo obteniendo los correspondientes productos de acoplamiento con rendimientos moderados.¹²⁶ El principal problema que presentan los fosfanos es su estabilidad en el medio de reacción ya que pueden ser oxidados perdiendo de este modo su actividad.

Basándose en su similitud con los fosfanos, surgió el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos, NHC (del inglés *N-Heterocyclic Carbenes*) como ligandos, los cuales constituyen una importante clase de carbenos que ha cobrado una gran relevancia en los últimos años. Este tipo de carbenos (NHC) presenta una gran estabilidad debida tanto a factores electrónicos como estéricos.¹²⁷ A diferencia de otros tipos de carbenos deficientes en electrones, el efecto electrón-donor de los átomos de nitrógeno adyacentes al carbono carbénico hacen de los NHC compuestos ricos en electrones capaces de actuar como nucleófilos. De este modo, los NHC favorecen el proceso de adición oxidante de electrófilos no activados al Pd(0), así como la eliminación reductora en el proceso catalítico. Gracias a esta habilidad para transferir densidad electrónica al centro metálico, los NHC han dado lugar a una nueva familia de catalizadores similares a los generados por ligandos de fósforo.¹²⁸ Para las reacciones de acoplamiento tipo Hiyama, pueden utilizarse complejos *N*-heterocíclicos de Pd(0) los cuales pueden sufrir directamente la adición oxidante formando así parte del ciclo catalítico de forma inmediata o complejos NHC-Pd(II) los cuales han de ser previamente reducidos a Pd(0). Pese a este hecho, existen muchos menos ejemplos de complejos NHC-Pd(0) que de NHC-Pd(II), siendo su fórmula general (NHC)₂Pd.¹²⁹ En la mayoría de los casos son necesarios dos equivalentes de ligando por cada equivalente de Pd, generando así complejos de tipo (NHC)₂PdX₂ (Esquema XLVI). En el caso de que la relación NHC/Pd sea equimolecular se forma un complejo dinuclear de Pd(II) en el que ambos átomos metálicos se encuentran unidos por puentes halógeno y cada uno posee un NHC [(NHC)PdX]₂ (Esquema XLVI).¹³⁰

¹²⁵Ju, J.; Nam, H.; Jung, H. M.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8673-8678.

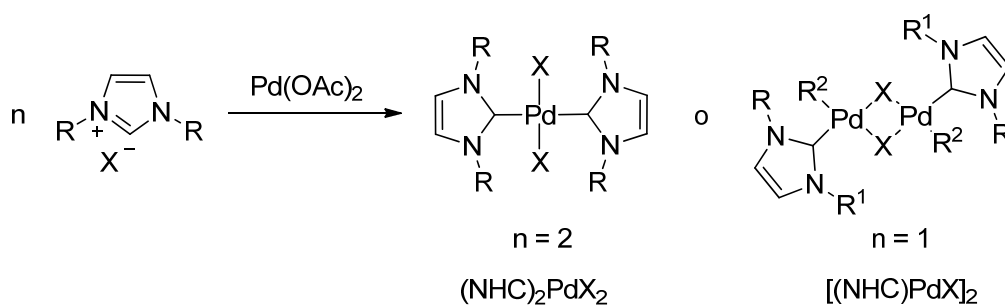
¹²⁶Ackermann, L.; Gschrei, A.; Althamer, A.; Riederer, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1419-1421.

¹²⁷(a) Kühn, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 592-607; (b) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940-6952; (c) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8798-8801.

¹²⁸Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.

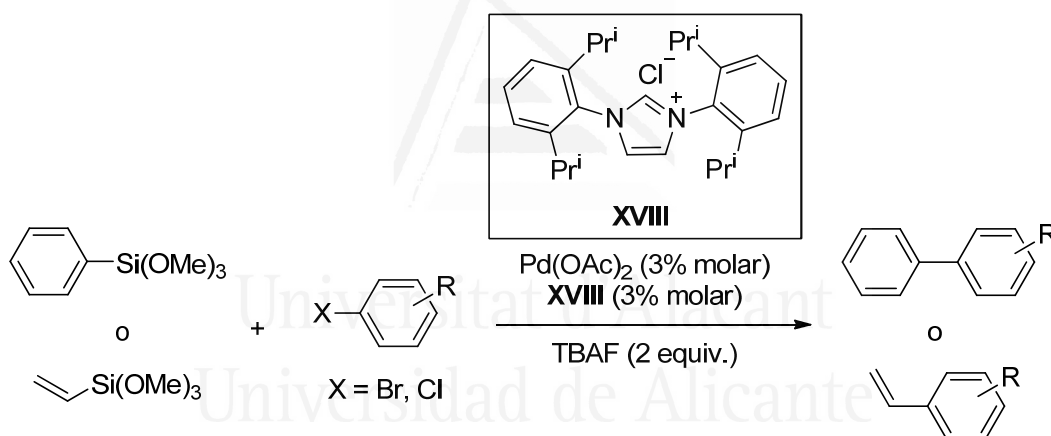
¹²⁹(a) Arnold, P. L.; Cloke, F. G. N.; Geldbach, T.; Hitchcock, P. B. *Organometallics* **1999**, *18*, 3228-3233; (b) McGinness, D. S.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 1596-1605; (c) Caddick, S.; Cloke, F. G. N.; Clentssmich, C. K. B.; Hitchcock, P. B.; Mckerrecher, D.; Tittcomb, L. R.; Williams, M. R. V. *Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 635-639; (d) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3033-3034; (e) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Spannerberg, A.; Beller, M. *Chemical Eur. J.* **2002**, *8*, 3901-3906; (f) Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 3640-3646.

¹³⁰(a) Schwarz, J.; Böhm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A.; Hieringer, W.; Raudaschl-Sieber, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773-1780; (b) Muehlhofer, M.; Strassner, T.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 121-126; (c) Burling, S.; Mahon, M. F.; Reade, S. P.; Whittlesey, M. K. *Organometallics* **2006**, *25*, 3761-3767.



Esquema XLVI

En la bibliografía es posible encontrar trabajos que empleancarbenos *N*-heterocíclicos como ligandos del paladio para acoplamiento tipo Hiyama, tanto en presencia de aniones fluoruro^{102c} como hidroxilo.¹³¹ El primer ejemplo fue descrito por el grupo de Nolan y se basaba en la combinación de Pd(OAc)₂ con el precursor de NHC **XVIII**. Este sistema catalítico, empleado en un 3% molar, se mostró estable y eficaz para el acoplamiento de trimetoxisilanos de fenilo y de vinilo con cloruros y bromuros de arilo en presencia de TBAF como fuente de ión fluoruro (Esquema XLVII).^{102c}



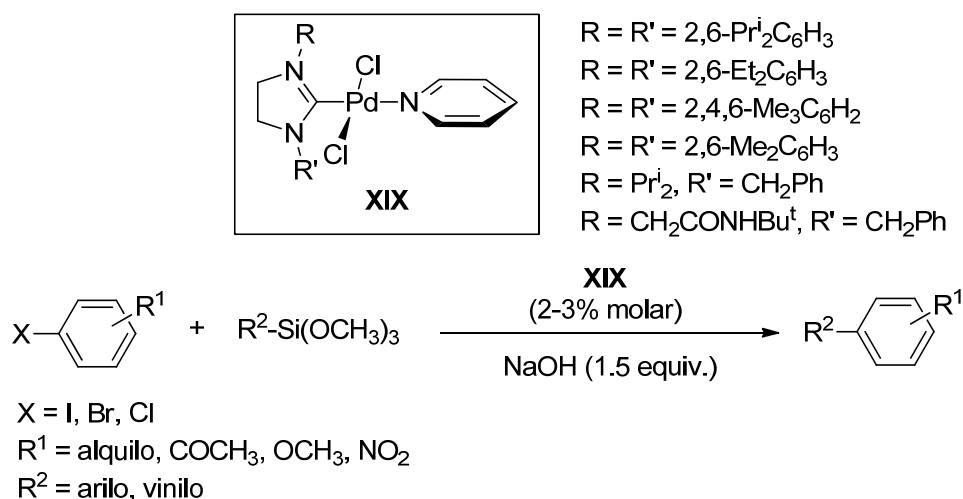
Esquema XLVII

En cuanto al uso de NHC como ligandos del Pd en acoplamiento tipo Hiyama libre de fluoruros, se ha descrito el uso de una serie de precatalizadores derivados de imidazolina y piridina, conocidos como PEPPSI (del inglés *Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilisation and Initiation*). Estos complejos estables al aire y fácilmente reducibles a complejos de Pd(0) son generados mediante el calentamiento de sales de imidazolinio y dicloruro de paladio en presencia de un derivado de piridina y de un exceso de base.¹³² Este tipo de complejos PEPPSI **XIX**, empleados en una cantidad del 2-3% molar, mostraron una gran actividad en reacciones de acoplamiento de diferentes haluros de arilo con vinil- y fenil(trimetoxi)silanos (Esquema XLVIII).^{131a}

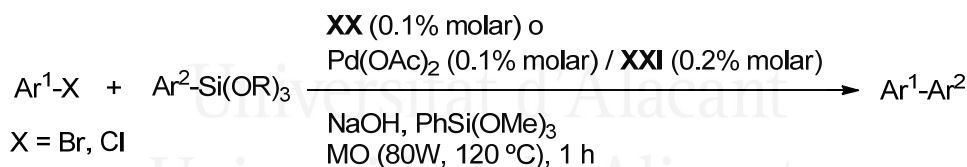
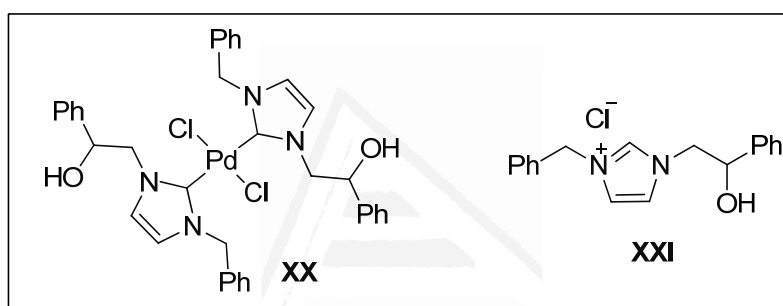
^{102c}Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053-2055.

¹³¹(a) Dash, C.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1608-1618; (b) Zhang, X.; Xia, Q.; Chen, W. *Dalton Transactions* **2009**, 7045-7054.

¹³²Organ, M. G.; Chass, G. A.; Fang, D.-C.; Hpkinson, A. C.; Valente, C. *Synthesis* **2008**, 2776-2797.



Esquema XLVIII



Esquema XLIX

Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito el uso de un complejo del tipo (NHC)₂PdX₂ (**XX**, Esquema XLIX) para el acoplamiento tanto de bromuros como de cloruros de arilo con aril(trialcoxi)silanos, permitiendo la síntesis de biarilos y heterobiarilos. La reacción libre de fluoruros tiene lugar en presencia de una disolución de NaOH al 50%, bajo radiación de microondas y utilizando bajas cantidades de catalizador (0.1% molar). El catalizador **XX** puede ser añadido a la reacción directamente o ser preparado *in situ* a partir de Pd(OAc)₂ y la correspondiente sal de imidazolio **XXI** (Esquema XLIX).¹³³

Otro tipo de catalizadores de Pd capaces de llevar a cabo la reacción de Hiyama son aquellos que poseen ligandos tipo Pincer. Estos ligandos fueron sintetizados por primera vez en 1976 por Moulton y Shaw¹³⁴ y presentan una estabilidad térmica

¹³³(a) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7174-7181; (b) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1479-1484.

¹³⁴Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 1020-1024.

extraordinaria, debido a sus altos puntos de fusión.¹³⁵ Los ligandos tipo Pincer se enlazan al centro metálico de forma tridentada por medio de, al menos, dos átomos donores, adquiriendo así la disposición típica de pinza (Figura VI). Recientemente ha sido descrito el uso del complejo tipo Pincer **XXII** (Esquema L) como catalizador del acoplamiento de bromuros de arilo con fenil(trimetoxi)silano en medio acuoso en presencia tanto de iones hidroxilo como fluoruros, obteniendo los correspondientes productos de acoplamiento con rendimientos moderados (13-82%). Sin embargo, hasta la fecha, se trata del único ejemplo de acoplamiento tipo Hiyama catalizado por un complejo de Pd con un ligando tridentado.¹³⁶

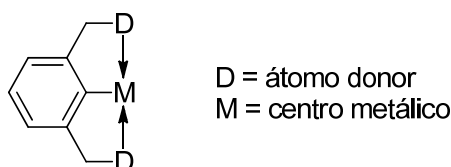
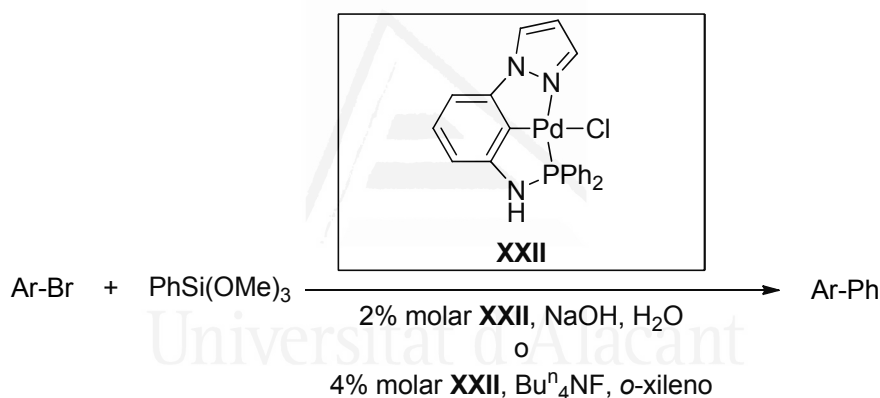


Figura VI



Esquema L

Durante los últimos años otros ligandos estables tanto al aire como a la humedad han sido también investigados para, coordinados al Pd, llevar a cabo la reacción de acoplamiento tipo Hiyama. Un ejemplo de ellos son los ligandos de tioureas cíclicas **XXIII** (Figura VII) que junto a Pd(OAc)₂ en una relación 2:1 ligando/Pd (3% molar en paladio) y en presencia de TBAF son capaces de catalizar el acoplamiento de haluros de arilo (X = I, Br, Cl). Además, estas tioureas cíclicas presentan la ventaja de poder ser fácilmente recuperadas por columna cromatográfica, siendo pues un ligando reciclable.¹³⁷ La sal derivada de bipyridina **XXIV** (Figura VII) se ha descrito como un ligando capaz de transportar el Pd(II) del complejo Pd(NH₃)₂Cl₂ a la fase acuosa. Este sistema catalítico, Pd(NH₃)₂Cl₂/sal de bipyridina, se ha mostrado eficaz para la reacción de acoplamiento de bromuros de arilo con arilsiloxanos en agua y en presencia de iones hidroxilo, usado en la cantidad de 0.001% molar en paladio y pudiendo el catalizador ser

¹³⁵Morales-Morales, D. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **2004**, *48*, 338-346.

¹³⁶Inés, B.; SanMartin, R.; Churruca, F.; Domínguez, E.; Urriaga, M. K.; Arriortua, M. I. *Organometallics* **2008**, *27*, 2833-2839.

¹³⁷Wu, Z.-S.; Yang, M.; Li, H.-L.; Qi, Y.-X. *Synthesis* **2008**, 1415-1419.

reciclado.¹³⁸ Ligandos tipo hidrazona **XXV** (Figura VII) pudieron también ser usados con éxito para el acoplamiento de bromuros de arilo con trialcoxi(aril)silanos en presencia de fluoruros utilizando una relación 3:2 ligando/Pd (4% molar en paladio).¹³⁹

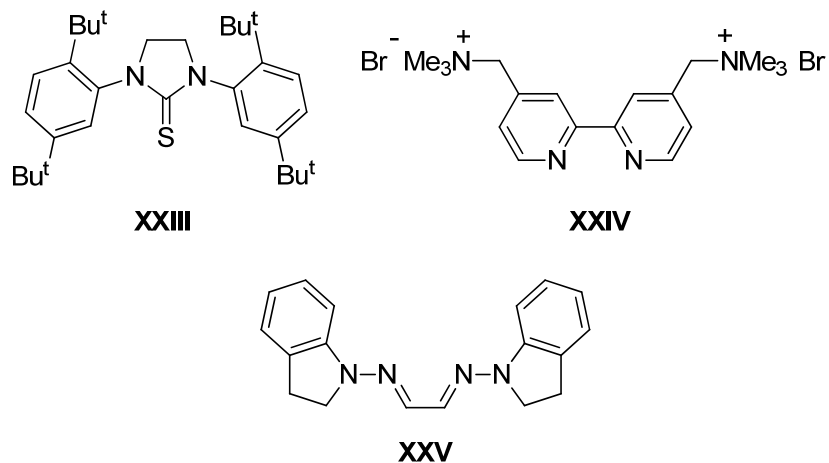


Figura VII

2.5. Aplicaciones sintéticas

El acoplamiento cruzado de reactivos orgánicos de silicio catalizado por metales de transición ha resurgido recientemente debido a los importantes avances que se han producido durante los últimos años y que han hecho de ésta una alternativa viable a las técnicas más habituales para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono que involucren el uso de otros compuestos organometálicos. Entre los avances más significativos que se han sucedido durante las últimas tres décadas cabría destacar la ampliación del número de sustratos, la tolerancia a grupos funcionales, la optimización a condiciones suaves de reacción y la posibilidad de aplicación en un gran número de procesos secuenciales. Debido a que esta serie de mejoras han sido logradas hace relativamente poco tiempo, actualmente no existe un número muy elevado de aplicaciones de esta metodología en la síntesis de productos naturales. Sin embargo, es posible encontrar en la bibliografía algún ejemplo que ilustre la utilidad sintética del acoplamiento Hiyama en este contexto.

El acoplamiento de un siloxano di-*ortho*-sustituido estéricamente impedido fue conseguido con éxito para la síntesis de un éster de *N*-acetil colchinol-*O*-metil con actividad antimicótica y anticancerígena, la colchicina (Figura VIII) mediante el uso de Pd(OAc)₂, PPh₃ y TBAF como aditivo.¹⁴⁰ La síntesis de derivados de Picropodofilina (Figura VIII), un tipo de análogos sintéticos del producto natural Podofilotoxina que surgieron en respuesta de la alta toxicidad que dicho producto natural mostraba en el tratamiento del cáncer. En uno de los primeros pasos de la síntesis total de estos

¹³⁸Chen, S.-N.; Wu, W.-Y.; Tsai, F.-Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8164-8168.

¹³⁹Mino, T.; Shirae, Y.; Saito, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9499-9502.

¹⁴⁰Seganish, W. M.; Handy, C. J.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8948-8955.

compuestos, se realizó el acoplamiento de un vinilsilano con un yoduro de alquilo en presencia de TBAF.¹⁴¹

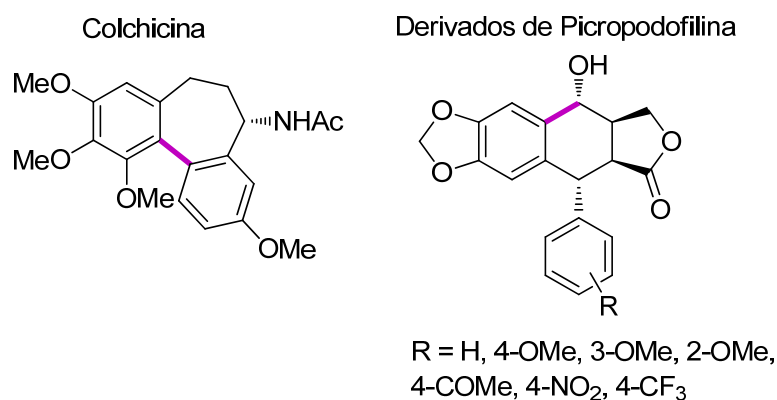


Figura VIII¹⁴²

En los últimos años, Denmark ha publicado dos síntesis totales en las que se hace uso del acoplamiento de silanoles. En la síntesis de (+)-Papulacandina D (Figura IX), producto natural perteneciente a una familia de glicolípidos con propiedades antifúngicas, se describe el acoplamiento activado por una base de un elaborado dimetil(vinil)silanol protegido con silicio, demostrando así las beneficiosas ventajas del desarrollo del acoplamiento de compuestos organosilados libre de fluoruros.¹⁴³ Denmark también ha descrito el uso del acoplamiento en presencia de iones fluoruro de un vinilsilanol con un yoduro de (Z)-alqueno para la síntesis del ácido Isodómico H (Figura IX), perteneciente a la familia de aminoácidos kainoides los cuales presentan propiedades neuroexcitadoras.

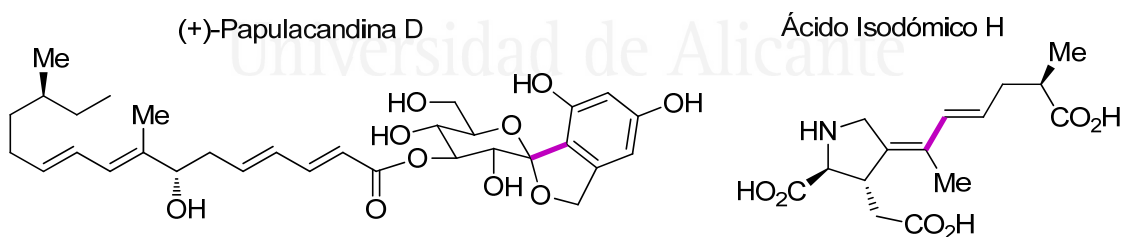


Figura IX¹⁴²

3. Reacciones orgánicas asistidas por microondas

Desde que en 1986 los grupos de Gedye y Giguere publicaran por primera vez el uso de la radiación de microondas para “acelerar” reacciones orgánicas,¹⁴⁴ el número de

¹⁴¹Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Kammerer, C.; Poli, G.; Girnita, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5795-5805.

¹⁴² Los enlaces formados mediante reacción de acoplamiento Hiyama están destacados en color.

¹⁴³Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774-2776.

¹⁴⁴(a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282; (b) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 4945-4948.

trabajos que involucra el uso de microondas ha ido aumentando hasta convertirse, hoy en día, en una técnica habitual en síntesis orgánica. La principal ventaja del uso de la radiación de microondas frente al calentamiento convencional, (basado en la conducción, convección e irradiación de calor), es la reducción de los tiempos de reacción, que puede pasar de días a horas y de minutos a segundos. Este efecto ha sido y sigue siendo actualmente tema de debate para la comunidad científica.¹⁴⁵ Lo que sí que se encuentra aceptado es el hecho de que la energía de los fotones de las microondas es demasiado baja como para directamente provocar la ruptura de enlaces moleculares, no pudiendo pues ser usada para iniciar reacciones químicas, al contrario que otro tipo de radiación electromagnética como son la radiación ultravioleta y la visible.

Las microondas abarcan la radiación electromagnética situada entre la radiación infrarroja y las radiofrecuencias, cuya longitud de onda oscila entre 1 mm y 1 m, o lo que es lo mismo, cuyo rango de frecuencias se encuentra comprendido entre 300 GHz y 300 MHz. Como toda radiación electromagnética, está constituida por un campo eléctrico y un campo magnético que se propagan perpendicularmente. Al irradiar una muestra con microondas, los dipolos de las moléculas presentes en el medio (que tienden a alinearse con el campo), sufren un continuo cambio de orientación, ya que el campo eléctrico al que se encuentran sometidas oscila rápidamente, provocando movimientos de fricción que se traducen en una disipación de la energía en forma de calor. De manera análoga, los iones en disolución sufren constantes cambios de dirección de migración al ser sometidos a la acción de un campo electromagnético. Los sistemas de microondas comerciales tienen una frecuencia de 2.45 GHz (con el fin de evitar interferencias con las frecuencias de telecomunicaciones), lo que equivale a una longitud de onda de 12.24 cm. Esto supone que el campo eléctrico oscile 4.9×10^9 veces por segundo, explicando así la rapidez de este tipo de calentamiento. Este fenómeno es conocido como calentamiento dieléctrico y depende de la habilidad que presente el material específico sometido a la radiación (disolventes y/o reactivos) de absorber la energía de las microondas y convertirla en calor.

Los efectos de la radiación de microondas debidos al calentamiento dieléctrico se conocen como efectos térmicos, también conocido como “calentamiento molecular”. Generalmente, la mayoría de los autores tienden a englobar los efectos de la radiación de microondas en dos grandes grupos: los efectos térmicos y los efectos “no-térmicos”. En cuanto a los denominados efectos “no-térmicos” o específicos, se ha de indicar que, desafortunadamente, la definición de éstos es algo imprecisa. De hecho, no existe ninguna definición que se encuentre globalmente aceptada,¹⁴⁶ aunque se podría decir que se refieren básicamente a aquellos efectos que causan la aceleración de la reacción pero que no pueden ser conseguidos o reproducidos mediante calentamiento

¹⁴⁵Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.

¹⁴⁶ Para definiciones y ejemplos de efectos de microondas térmicos y específicos o no-térmicos en química orgánica, ver: (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284; (b) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. En *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012; pp. 9-39.

convencional a la misma temperatura. Al contrario que los indiscutibles efectos térmicos, los llamados efectos específicos o “no-térmicos” son más difíciles de racionalizar, y su existencia o no existencia es objeto de debate constante en este campo de la ciencia.

Se ha demostrado, por ejemplo, que el aumento de la velocidad de las reacciones químicas asistidas por microondas puede también ser explicado en términos de la ley de Arrhenius [$k = A \cdot e^{(-E_a/RT)}$] y resultan como consecuencia de modificaciones del valor del factor pre-exponencial (A) o la energía de activación (E_a).¹⁴⁷ Puesto que el factor pre-exponencial (A) representa la frecuencia de los impactos de las moléculas en el seno de la reacción, se podría afirmar que dicho coeficiente se verá incrementado debido a la orientación de las moléculas polares como consecuencia de la presencia del campo eléctrico. Un efecto similar se ha observado para reacciones con mecanismos que implican especies polares, donde la polaridad se incrementa yendo desde el estado fundamental al estado de transición (estabilizado de forma más efectiva por las microondas), lo que resulta en un aumento de la reactividad a través de la disminución de la energía de activación (en contraposición a la necesaria para el mismo proceso calentado de forma convencional).^{147,148} Por otra parte, el factor entrópico ($-T\Delta S$) se ve aumentado en valor absoluto en las reacciones producidas bajo microondas debido al reordenamiento de las moléculas como consecuencia de la mencionada orientación de los dipolos. Esto genera que la energía libre de Gibbs (ΔG) de la reacción sea menor, estando pues el proceso más favorecido termodinámicamente ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$). Cuando la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente polar (tanto prótico como aprótico) la interacción principal de las microondas ocurre con las moléculas de dicho disolvente (las cuales se encuentran en un número mucho más elevado), siendo posteriormente transmitida de dichas moléculas de disolvente a las moléculas de los reactivos. En este caso, es de esperar que los efectos específicos de microondas sobre los reactivos puedan quedar enmascarados por efecto de absorción del campo de los disolventes, pudiendo entonces las velocidades de reacción ser similares a las obtenidas con calentamiento convencional.

Estos efectos específicos causados por la singularidad del calentamiento por microondas incluyen, por ejemplo: la formación de “radiadores moleculares” mediante acoplamiento directo de la energía de microondas a reactivos específicos en una disolución homogénea (puntos calientes microscópicos),¹⁴⁹ el calentamiento selectivo de por ejemplo catalizadores o reactivos heterogéneos altamente absorbentes de

¹⁴⁷ (a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron***2001**, *57*, 9199-9223; (b) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.***2005**, *34*, 164-178; (c) Perreux, L.; Loupy, A. En *Microwaves in Organic Synthesis*; Loupy, A. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim; pp. 134-218; (d) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. En *Microwaves in Organic Synthesis*; Loupy, A. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006; pp. 219-277; (e) Perreux, L.; Loupy, A.; Petit, A. En *Microwaves in Organic Synthesis*; De La Hoz, A.; Loupy, A. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013; pp. 127-208.

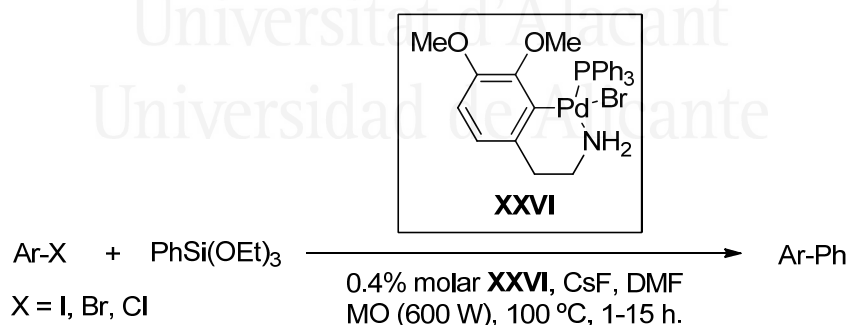
¹⁴⁸(a) Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.***2002**, *114*, 1943-1946; (b) Strauss, C. R. *Ang. Chem.***2002**, *41*, 3589-3590.

¹⁴⁹Hajek, M. *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

radiación microondas en un medio menos polar,^{150,151} la eliminación de los efectos de pared causados por los gradientes de temperatura invertidos¹⁵² y el efecto de supercalentamiento de los disolventes a presión atmosférica.¹⁵³

Se ha de señalar que los factores englobados en esta categoría de efectos específicos siguen siendo resultado, al fin y al cabo, de efectos cinéticos o térmicos (ya que dependen de la temperatura a la cual tenga lugar la reacción) por lo que cabría esperar que éstos pudieran ser también reproducidos con el calentamiento convencional. El principal problema para que esto pudiera realmente llevarse a la práctica reside en la dificultad de determinar experimentalmente la temperatura real en cada punto y en cada momento en una reacción irradiada con microondas. Otros autores consideran estos llamados efectos específicos o “no-térmicos” esencialmente como el resultado de la interacción directa del campo magnético con las moléculas específicas (intermedios de reacción o incluso estados de transición) que se encuentren en el medio de reacción, los cuales no tienen necesariamente que estar ligados a un cambio macroscópico en la temperatura de reacción. Lo que actualmente se puede afirmar es que los efectos de las microondas siguen siendo objeto de un importante debate y tema de controversia para la comunidad científica, por lo que es evidente que serán necesarios intensos esfuerzos de investigación para verdaderamente entender este fenómeno.

Hoy en día, el uso de la radiación de microondas en reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-heteroátomo catalizadas por metales de transición, al igual que en otras muchas reacciones orgánicas, está tan extendido que se ha convertido en una herramienta casi habitual para el desarrollo de dichas reacciones.



Esquema LI

¹⁵⁰(a) Bogdal, D.; Lukasiewick, M.; Pielichowski, J.; Miciak, A.; Bednarz, S. *Tetrahedron***2003**, *59*, 649-653; (b) Lukasiewick, M.; Bogdal, D.; Pielichowski, J. *Adv. Synth. Catal.***2003**, *345*, 1269-1272.

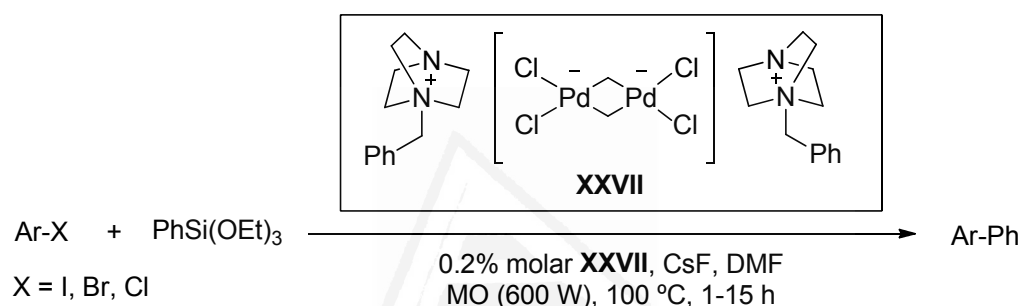
¹⁵¹(a) Will, H.; Scholz, P.; Ondruschka, B. *Chem. Ing. Tech.***2002**, *74*, 1057-1067; (b) Zhang, X.; Lee, C. S.-M.; Mingos, D. M. P.; Hayward, D. O. *Catal. Lett.***2003**, *88*, 129-139; (c) Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P. *Catal. Lett.***2003**, *88*, 33-38.

¹⁵² La eliminación de los efectos de las paredes en el calentamiento por microondas (en comparación con el calentamiento convencional) se ha sugerido en varios trabajos para racionalizar el resultado de reacciones asistidas por microondas; por ejemplo: (a) Strauss, C. R.; Ttrainor, R. W. *Aust. J. Chem.***1995**, *48*, 1665-1692; (b) Olofsson, S.; Kim, S. Y.; Larhed, D. P.; Curran, D. P. **1999**, *64*, 4539-4541; (c) Efskind, J.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.***2003**, *44*, 2837-2839.

¹⁵³(a) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.***1992**, 374-677; (b) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuy-Peaudecerf. *Tetrahedron***1995**, *51*, 4033-4042; (c) Chemat, F.; Esveld, E. *Chem. Eng. Technol.***2001**, *24*, 735-744.

En el caso concreto de la reacción de acoplamiento tipo Hiyama, además del trabajo de nuestro grupo de investigación comentado anteriormente,¹³³ es posible encontrar en la bibliografía algunos trabajos en los que se emplea irradiación con microondas. Un ejemplo de ello es el trabajo publicado por el grupo de Hajipour sobre el uso de un complejo monomérico de paladio(II) **XXVI** (Esquema LI) para el acoplamiento de haluros de arilo con trietoxi(fenil)silano. La reacción tiene lugar en presencia de iones fluoruro, bajo radiación de microondas.¹⁵⁴

Este mismo grupo de investigación ha descrito recientemente el uso de una sal de paladio(II) **XXVII** como catalizador de la reacción de acoplamiento de haluros de alquilo con trietoxi(fenil)silano. El empleo de este complejo iónico (Esquema LII), en presencia de iones fluoruro y bajo radiación de microondas, resultó eficaz para la síntesis de diferentes derivados de biarilo.¹⁵⁵



Esquema LII

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

¹³³(a) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7174-7181; (b) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1479-1484.

¹⁵⁴Hajipour, A. R.; Rafiee, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4661-4664.

¹⁵⁵Hajipour, A. R.; Rafiee, F.; Najafi, N. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 217-220.

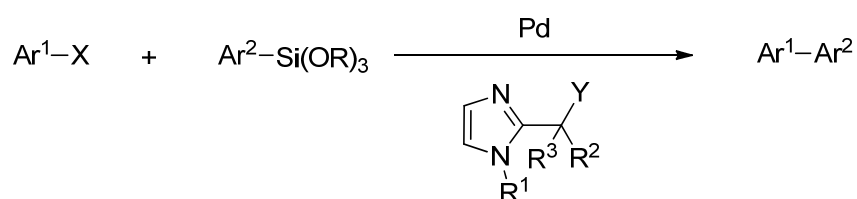


OBJETIVOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

OBJETIVOS

Al disponer de una metodología eficaz para la síntesis de imidazoles 2-sustituídos a través de la adición nucleofílica de los derivados de 2-litioimidazol (generados mediante el uso de la metodología de litiación mediada por isopreno), a diferentes electrófilos, se consideró de interés estudiar el uso de estos compuestos como ligandos de Pd en reacciones de acoplamiento tipo Hiyama entre haluros de arilo y trialcoxi(aril)silanos para la síntesis de derivados de biarilo.



Y = OH, NAr

R¹ = H, alquilo

R² = H, arilo, alquilo

R³ = alquilo, arilo

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



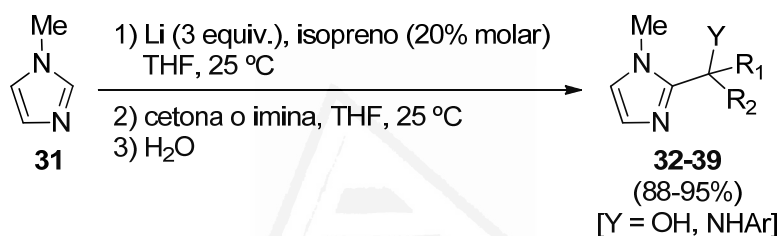
DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

Universitat d'Alicante
Universidad de Alicante

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Preparación de imidazoles 2-sustituidos

Los imidazoles derivados de imidazol 2-funcionalizados fueron preparados cómodamente a través del empleo de la metodología de litiación basada en la combinación de litio/isopreno, la cual ha sido ampliamente estudiada por nuestro grupo de investigación y ha sido también objeto de estudio del capítulo II de la presente memoria.¹⁵⁶ De esta forma, el comercialmente asequible 1-metilimidazol **31** fue tratado con un exceso de litio en polvo e isopreno (20% molar) en tetrahidrofurano (THF), produciendo el correspondiente 1-metil-2-litioimidazol, el cual después de reaccionar con distintos electrófilos y tras hidrólisis, dio lugar a los correspondientes 2-hidroxi-alkil y 2-aminoalkil-1-metilimidazol derivados **32-39** (Esquema 11 y Figura 8).⁷⁰



Esquema 11

Del mismo modo, partiendo del 1-(dietoximetil)imidazol (**40**) preparado según la metodología descrita en la bibliografía¹⁵⁷ y empleando un exceso de litio en polvo en presencia de 1 equivalente de isopreno se pudo generar el intermedio 2-litiado correspondiente. Tras la adición nucleófila de este derivado de 2-litioimidazol generado a diferentes electrófilos (cetonas o iminas) y tras tratamiento ácido de la mezcla de reacción, se obtuvieron los esperados derivados de imidazol 1*H*-2-sustituidos **41-44** (Esquema 12).⁷² La preparación de estos 1*H*-imidazoles 2-sustituidos no es posible mediante reacción de litiación-S_E directa a partir de imidazol debido a la mayor reactividad de la posición 1 en el anillo de imidazol, ni tampoco a partir de otros imidazoles con otros grupos protectores en la posición 1,^{72,158} pero sí es posible a partir

⁷⁰ Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.

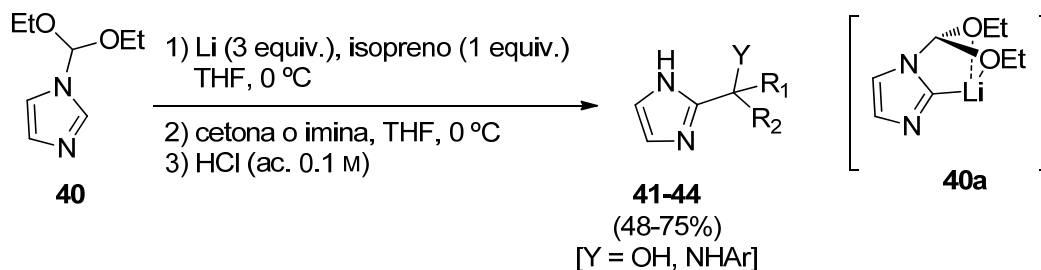
⁷² Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 947-952.

¹⁵⁶ Para más información sobre la metodología de litiación basada en el uso combinado de litio metal e isopreno como base, consultar el capítulo II.

¹⁵⁷ (a) Curtius, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038-4040; (b) Katritzky, A. R.; Slawinski, J. J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 1139-1145; (c) Otha, S.; Matsukawa, M.; Oashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78-81.

¹⁵⁸ El tratamiento del 1-(dietoximetil)imidazol con la mezcla litio/isopreno no produce la escisión del grupo *N*-protector, sino que genera el correspondiente derivado de 2-litio-imidazol, a diferencia de otros grupos *N*-protectores: tritilo, alilo, bencilo, vinilo, *N,N*-dimetilsulfamilo, *p*-toluensulfonilo, *t*-butoxicarbonilo, acetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo que dan lugar al 1*H*-imidazol por desprotección.

del 1-(dietoximetil)imidazol **40** posiblemente debido a la formación del intermedio quelado **40a**, por tratamiento con litio e isopreno, el cual posteriormente reacciona con el correspondiente electrófilo (Esquema 12).



Esquema 12

Esta sencilla estrategia sintética permitió obtener una variedad de 12 derivados de imidazol **32-39** y **41-44** (Figura 8), que presentan distintos grupos funcionales (aminas y alcoholes) potencialmente coordinantes al paladio, por lo que son susceptibles de ser empleados como ligandos para este metal de transición.

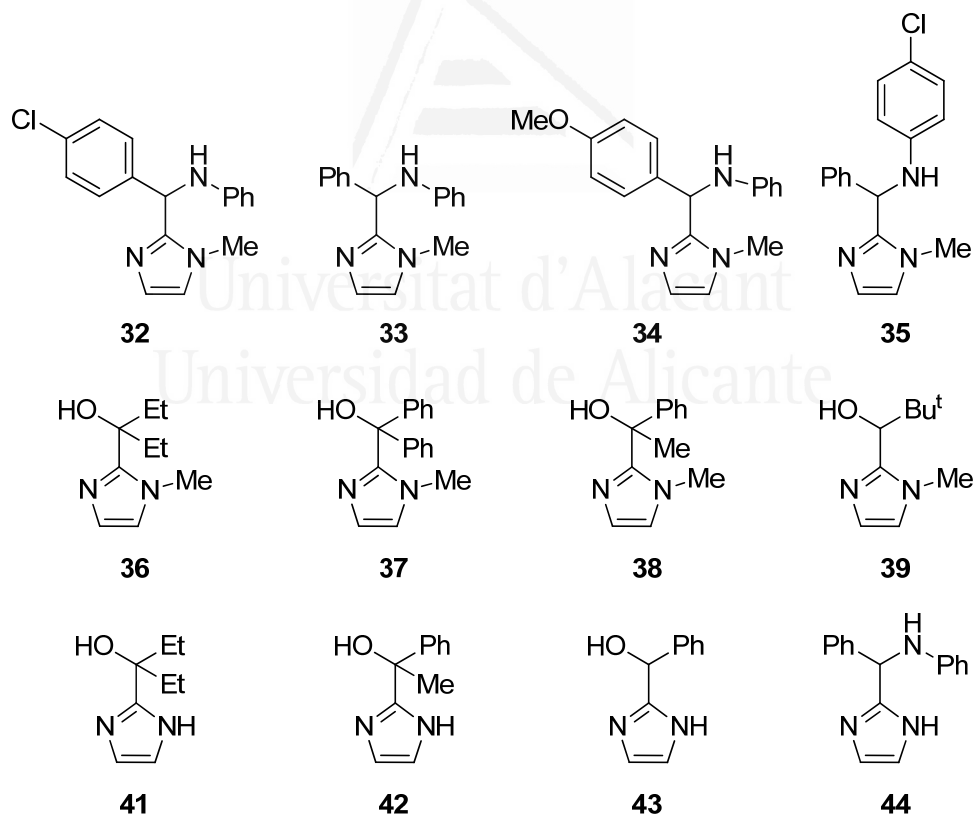
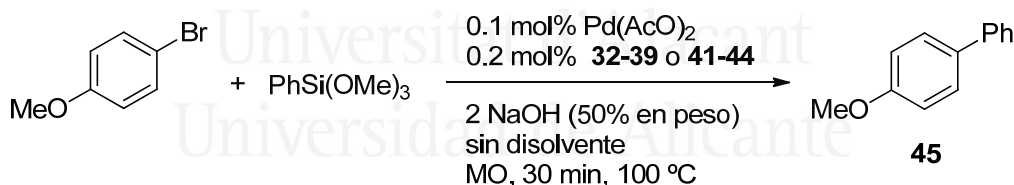


Figura 8

2. Evaluación de los ligandos

Una vez se dispuso de la colección de 12 derivados de imidazol (Figura 8) se procedió a su evaluación como ligandos del paladio en la reacción de acoplamiento tipo Hiyama. Para ello, se eligió como reacción modelo el acoplamiento entre el bromuro desactivado 4-bromoanisol y el fenil(trimetoxi)silano, en relación equimolecular, para dar el 4-metoxibifenilo **45**. Basándonos en los recientes trabajos de nuestro grupo de investigación sobre el acoplamiento de haluros de arilo con aril(trialcoxi)silanos usando carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos del paladio,¹³³ se decidió realizar el estudio bajo radiación de microondas y sin disolvente. Las reacciones se llevaron a cabo mediante el uso de Pd(OAc)₂ (0.1% molar), con una carga del ligando correspondiente del 0.2% molar y 2 equivalentes de NaOH (disolución al 50% en peso) como fuente de aniones hidroxilo,¹⁵⁹ siendo la reacción llevada a cabo a 100 °C mediante irradiación de microondas (80 W de potencia inicial) durante 30 minutos (Esquema 13). Los rendimientos fueron calculados mediante cromatografía de gases (CLG), empleando tridecano como patrón interno. Los resultados se encuentran representados en la Figura 9, en la que se puede observar que el rendimiento del producto de acoplamiento **45** depende del ligando empleado. Resulta evidente que el sustituyente en el nitrógeno del imidazol es crucial para la actividad del catalizador de paladio formado *in situ*, es decir, que para que el derivado de imidazol pueda actuar como ligando del paladio, éste ha de estar *N*-sustituido.



Esquema 13

En general, al comparar ambas series del 1-metilimidazol (derivados amino- e hidroxifuncionalizados), los derivados amino-funcionalizados **32-35** exhiben mayor actividad que los correspondientes derivados hidroxifuncionalizados **36-39**, aunque el uso de ligando **36** proporcionó niveles de actividad similares (produciendo el 4-metoxibifenilo **45** con un rendimiento del 62%) a aquellos conseguidos con los ligandos **32**,

¹³³(a) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7174-7181; (b) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1479-1484.

¹⁵⁹ En las reacciones de Hiyama en ausencia de iones fluoruro la base juega un papel fundamental en la activación del enlace C-Si gracias a la coordinación del ión hidroxilo al silicio, dando lugar así a intermedios de silicio pentacoordinados mucho más reactivos que sus análogos tetracoordinados, los cuales hacen posible el paso de transmetalación necesario en el ciclo catalítico del proceso, (ver antecedentes del capítulo III).

34 y **35** (62-68%). Consecuentemente, para los siguientes estudios, se decidió continuar con los ligandos **32** y **36** con el fin de evaluar la influencia de ambos grupos funcionales (amino e hidroxí) en la estructura del ligando.

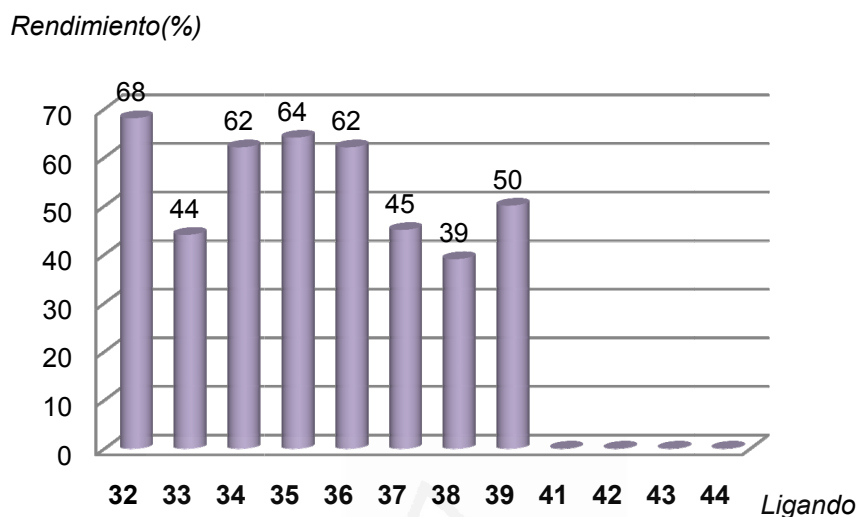


Figura 9

Adicionalmente, se debe mencionar que el uso de ambos ligandos resulta útil para la reacción catalizada, ya que supone un aumento de rendimiento en comparación con la reacción llevada a cabo empleando únicamente acetato de paladio(II) como catalizador, en la cual se obtiene el producto de acoplamiento **45** con un rendimiento de tan solo el 42%.¹⁶⁰

3. Optimización de las condiciones de reacción

Con el fin de buscar las condiciones óptimas de reacción, se decidió hacer uso de un estudio estadístico basado en un método de “Diseño de Experimentos” (DoE del inglés *Design of Experiments*).¹⁶¹ Esta metodología se usó con el objetivo de ensayar una variedad de parámetros o variables y obtener la máxima información sobre cuáles de ellos serían los factores críticos y cuál sería la mejor combinación de ellos. Una de

¹⁶⁰ El hecho de que el rendimiento del producto **45** obtenido sin ligando sea del 42% y que dicho rendimiento llegue a ser nulo en presencia de derivados de 1*H*-imidazol **41-44** puede explicarse por la posible coordinación de dichos ligandos al Pd de forma que impida que alguno de los pasos del ciclo catalítico tenga lugar.

¹⁶¹ Para una introducción sobre el diseño estadístico de experimentos (DoE), ver: Box, G. E. P.; Hunter, W. G.; Hunter, J. S. *An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*; Wiley: New York, 1978.

las principales ventajas que presenta esta estrategia de experimentación es la posibilidad de encontrar interacciones entre las variables.¹⁶²

El acoplamiento entre 4-bromoanisol y fenil(trimetoxi)silano, en una relación molar 1:1, a 100 °C haciendo uso de radiación de microondas durante 30 minutos, fue elegida como reacción modelo para el estudio. El diseño de experimentos se realizó para 5 variables considerando, para cada una de ellas, 2 o 3 niveles: (a) disolvente (agua, etanol o sin disolvente), (b) cantidad de paladio (0.1 o 0.5% molar), (c) ligando (**32** o **36**), (d) relación Pd/ligando (1:1, 1:2 o 1:5) y (e) el uso o no de TBAB (bromuro de tetrabutilamonio) como aditivo (0 o 20% molar), tal y como se encuentra expuesto en la Tabla 9.

Tabla 9. Parámetros y niveles del DoE

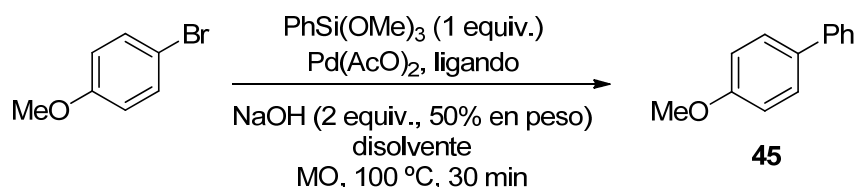
<u>Disolvente</u>	<u>Paladio (% molar)</u>	<u>Ligando</u>	<u>Relación Pd/Ligando</u>	<u>TBAB (% molar)</u>
Agua	0.1	32	1:1	0
Etanol	0.5	36	1:2	20
Ninguno			1:5	

La primera serie de experimentos se seleccionó de acuerdo con las matrices diseñadas por Taguchi; en concreto se decidió adaptar la matriz L18 de Taguchi a nuestro DoE de 5 parámetros con 2 o 3 niveles (Tabla 10). En base a los resultados de esta serie de 18 experimentos, se decidió realizar otra nueva serie de ensayos con el fin de obtener más información sobre este sistema catalítico (Tabla 11). Esta nueva serie sigue contemplando todas las variables y niveles establecidos al comienzo del estudio, a excepción del uso de agua como disolvente. Esto es debido a que los resultados de la primera serie de experimentos muestran que el agua no es un disolvente apropiado para llevar a cabo esta reacción, ya que el rendimiento en ningún caso llega a superar el 21% (Tabla 10, entradas: 6-8 y 13) independientemente de las demás variables. Los rendimientos obtenidos en los 18 experimentos expuestos en la Tabla 10 (calculados mediante análisis de CLG utilizando tridecano como patrón interno) fueron analizados

¹⁶² Para algunos ejemplos de aplicación de DoE en síntesis orgánica, ver: (a) Chen, J. J.; Nugent, T. C.; Lu, C. V.; Kondapally, S.; Giannousis, P.; Wang, Y.; Wilmot, J. T. *Org. Process Res. Devel.* **2003**, *7*, 313-317; (b) Aggarwal, V. K.; Staubitz, A. C.; Owen, M. *Org. Process Res. Devel.* **2006**, *10*, 64-69; (c) Veum, L.; Pereira, S. R. M.; van der Waal, J. C.; Hanefeld, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1664-1671; (d) Kuethe, J. T.; Tellers, D. M.; Weissman, S. A.; Yasuda, N. *Org. Process Res. Devel.* **2009**, *13*, 471-477; (e) Mendiola, J.; García-Cerrada, S.; de Frutos, Ó.; de la Puente, M. L.; Gu, R. L.; Khau, V. V. *Org. Process Res. Devel.* **2009**, *13*, 292-296; (f) Massari, L.; Panelli, L.; Hughes, M.; Stazi, F.; Maton, W.; Westerduin, P.; Scaravelli, F.; Bacchi, S. *Org. Process Res. Devel.* **2010**, *14*, 1364-1372; (g) Mateos, C.; Mendiola, J.; Carpintero, M.; Mínguez, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4924-4927; (h) Mathiessen, B.; Jensen, A. T. I.; Zhuravlev, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7796-7805; (i) Nishimura, K.; Kinugawa, M. *Org. Process Res. Devel.* **2012**, *16*, 225-231; (j) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3151-3156; (k) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 6154-6161.

en función de cada una de las variables¹⁶³ y los resultados se hayan recogidos en los siguientes diagramas de cajas (Figuras 10 y 11).

Tabla 10. Optimización de la reacción de acoplamiento tipo Hiyama bajo irradiación con microondas; primera serie de experimentos.^[a]

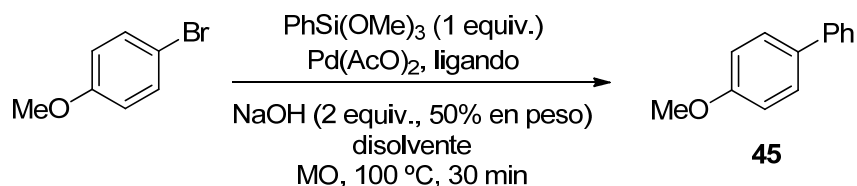


Entrada	Disolvente	Pd(OAc) ₂ [% molar]	Proporción Pd/ligando	TBAB [% molar]	Ligando	Rto [%] ^{[b],[c]}
1	ninguno	0.1	1:2	0	36	62
2	ninguno	0.1	1:1	0	36	54
3	ninguno	0.1	1:2	0	32	68
4	ninguno	0.1	1:5	0	36	23
5	ninguno	0.5	1:2	0	36	52
6	H ₂ O	0.1	1:2	0	36	15
7	H ₂ O	0.1	1:2	0	32	14
8	H ₂ O	0.1	1:5	0	36	11
9	EtOH	0.1	1:2	0	36	48
10	EtOH	0.1	1:2	0	32	11
11	ninguno	0.1	1:2	20	36	70
12	ninguno	0.1	1:1	20	36	59
13	H ₂ O	0.1	1:2	20	36	21
14	EtOH	0.1	1:2	20	36	22
15	EtOH	0.5	1:1	0	36	30
16	ninguno	0.1	1:1	20	32	78
17	ninguno	0.5	1:1	20	36	50
18	ninguno	0.1	1:5	0	32	78

[a] Condiciones de reacción: 4-bromoanisol (0.5 mmol), fenil(trimetoxi)silano (0.5 mmol), NaOH (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 o 0.5% molar), ligando (0.1 o 0.25% molar), TBAB (0 o 20% molar), disolvente (1 ml), 100 °C (potencia inicial 80 W), 30 min. [b] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando tridecano como patrón interno. [c] Cada experimento ha sido repetido al menos 3 veces

¹⁶³ Los datos fueron analizados empleando el programa informático *IBM SPSS Statistics Version 21*.

Tabla 11. Optimización de la reacción de acoplamiento tipo Hiyama bajo irradiación con microondas; segunda serie de experimentos.^[a]



Entrada	Disolvente	Pd(OAc) ₂ [% molar]	Proporción Pd/ligando	TBAB [% molar]	Ligando	Rto [%] ^{[b],[c]}
1	ninguno	0.1	1:1	0	32	60
2	ninguno	0.5	1:2	0	32	60
3	ninguno	0.5	1:1	0	36	62
4	ninguno	0.5	1:5	0	36	16
5	EtOH	0.1	1:1	0	36	24
6	EtOH	0.1	1:5	0	36	27
7	ninguno	0.5	1:2	0	32	73
8	ninguno	0.1	1:2	20	32	89
9	ninguno	0.5	1:2	20	32	79
10	ninguno	0.1	1:5	20	32	74

[a] Condiciones de reacción: 4-bromoanisol (0.5 mmol), fenil(trimetoxi)silano (0.5 mmol), NaOH (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 o 0.5% molar), ligando (0.1 o 0.25% molar), TBAB (0-20% molar), disolvente (1 ml), 100 °C (potencia inicial 80 W), 30 min. [b] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando tridecano como patrón interno. [c] Cada experimento ha sido repetido al menos 3 veces

Analizando estos resultados se observa fácilmente que se obtuvieron mayores rendimientos cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de disolvente que cuando se empleó agua o etanol como disolvente (Figura 10). Del mismo modo, mediante el uso del derivado de imidazol amino-funcionalizado **32** como ligando, fue posible obtener mayores rendimientos que cuando se usó el derivado de imidazol hidroxifuncionalizado **36** (Figura 10). No obstante, la carga de Pd no resultó ser un factor crucial para el rendimiento de la reacción, por lo que se decidió elegir el nivel más bajo de 0.1% molar de paladio (Figura 10). La presencia de TBAB (20% molar) como aditivo en la mezcla de reacción parecía incrementar la estabilidad del sistema catalítico, pudiendo obtener mediante su uso un aumento del rendimiento de la reacción (Figura 11). Sin embargo, los resultados referentes a la proporción Pd/ligando no fueron muy esclarecedores y parecían estar afectados por la presencia o ausencia del aditivo. Esta posible interacción entre estos dos parámetros (aditivo y proporción Pd/ligando) decidió ser estudiada con mayor profundidad.

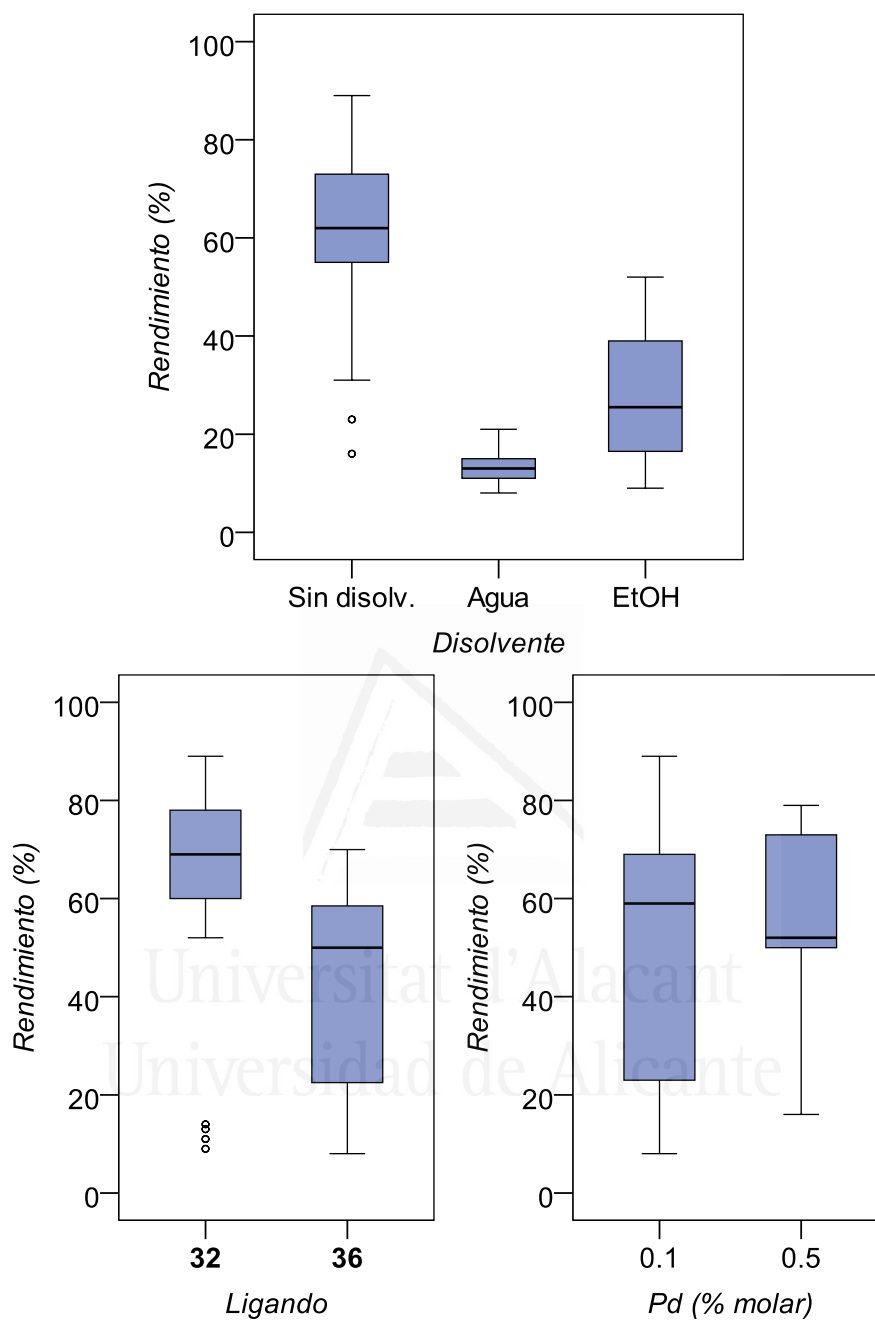


Figura 10

Por consiguiente, se realizó una nueva serie de experimentos, siguiendo un diseño factorial 3^2 considerando 3 niveles para ambos parámetros, 0%, 20% y 50% molar para el aditivo TBAB y 1:1, 1:2 y 1:5 para la proporción Pd/ligando. Estos 9 experimentos se llevaron a cabo en ausencia de disolvente, con una carga de Pd del 0.1% molar, utilizando el ligando **32**, bajo irradiación de microondas, a 100 °C y durante 30 minutos (Tabla 12). Los rendimientos calculados mediante cromatografía de gases utilizando tridecano como patrón interno se encuentran expuestos en la Tabla 12

(entradas 1-3 y 7-12) y en la Figura 12. Tal y como se había postulado, se observó una interacción entre ambas variables (cantidad de TBAB y proporción Pd/ligando, Figura 12).

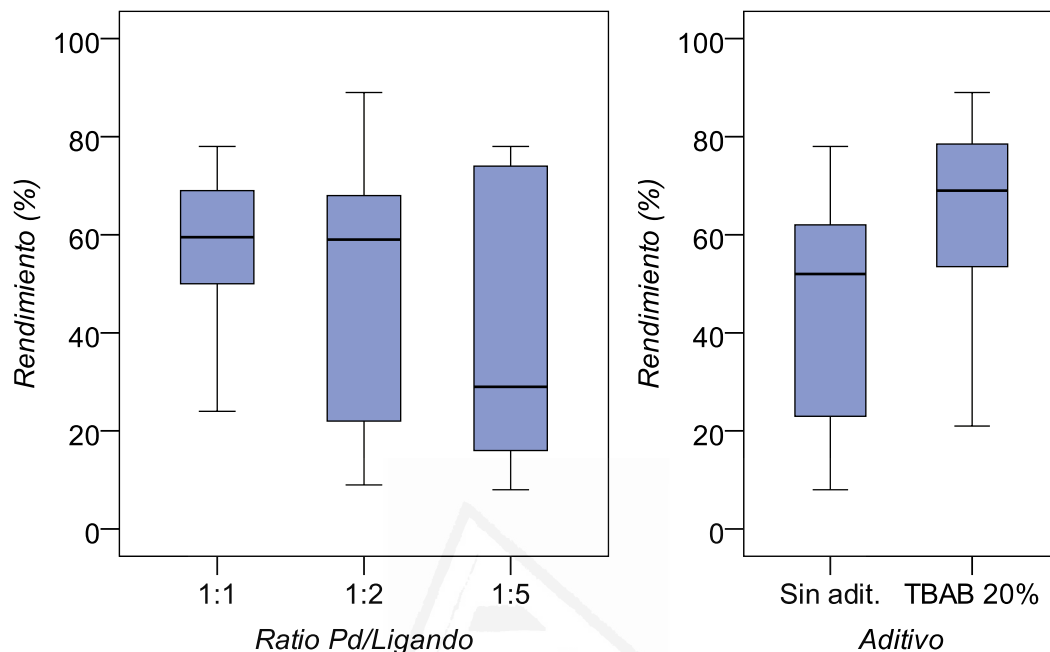


Figura 11

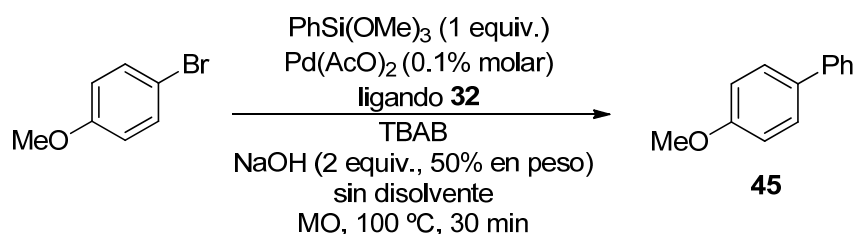
Curiosamente, al usar un 50% molar de aditivo, es necesaria una mayor cantidad del ligando **32** para obtener un mayor rendimiento. Sin embargo, en ausencia de aditivo, ocurre lo contrario: una menor cantidad del ligando **32** da lugar a un mayor rendimiento. En el caso de usar un 20% molar de TBAB, el comportamiento observado no es lineal, observándose un máximo cuando la proporción Pd/ligando es 1:2. Realmente, al comparar los niveles de 0 y 20% molar de TBAB, se pudo observar que al usar mayores cantidades de ligando (proporciones 1:2 y 1:5) no existe interacción entre ambas variables, aunque esta interacción sí que es observable para menores cantidades de ligando. En cambio, para los niveles de 20% y 50% molar de aditivo, la interacción entre estas variables aparece para altas cantidades de ligando (Figura 12).¹⁶⁴

El estudio de esta interacción se completó añadiendo 2 niveles más de TBAB: 10% y 100% molar. Estas cantidades de aditivo se probaron junto con los tres niveles de la proporción Pd/ligando (1:1, 1:2 y 1:5), manteniendo el resto de variables ya “optimizadas”, dando lugar a un total de 6 experimentos más (Tabla 12, entradas 4-6 y 13-15). Éstos, junto a los 9 experimentos anteriores, revelaron un interesante comportamiento el cual puede ser observado en el siguiente mapa de contorno (Figura

¹⁶⁴ En la Figura 12, si las líneas son paralelas no existe interacción entre las variables, pero si no lo son hay interacción entre ellas.

13), en el que se encuentra representado el rendimiento como función de los parámetros de TBAB y de proporción Pd/ligando.

Tabla 12. Optimización de la reacción de acoplamiento tipo Hiyama empleando el sistema catalítico Pd(OAc)₂/ligando **32**.^[a]



Entrada	TBAB (% molar)	Proporción Pd/ligando 32	Rto [%] ^[b]
1	0	1:1	53
2	0	1:2	45
3	0	1:5	37
4	10	1:1	87
5	10	1:2	71
6	10	1:5	77
7	20	1:1	72
8	20	1:2	89
9	20	1:5	74
10	50	1:1	70
11	50	1:2	68
12	50	1:5	77
13	100	1:1	60
14	100	1:2	66
15	100	1:5	71

[a] Condiciones de reacción: 4-bromoanisol (0.5 mmol), fenil(trimetoxi)silano (0.5 mmol), NaOH (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1% molar), ligando **32**, TBAB, 100 °C (potencia inicial 80 W), 30 min. [b] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando tridecano como patrón interno.

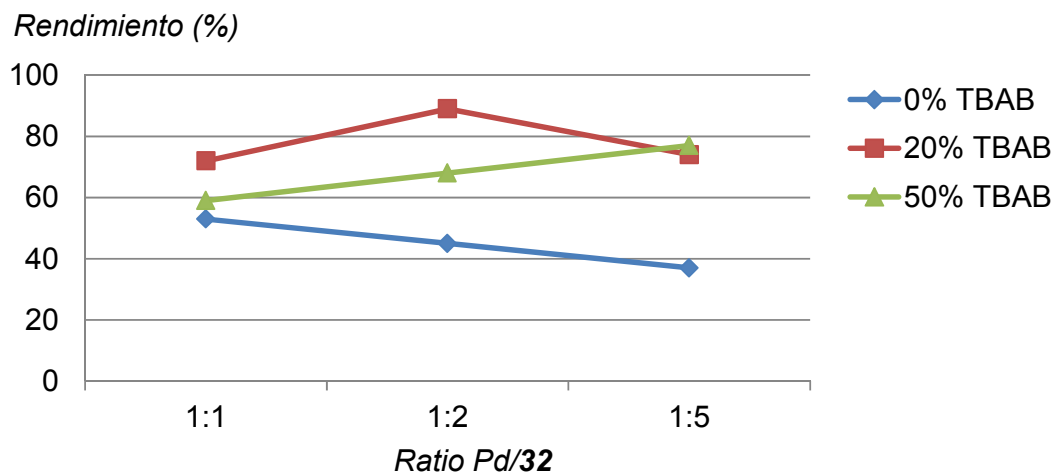


Figura 12

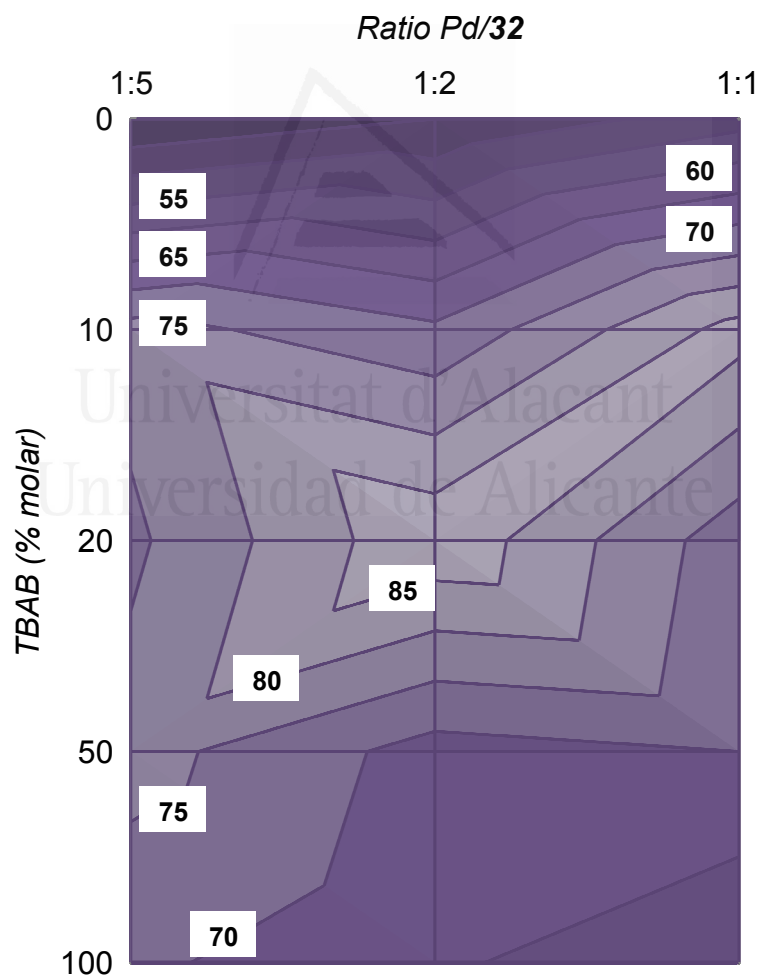
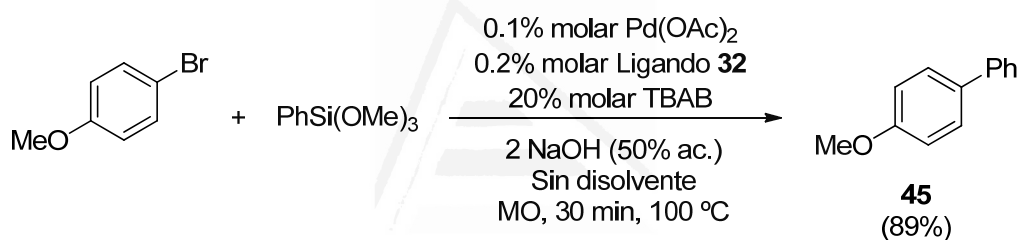


Figura 13

A la vista de los resultados, resultó evidente que las mejores condiciones fueron identificadas en torno al 20% molar de TBAB con una proporción 1:2 de Pd/ligando. Bajo estas condiciones, el producto de acoplamiento **45** pudo ser obtenido con rendimientos superiores al 85%, pudiendo realizar pequeñas modificaciones de las condiciones de reacción alrededor de este punto sin que ello suponga una disminución del rendimiento de la reacción, lo que hace de éste un sistema catalítico robusto. Por otra parte, descubrimos que para mayores cantidades de TBAB (especialmente para cantidades superiores al 50% molar), el parámetro de la proporción Pd/ligando no resultó determinante en el resultado de la reacción, obteniéndose un rendimiento comprendido entre el 70% y el 75% independientemente de la proporción Pd/ligando utilizada. Consecuentemente, se demostró que la correcta elección de ambos parámetros considerados en este estudio (20% molar de TBAB y proporción Pd/ligando 1:2) es de gran importancia. Además, se ha de señalar la fehaciente robustez que existe en torno a las condiciones de reacción óptimas que hacen que este sistema catalítico resulte destacable.



Esquema 14

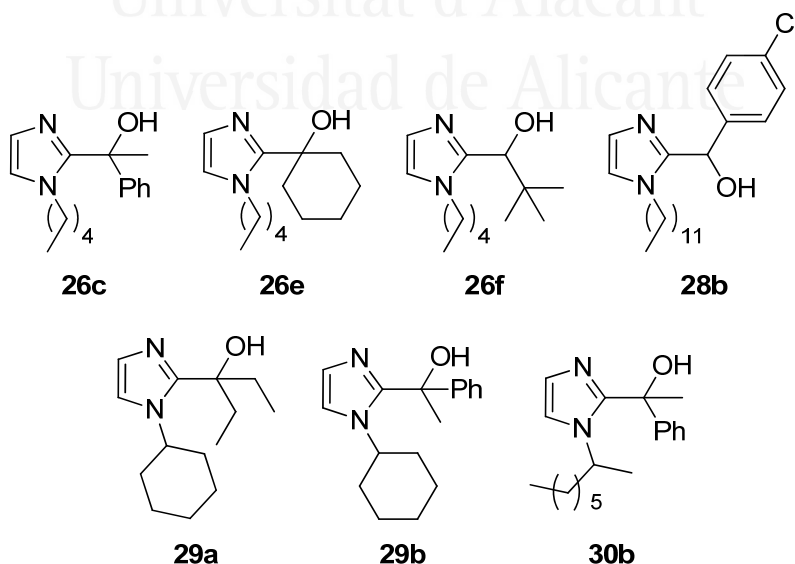


Figura 14

Terminado este estudio, se pudo concluir que las mejores condiciones para la reacción de acoplamiento entre 4-bromoanisol y fenil(trimetoxi)silano (1 equivalente) son: 0.1% molar de Pd(OAc)₂, 0.2% molar del ligando **32**, 20% molar de TBAB, 2 equivalentes de NaOH (disolución acuosa al 50% en peso), bajo irradiación con microondas, sin disolvente, sin exceso de siloxano y en condiciones libres de fluoruros, durante 30 minutos a 100 °C. De este modo, el correspondiente producto de acoplamiento **45** pudo ser obtenido con un rendimiento aislado del 89% (Esquema 14).

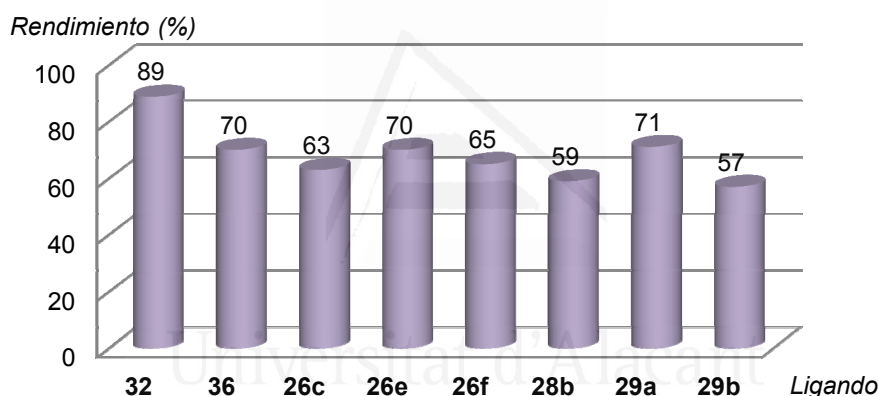
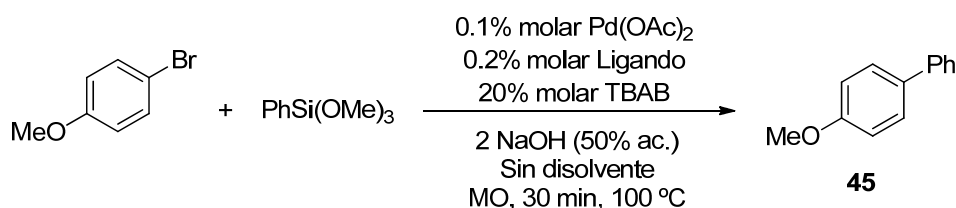


Figura 15

Una vez se había comprobado que para que los derivados de imidazol pudieran actuar como ligandos del Pd en la reacción de acoplamiento tipo Hiyama, éstos debían estar 1,2-disustituidos, se decidió probar algunos de los derivados de imidazol hidroxifuncionalizados sintetizados en el capítulo II. Para ello, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre 4-bromoanisol y fenil(trimetoxi)silano usando algunos de dichos derivados de imidazol (**26c**, **26e**, **26f**, **28b**, **29a**, **29b** y **30b**) como ligandos (Figura 14), haciendo uso de las condiciones de reacción optimizadas y expuestas en el Esquema 14.¹⁶⁵ Los correspondientes rendimientos del producto **45** se encuentran recogidas en la Figura 15 y están comprendidos en el rango de 57% a 71%. Como se pudo observar, en ningún caso se superó el rendimiento alcanzado usando como ligando el derivado de

¹⁶⁵ La reacción entre 4-bromoanisol y fenil(trimetoxi)silano bajo las condiciones de reacción optimizadas (expuestas en el Esquema 14) pero en ausencia de ningún ligando dio lugar al producto de acoplamiento **45** con un rendimiento del 56%.

imidazol **32** (89%), si bien es cierto que los resultados con este tipo de derivados (**26c**, **26e**, **26f**, **28b**, **29a**, **29b** y **30b**) son similares, salvo en algún caso, al obtenido con el ligando **36** que también es un imidazol hidroxifuncionalizado (Figura 15). Consecuentemente, el sustituyente en la posición 1 del imidazol no parece tener una gran influencia en la actividad del proceso. Por lo tanto, las mejores condiciones de reacción debían de seguir incluyendo el uso del imidazol amino-funcionalizado **32** como ligando.

Para finalizar este punto, cabe indicar que también se estudiaron las variables de tiempo y temperatura. En concreto, la reacción modelo elegida se llevó a cabo empleando las condiciones optimizadas de reacción descritas en el Esquema 14, pero empleando 60 en vez de 30 minutos, al igual que a 120°C en vez de a 100 °C, sin obtener en ningún caso un aumento del rendimiento. Del mismo modo, se decidió emplear otro surfactante como aditivo, el bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) en vez del TBAB (en la misma cantidad optimizada de un 20% molar), obteniendo en este caso una disminución del rendimiento (52% en vez de 89%).

4. Síntesis de biarilos

Una vez optimizada la reacción de acoplamiento tipo Hiyama entre el 4-bromoanisol y el fenil(trimetoxi)silano mediante el sistema catalítico Pd/ligando **32**, se decidió hacer una extensión de dicha metodología optimizada para la síntesis de derivados tipo biarilo. Para ello, se hizo uso del ligando **32** (0.2% molar) en combinación con Pd(OAc)₂ (0.1% molar) y con TBAB (20% molar). La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos a 100 °C mediante irradiación con microondas, siendo la relación entre el haluro de arilo y el reactivo de siloxano equimolecular. En este punto se ha de señalar que cuando la reacción tuvo lugar en presencia de mayores cantidades de siloxano (1.5 equivalentes) los rendimientos obtenidos no difirieron con aquellos obtenidos cuando la proporción entre ambos reactivos fue 1:1. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 13, y los correspondientes productos de acoplamiento sintetizados se encuentran representados en la Figura 16.

Tal y como se puede observar en la Tabla 13, el acoplamiento entre bromuros de arilo, que contienen tanto grupos que ceden como que retiran carga, con fenil(trimetoxi)silano produjeron los correspondientes biarilos **45-49** con rendimientos aislados comprendidos en el rango de 78% a 89% (Tabla 13, entradas 1-5), lo que demuestra la robustez del sistema catalítico con independencia del sustrato. En el caso particular del estéricamente impedido 2-bromotolueno, también se obtuvo el producto de acoplamiento **50** con un rendimiento del 85%, similar a los obtenidos en las entradas anteriores (Tabla 13, entrada 6). Sin embargo, el acoplamiento del 2-bromofenol con fenil(trimetoxi)silano tan sólo produjo el producto de acoplamiento correspondiente con un rendimiento moderado (Tabla 13, entrada 7). Una posible explicación para la baja

efectividad de este último acoplamiento puede ser la desactivación del catalizador mediante la coordinación de éste al sustrato, perdiendo así su actividad catalítica.

Tabla 13. Síntesis de biarilos mediante reacción de acoplamiento tipo Hiyama con el sistema catalítico Pd(OAc)₂/ligando **32**.^[a]

$$\text{Ar}^1\text{-X} + \text{Ar}^2\text{-Si(OR)}_3 \xrightarrow[\text{NaOH (2 equiv., 50\% ac.)}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (0.1\% molar)}} \text{Ar}^1\text{-Ar}^2$$

Ligando **32** (0.2% molar)
TBAB (20% molar)
Sin disolvente
MO, 30 min, 100 °C

Entrada	Haluro de arilo	Aril(trialcoxi)silano	Producto	Rto [%] ^[b]
1	4-MeOC ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	45	89
2	4-HOC ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	46	78
3	4-(NO ₂)C ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	47	86
4	4-(MeCO)C ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	48	89
5	4-Bu ^t C ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	49	82
6	2-MeC ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	50	85
7	2-HOC ₆ H ₄ Br	PhSi(OMe) ₃	51	40
8	3-Bromopiridina	PhSi(OMe) ₃	52	80
9	3-Bromotiofeno	PhSi(OMe) ₃	53	44
10	4-MeOC ₆ H ₄ Br	4-MeC ₆ H ₄ Si(OMe) ₃	54	78
11	4-Bu ^t C ₆ H ₄ Br	4-MeC ₆ H ₄ Si(OMe) ₃	55	80
12	2-MeC ₆ H ₄ Br	4-MeC ₆ H ₄ Si(OMe) ₃	56	82
13	3-Bromopiridina	4-MeC ₆ H ₄ Si(OMe) ₃	57	71
14	4-Bu ^t C ₆ H ₄ Br	4-MeOC ₆ H ₄ Si(OEt) ₃	58	60
15	3-Bromopiridina	4-MeOC ₆ H ₄ Si(OEt) ₃	59	67
16	4-MeC ₆ H ₄ Cl	PhSi(OMe) ₃	60	69
17	4-(MeCO)C ₆ H ₄ Cl	PhSi(OMe) ₃	48	79
18	3-Cloropiridina	PhSi(OMe) ₃	52	30

[a] Condiciones de reacción: haluro de arilo (2 mmol), aril(trialcoxi)silano (2 mmol), NaOH (2 equiv., 50% disolución acuosa), Pd(OAc)₂ (0.1% molar), ligando **32** (0.2% molar), TBAB (20% molar), 100 °C (potencia inicial 80 W), 30 min. [b] Rendimiento aislado del producto puro tras purificación por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano-EtOAc) o mediante recristalización.

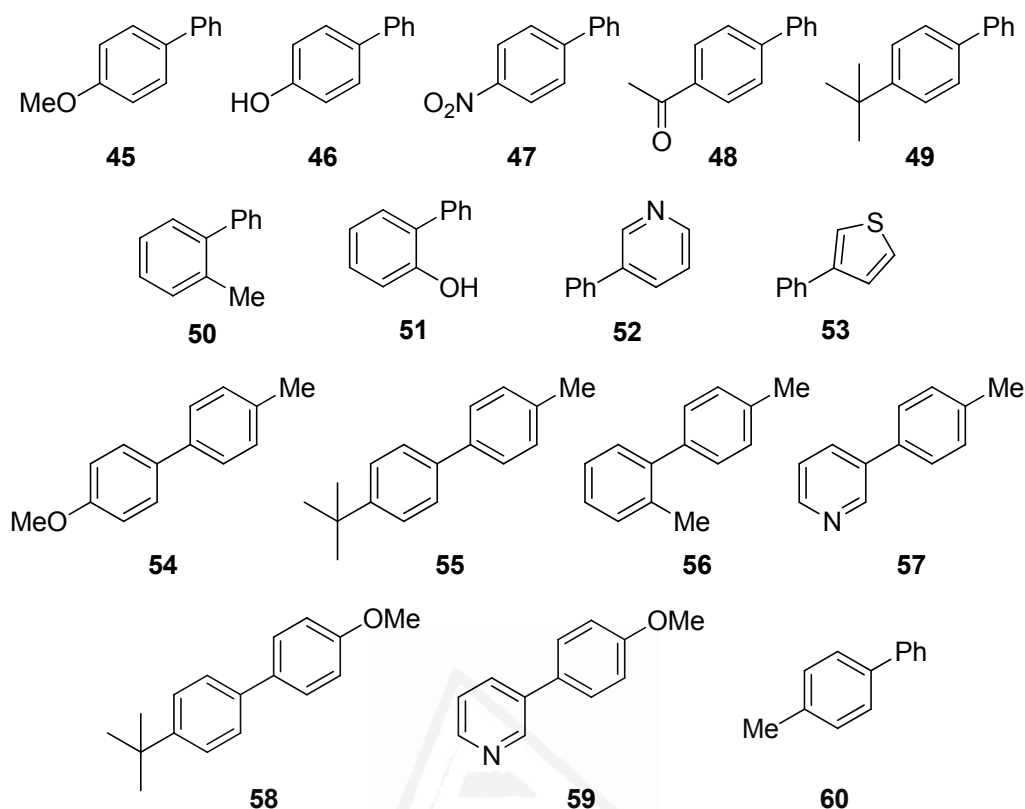


Figura 16

Aunque las reacciones de acoplamiento con haluros de heteroarilo suelen ser comúnmente menos eficientes que con haluros de arilo, la reacción de acoplamiento de la 3-bromopiridina con fenil(trimetoxi)silano bajo estas condiciones de reacción dio lugar a la formación de 3-fenilpiridina **52** con un 80% de rendimiento (Tabla 13, entrada 8). Desafortunadamente, el acoplamiento de 3-bromotiofeno con el mismo siloxano mostró menor efectividad (Tabla 13, entrada 9).

Curiosamente, el uso de 4-metilfenil(trimetoxi)silano para su acoplamiento con bromuros de arilo se mostró eficaz en la formación de los correspondientes compuestos de biarilo, obteniéndose éstos con rendimientos similares (71-82%) a los obtenidos con fenil(trimetoxi)silano (Tabla 13, entradas 10-13). Sin embargo, el uso de siloxanos de arilo que contienen grupos que ceden carga, por ejemplo el trietoxi(4-metoxifenil)silano, resultó menos reactivo empleando las mismas condiciones de reacción (Tabla 13, entradas 14 y 15).

Finalmente, el uso del sistema catalítico Pd(OAc)₂/ligando **32** para la reacción de acoplamiento de siloxanos de arilo con cloruros de arilo, menos reactivos que los correspondientes bromuros, produjo la formación de los correspondientes biarilos con rendimientos, por lo general, ligeramente menores que los obtenidos con bromuros de arilo (Tabla 13, entradas 16-18). Concretamente, el 4-clorotolueno reaccionó con

fenil(trimetoxi)silano para dar 4-metil-1,1'-bifenilo **60** con un rendimiento del 69% y la 4-cloroacetofenona, la cual se encuentra más activada que el sustrato anterior, dio lugar al correspondiente biarilo **48** con un rendimiento del 79%. Desafortunadamente, el sistema catalítico no resultó tan efectivo cuando se usó 3-cloropiridina, obteniéndose el compuesto **52** con un rendimiento de tan sólo el 30%.

5. Modelado de la interacción entre la cantidad de TBAB y la cantidad de ligando

Los protocolos del diseño de experimentos permitieron realizar un análisis matemático en mayor profundidad. Con el fin de obtener un mayor conocimiento sobre la naturaleza del espacio de diseño y para mapear la curvatura de este espacio, se estudió un modelo de superficie de respuesta para el rendimiento como variable dependiente (y) en función de los parámetros de cantidad de TBAB (x_1) y de proporción Pd/ligando **32** (x_2) (Figura 17).¹⁶⁶

$$\left. \begin{array}{l} y = \text{rendimiento (\%)} \\ x_1 = \text{cantidad de TBAB (\% molar)} \\ x_2 = \text{proporción Pd/ligando } \mathbf{32} \end{array} \right\} \Longrightarrow y = f(x_1, x_2)$$

Figura 17

En primer lugar, se consideraron los puntos experimentales que se corresponden con una cantidad de TBAB comprendida entre el 0 y el 20% molar. Estimando este intervalo, el programa predijo que la función que mejor se adapta a esos datos experimentales es un modelo con interacción entre los dos factores (2FI, del inglés *Two Factor Interaction Model*), según la cual el rendimiento (y) es función tanto de ambas variables por separado (x_1 y x_2), como de la interacción entre ambas ($x_1 \cdot x_2$) (Figura 17).

La gráfica de superficie tridimensional calculada, que responde a la ecuación 1, según este modelo para el intervalo definido (0-20% molar de TBAB) se haya representada en la Figura 18, y la proyección de las líneas de contorno para esta superficie se representan en la Figura 19. La superficie tridimensional calculada según el modelo lineal 2FI, no se ajusta demasiado a los valores reales. Por ejemplo, predice que los valores de rendimiento para un 0% molar de TBAB se encuentran entre el 42% y el 60%. Estos valores pronosticados son representativamente mayores que los obtenidos experimentalmente (37-53%).

¹⁶⁶ Se buscó un modelo de función: $Rto(\%) = f[(\text{cantidad TBAB}), (\text{proporción Pd/ligando } \mathbf{32})]$, que se ajustara a los datos experimentales obtenidos. Este estudio se realizó empleando el programa informático *DesignExpert Versión 7.0.0*.

$$\text{Rendimiento} = +38.03 + 2.38 \cdot x_1 + 22.11 \cdot x_2 - 1.26 \cdot x_1 \cdot x_2 \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\left[\begin{array}{l} x_1 = \text{cantidad de TBAB (\% molar)} \\ x_2 = \text{ratio Pd/ligando } \mathbf{32} \end{array} \right]$$

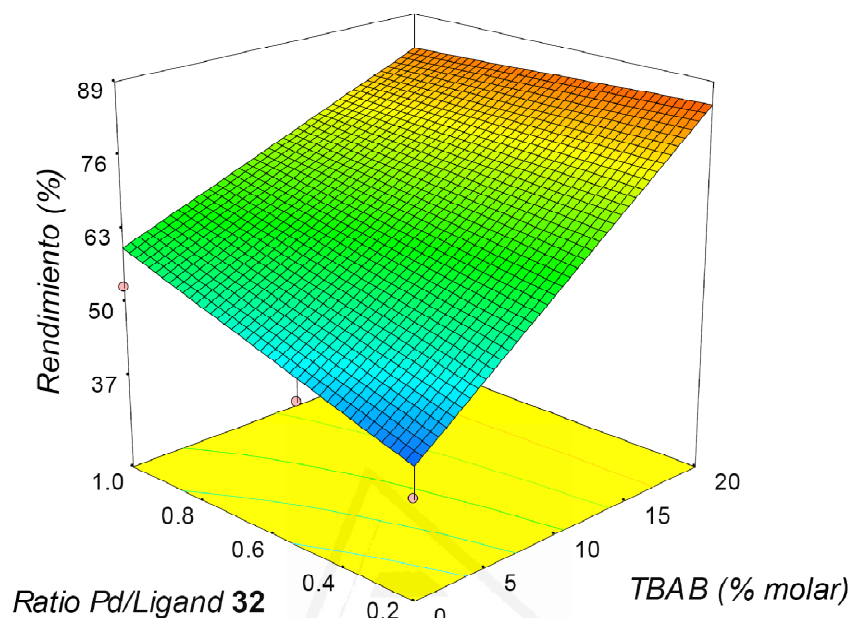


Figura 18

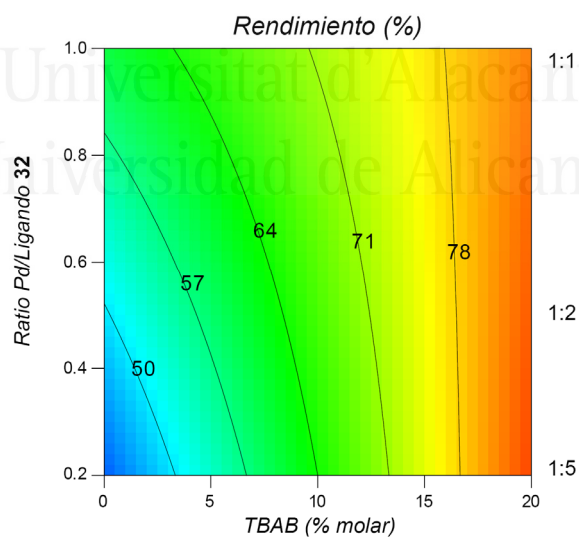


Figura 19

En este punto se pensó en ampliar el rango de valores, considerando todos aquellos puntos experimentales que se correspondían con un valor de TBAB comprendido entre el 0 y el 50% molar. Para este intervalo, el programa predijo que el modelo matemático que mejor describía el comportamiento experimental se trataba de

un modelo cuadrático. Este modelo considera, además de los términos ya contemplados por el modelo lineal 2FI, los términos de segundo grado referidos a cada variable por separado (x_1^2 y x_2^2) y a la interacción entre ambos factores cuadráticos ($x_1 \cdot x_2$). La gráfica de superficie tridimensional calculada según este modelo cuadrático (Ecuación 2) se encuentra representada en la Figura 20, donde se pueden observar los valores pronosticados de rendimiento bajo cada condición de reacción. La proyección de las líneas de contorno de dicha superficie se pueden ver representadas en la Figura 21.

$$\text{Rendimiento} = +38.36 + 2.96 \cdot x_1 + 19.42 \cdot x_2 - 0.54 \cdot x_1 \cdot x_2 - 0.04 \cdot x_1^2 - 2.71 \cdot x_2^2 \quad (\text{Ecuación 2})$$

$$\left[\begin{array}{l} x_1 = \text{cantidad de TBAB (\% molar)} \\ x_2 = \text{ratio Pd/ligando } \mathbf{32} \end{array} \right]$$

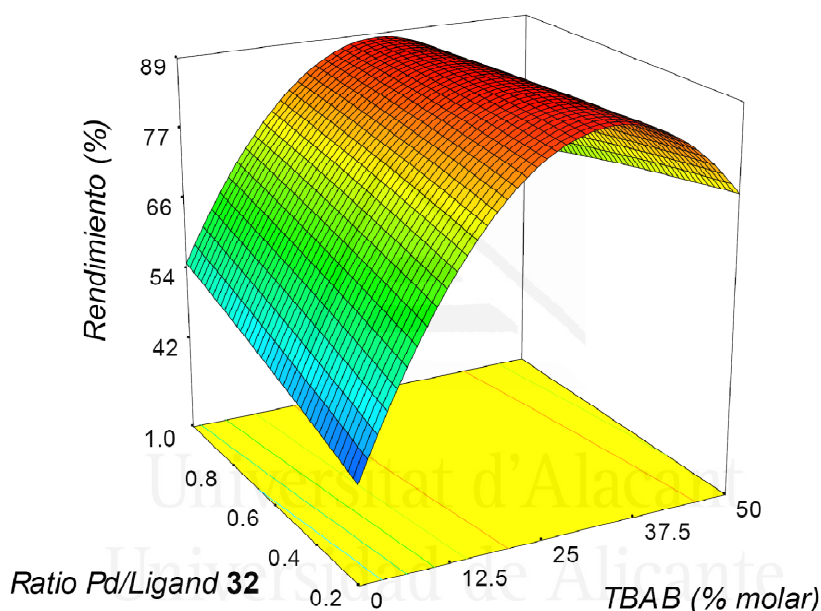


Figura 20

Este modelo demuestra que la interacción entre los dos factores considerados es de vital importancia para el resultado de la reacción, pudiendo ser visible la curva significativa de la gráfica. Queda también probado de forma clara que el modelo lineal 2FI no se corresponde con los valores reales cuando el estudio se extiende a mayores cantidades de aditivo (TBAB). Sin embargo, sí es cierto que cualquier modelo derivado de éste puede ofrecer una idea aproximada del valor del rendimiento dentro de los límites establecidos. Dentro de los límites considerados para el modelo cuadrático (0-50% de TBAB) y según predice éste, la cantidad de TBAB puede ser determinada como el factor más importante en el resultado de la reacción, seguido por la proporción Pd/ligando **32**. Este modelo proporciona las mismas condiciones óptimas de reacción (20% molar de TBAB y proporción Pd/ligando **32** = 0.5). Sin embargo, el área óptima calculada experimentalmente (Figura 13) es mayor que la predicha según este modelo

teórico alrededor de la proporción 1:2, en el cual para valores próximamente superiores o inferiores a este máximo el valor del rendimiento decae. Se pudo determinar pues que nuestros resultados experimentales se ajustan de forma aceptable a este modelo cuadrático (calculado en el rango de TBAB de 0 a 50% molar), pero desestimando la zona próxima al máximo rendimiento, donde se sabe con certeza que aún realizando pequeñas modificaciones en las condiciones de reacción el rendimiento sigue siendo máximo, lo que hace que nuestro sistema catalítico presente una gran robustez.

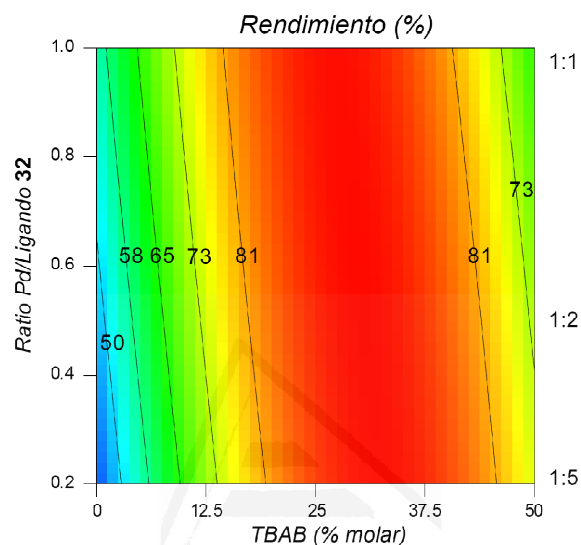


Figura 21

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



CONCLUSIONES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que los imidazoles 1,2-disustituidos amino- e hidroxifuncionalizados son capaces de actuar como ligandos eficientes de paladio para la reacción de acoplamiento tipo Hiyama. Al combinar este tipo de ligandos con Pd(OAc)₂, el sistema catalítico formado *in situ* hace posible la reacción de acoplamiento Hiyama en condiciones libre de fluoruros y de disolvente bajo irradiación de microondas. Por el contrario, el uso de 1*H*-imidazoles 2-sustituidos como ligando de paladio no resultó ser eficaz como catalizador para este tipo de acoplamiento.

La utilización de protocolos estadísticos de Diseño de Experimentos permitió el estudio de múltiples variables simultáneamente y facilitó la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento de bromuros de arilo con aril(trialcoxi)silanos. La información obtenida de dicho estudio estadístico reveló una interacción entre la cantidad de aditivo y la proporción Pd/ligando **32**.

El uso de Pd(OAc)₂ en una proporción 1:2 Pd/ligando **32** junto a un 20% molar de TBAB como aditivo fue determinante para optimizar el sistema catalítico. Este proceso resultante representa un procedimiento robusto capaz de operar para una variedad de arilsiloxanos, tanto con bromuros como con cloruros de arilo para la síntesis de derivados de biarilo.

CAPÍTULO IV

1,3-BIS(CARBOXIMETIL)- IMIDAZOL COMO LIGANDO DEL PALADIO EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO



ANTECEDENTES

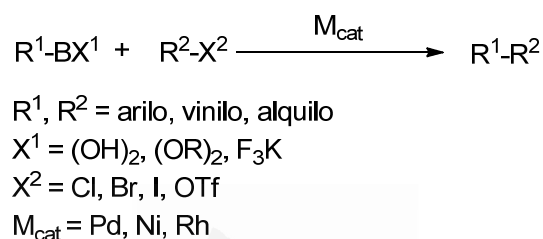
BIBLIOGRÁFICOS

Universitat d'Alicant
Universidad de Alicante

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1. Introducción sobre la reacción de Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura consiste en el acoplamiento cruzado entre nucleófilos orgánicos de boro, como ácidos borónicos o derivados de éstos, con halogenuros o “pseudohalogenuros” orgánicos (Esquema LIII).¹⁶⁷ Esta estrategia sintética capaz de unir químicamente diferentes fragmentos orgánicos, suele estar catalizada por paladio, aunque en los últimos años se ha desarrollado también el uso de catalizadores de níquel y de rodio.¹⁶⁸



Esquema LIII

Tal y como se indicó en el tercer capítulo, de entre los diferentes métodos conocidos (Negishi, Stille, Hiyama, etc), la reacción de Suzuki-Miyaura se trata de una de las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizada por metales de transición, más estudiadas y de mayor importancia para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. El uso de organoboranos se encuentra muy extendido, tanto en investigación como en la industria, siendo posible en la actualidad disponer de una amplia variedad de ácidos borónicos y derivados comerciales, los cuales son más respetuosos con el medio ambiente que otros reactivos organometálicos como, por ejemplo, los organoestannanos de elevada toxicidad. Los reactivos orgánicos de boro, por lo general, son compuestos estables, de fácil preparación y de sencillo manejo. Además, los organoboranos presentan la habilidad de tolerar una gran variedad de grupos funcionales, a diferencia de los reactivos organomagnesianos o de Grignard que presentan el inconveniente de atacar a un gran número de grupos funcionales presentes en los productos de partida. La combinación de la naturaleza de estos organoboranos con la mencionada amplia tolerancia a un gran número de grupos funcionales y con las condiciones suaves de reacción en las que se puede trabajar, ha hecho que esta metodología se encuentre tan extendida en síntesis orgánica. De hecho, se puede decir que la reacción Suzuki-

¹⁶⁷(a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (b) Suzuki, A. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.; De Meijere, A. Eds.; Wiley-Interscience: New York, 2002; p. 249.

¹⁶⁸(a) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695; (b) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *45*, 5270-5298.

Miyaura se ha convertido hoy en día en la metodología sintética más extendida para la creación de nuevos enlaces carbono-carbono.¹⁶⁹

El primer acoplamiento entre organoboranos y haluros de arilo fue descubierto por Negishi en 1977, al realizar un estudio sobre el acoplamiento de diferentes alquienimetales con yodobenceno.^{86b} Sin embargo, tal como se indicó en el tercer capítulo, el trabajo de Negishi se centró en el acoplamiento a través de la transmetalación con compuestos orgánicos de zinc, aluminio y zirconio. Fue en 1979 cuando Suzuki y Miyaura estudiaron el acoplamiento cruzado entre ésteres 1-alquienilborónicos y 1-yodoalquenos.¹⁷⁰ Actualmente, mediante esta herramienta sintética, además de conseguir acoplamientos Csp^2-Csp^2 , también es posible acoplar Csp^3-Csp^2 y Csp^3-Csp^3 , posibilitando así la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos, especialmente biarilos y olefinas.^{168a}

2. Mecanismo de la reacción Suzuki-Miyaura

El ciclo catalítico general para el acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura catalizado por paladio, al igual que para otros acoplamientos que involucran el uso de reactivos organometálicos, consta principalmente de tres etapas: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora (Esquema LIV). En primer lugar se da la adición oxidante del electrófilo (R^1-X) a la especie catalíticamente activa de Pd(0) (**A**). Esta etapa, tradicionalmente considerada como la etapa determinante de la velocidad de reacción, ocurre con grupos orgánicos electrofílicos, por lo que el Pd(0) sufre una oxidación a Pd(II) a través de la donación de un par de sus electrones d para formar el nuevo enlace Pd-C del haluro de organopaladio (**B**) así generado. A continuación, tiene lugar el desplazamiento del ión haluro del complejo de Pd(II) (**B**) y su intercambio con la base presente en el medio de reacción (RO^-), obteniendo así el alcóxido o hidróxido (si $R = H$) de organopaladio (**C**), más reactivo que (**B**). Es entonces cuando ocurre la transmetalación entre el intermedio (**C**) y el ácido borónico $R^2-B(OH)_2$, obteniéndose así el complejo diorgánico de paladio(II) (**D**). Por último, el ciclo catalítico se completa a través de la eliminación reductora del intermedio (**D**) la cual da lugar a la formación del producto de acoplamiento (R^1-R^2) y a la regeneración de la especie catalítica de Pd(0) (**A**).

Uno de los aspectos más importantes y característicos del acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura es la necesidad de una base (RO^-) para que éste pueda tener lugar. Este hecho comprobado experimentalmente,¹⁷¹ no pudo ser previsto, en un primer momento, considerando el ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento a través de transmetalación con un compuesto organometálico, ya que en ninguna etapa es

^{86b}Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.

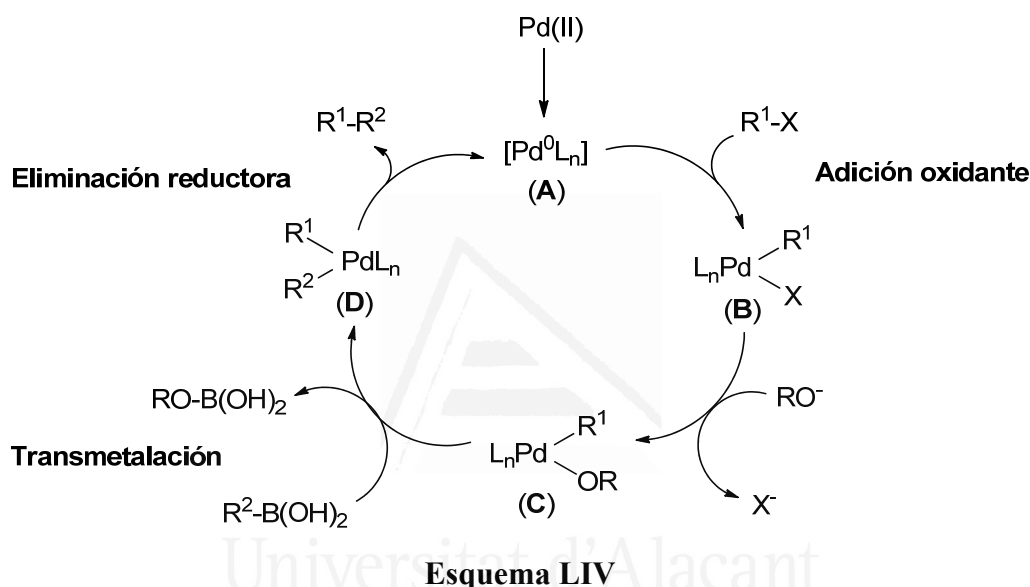
^{168a}Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

¹⁶⁹Cooper, T. W. J.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082-8091.

¹⁷⁰Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

¹⁷¹Amarote, C.; Juntand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.

necesaria transferencia de protón alguna.¹⁷² El papel que juega la base en la reacción de Suzuki-Miyaura ha sido y sigue siendo hoy en día debatido por la comunidad científica. Tradicionalmente, debido a la baja nucleofilia de los compuestos orgánicos de boro, se postuló que la base podía favorecer la transmetalación mediante la formación de arilhidroxiboratos $[\text{R}^2\text{-B(OH)}_2(\text{OR})]^-$ o boronatos $[(\text{R}^2\text{-B(OH)}_3)]^-$, los cuales fueron considerados más nucleofílicos que los correspondientes ácidos borónicos, siendo pues más reactivos con el haluro de organopaladio $[\text{R}^1\text{PdXL}_n]$ (B).¹⁷³ Por otro lado, Miyaura y Suzuki postularon que el papel de la base podría estar relacionado con la formación de $[\text{R}^1\text{Pd(OR)L}_n]$ (C), el cual sufriría la transmetalación más fácilmente con el ácido borónico $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$.^{167a,174}



Estudios posteriores sobre el mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura han confirmado que la base desempeña un papel crucial en el proceso de transmetalación e, inesperadamente, también contribuye de forma positiva acelerando la etapa de eliminación reductora (Esquema LV). En concreto, el estudio mecanístico del grupo de Amarote y Jutand,¹⁷¹ realizado en DMF y catalizado por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, demostró que, en realidad, la base (OH^-) desempeña un triple papel: 1) formación del intermedio $[\text{R}^1\text{Pd(OH)L}_2]$, el cual reacciona con $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$ en la etapa de transmetalación; 2) aceleración del proceso de eliminación reductora del complejo intermedio $[\text{R}^1\text{PdR}^2\text{L}_2]$, probablemente a través de la formación de un complejo aniónico pentacoordinado de Pd; y 3) formación del trihidroxiborato $[\text{R}^2\text{-B(OH)}_3]^-$, el cual resulta ser menos reactivo que su correspondiente ácido borónico. Los dos primeros efectos positivos se encuentran enfrentados con el último efecto negativo, resultando la

^{167a}Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

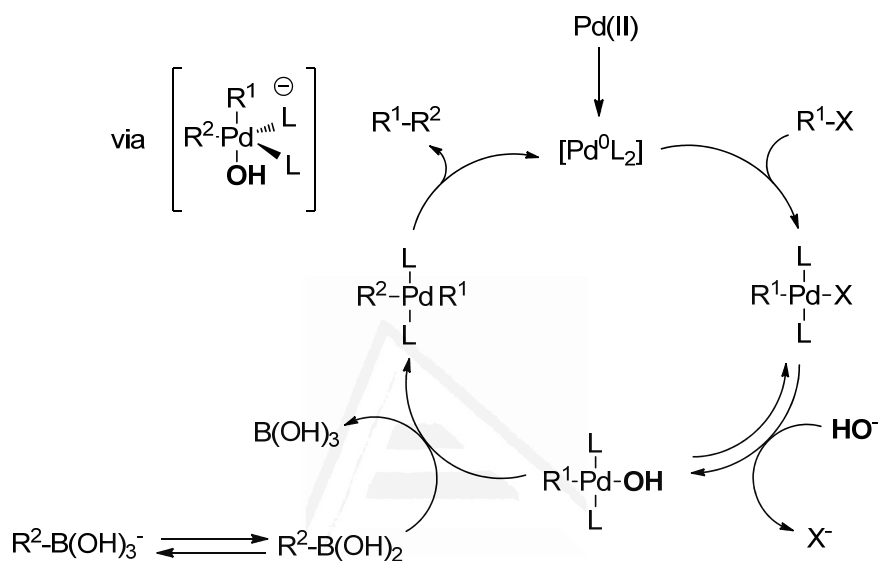
¹⁷¹Amarote, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.

¹⁷² Para el ciclo catalítico general de la reacción de acoplamiento cruzado con algún compuesto organometálico: ver antecedentes bibliográficos capítulo III.

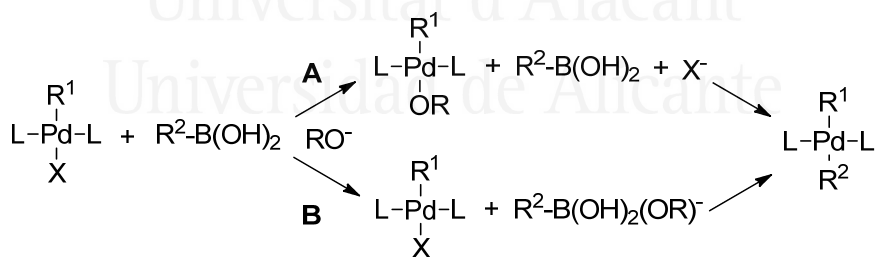
¹⁷³Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.

¹⁷⁴Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, A.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.

actividad global estar controlada por la concentración inicial de base. Este estudio también demostró que, en este caso, la etapa de transmetalación es la etapa determinante de la velocidad de reacción. El estudio mecanístico llevado a cabo por Carrow y Hartwig,¹⁷⁵ en el que se empleó también Pd(PPh₃)₄ como catalizador y bases débiles como carbonatos o fosfatos en condiciones acuosas, condujo a resultados similares, confirmando que, bajo esas condiciones, la reacción del complejo R¹Pd(OR)L₂ con el ácido borónico es la responsable principal del proceso de transmetalación y no la reacción del complejo [R¹PdXL₂] con el boronato [R²-B(OH)₃]⁻.



Esquema LV



Esquema LVI

Estudios más recientes, sin embargo, en vez de apoyar la transmetalación entre [R¹Pd(OR)L₂] y R²-B(OH)₂ (camino A del Esquema LVI), se inclinan por el mecanismo que transcurre a través del camino B del Esquema LVI. Este trabajo de 2014,¹⁷⁶ que estudia la reacción de Suzuki-Miyaura en mezclas orgánicas/acuosas y que utiliza catalizadores convencionales como Pd(PPh₃)₄ y Pd(OAc)₂, indica que la especie más reactiva en la etapa de transmetalación es el trihidroxiboronato [R²-B(OH)₃]⁻. Este resultado no elimina la posibilidad de que ambos, el boronato y el ácido borónico

¹⁷⁵Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.

¹⁷⁶Lima, C. F. R. A. C.; Rodrigues, A. S. M. C.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Santos, L. M. N. B. F. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1291-1302.

intervengan en la transmetalación. Sin embargo, los resultados indican que la especie $[R^2-B(OH)_3]^-$ es más reactiva que $R^2-B(OH)_2$ en mezclas de disolventes acuosas. Por lo tanto, bajo esas condiciones de reacción, la función principal que cumple la base es convertir el ácido borónico en su correspondiente boronato más reactivo, el cual facilita la transmetalación con el haluro de organopaladio $[R^1PdXL_2]$.

Lo que sí que se puede afirmar con rotundidad es que, puesto que los equilibrios que regulan la proporción $[R^1PdXL_n]/[R^1Pd(OR)L_n]$ y $[R^2-B(OH)_2]/[R^2-B(OH)_2(OR)]^-$ dependen de la concentración de base (RO⁻), la cantidad de ésta (además de su naturaleza) es un factor crucial para el mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura, así como el medio de reacción en el que ésta tenga lugar.

3. Compuestos orgánicos de boro

Los electrones de valencia del boro elemental ($2s^2 2p^2$) se encuentran distribuidos en tres orbitales híbridos sp^2 , dando lugar a una geometría triangular plana, conservando el orbital p vacío no enlazante, perpendicular al plano. Este orbital p vacío es responsable de la actividad y de las propiedades físicas de todos los compuestos neutros sp^2 de boro, así como de su capacidad para actuar como ácidos de Lewis, al poder aceptar electrones provenientes de bases de Lewis. De este modo, el complejo tetraédrico aniónico formado presenta propiedades diferentes al precursor trigonal.



Figura X

Los primeros reactivos de boro que fueron empleados como nucleófilos en reacciones de acoplamiento carbono-carbono fueron alquénilboranos y ésteres borónicos de catecol, ambos obtenibles mediante hidroboreación de alquinos terminales. Sin embargo, desde los años 90, los ácidos borónicos se han convertido en los nucleófilos más empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura, principalmente debido a su elevada reactividad y a su alta economía atómica. A lo largo de la pasada década, se ha desarrollado el uso de un amplio número de nuevos reactivos de boro para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, cuyas estabilidades han facilitado la manipulación y han permitido ampliar la aplicabilidad de la reacción. De entre ellos, los organotrifluoroboratos de potasio y los boronatos *N*-coordinados (como los denominados boronatos tipo MIDA representados en la Figura X) son los que han sido más ampliamente utilizados.¹⁷⁷

¹⁷⁷Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412-443.

La mayoría de trabajos que se valen de organoboranos para la reacción de Suzuki-Miyaura fueron publicados durante los primeros años de desarrollo de esta metodología,^{170,178} debido principalmente, a su fácil preparación mediante hidroboração de alquenos y alquinos terminales, usando los correspondientes dialquilboranos (HBR_2). Los boranos con ligandos alquilo secundarios ($\text{R-BR}'_2$; $\text{R}' =$ alquilo secundario) son los más adecuados para la reacción de acoplamiento. Esto se debe a que la velocidad de transmetalación que muestran los alquilos primarios o los grupos alqueno frente a los alquilos secundarios es suficientemente grande como para transferir selectivamente el grupo deseado al paladio.¹⁷⁹ Los organoboranos que han sido más empleados en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura son diisoamilboranos, dicitclohexilboranos y 9-borabicyclo[3.3.1]nonanos (BBN) (Figura XI).¹⁸⁰ Los principales inconvenientes del uso de alquenoil dialquil boranos son la facilidad que éstos muestran a ser aeróbicamente oxidados en presencia de oxígeno, la susceptibilidad que presentan a ser deshidrobóridados y la posible protodesborilación (ruptura del enlace C-B) que puede sufrir el alqueno, la cual está favorecida en disolventes alcohólicos y depende de la naturaleza de los dialquilos.

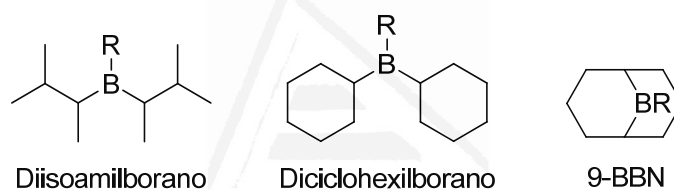


Figura XI

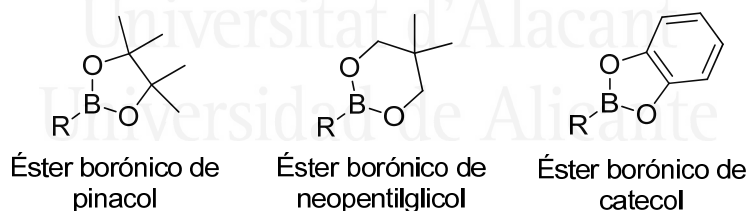


Figura XII

Los ésteres borónicos más comúnmente usados en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura son los ésteres borónicos de pinacol, neopentilglicol y catecol, los cuales se encuentran representados en la Figura XII. Gracias a la habilidad σ -donativa del carbono, los pares de electrones no enlazantes de los oxígenos de los ésteres borónicos se encuentran conjugados con el orbital p vacío del boro. Como consecuencia, el carácter ácido de Lewis de los ésteres borónicos es menor que el de los ácidos borónicos. Los ésteres borónicos se suelen disolver fácilmente en disolventes apolares y, al contrario que los ácidos borónicos, no son capaces de formar enlaces por

¹⁷⁰Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.

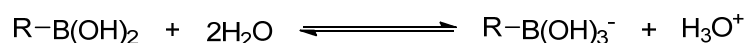
¹⁷⁸Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 19, 866-867.

¹⁷⁹Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314-321.

¹⁸⁰Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544-4568.

puente de hidrógeno, pudiendo encontrarse pues exclusivamente en su forma monomérica. Evidentemente los ésteres borónicos son más estables químicamente que sus correspondientes ácidos borónicos. Existen numerosos métodos para preparar ésteres borónicos. Entre ellos se encuentra la ampliamente estudiada hidrobioración de alquinos y alquenos¹⁸¹ mediante el uso de catecolborano (HBcat) o pinacolborano (HBpin) y la conocida como borilación tipo Miyaura¹⁸² de haluros de alquilo o alqueniilo con ésteres bisborónicos (ej. B₂pin₂) en presencia de base y catalizada por Pd(0), cuyo mecanismo es muy similar al de la reacción Suzuki-Miyaura con ácidos borónicos. También es posible sintetizar ésteres borónicos mediante captura electrofílica de reactivos organometálicos (organolíticos u organomagnesianos).

El primer ejemplo que se puede encontrar en la bibliografía sobre el uso de ácidos borónicos como nucleófilos en la reacción de Suzuki-Miyaura data de 1981.¹⁸³ Desde entonces, la mayoría de estudios sobre el acoplamiento Suzuki-Miyaura se han centrado en el uso de este tipo de reactivos de boro. Existe una gran variedad de métodos para sintetizar ácidos borónicos, de entre los cuales cabe destacar la hidrólisis de ésteres borónicos y la borilación de haluros de arilo mediante el empleo de ácido bisborónico (proceso catalizado por Pd(0) muy similar a la borilación tipo Miyaura). La acidez de Brønsted de los ácidos borónicos depende del medio en el que éstos se encuentren. En medio anhidro, el grupo hidroxilo unido al boro sp² puede actuar como dador de protones. Sin embargo, en disolución acuosa, el carácter básico de Lewis debido al orbital p vacante del boro induce a la ionización del agua, liberando un catión hidronio con la consecuente generación del correspondiente trihidroxiborato (Esquema LVII). En general, los ácidos borónicos se disuelven más fácilmente en disolventes orgánicos que en agua. Bajo condiciones anhidras, se establece un equilibrio entre el ácido borónico y su trímero deshidratado conocido como boroxina, proceso favorecido entrópicamente que libera tres equivalentes de agua (Esquema LVIII). Las boroxinas se encuentran estabilizadas, en cierta medida, gracias a su carácter aromático parcial; si bien es cierto que éste deriva de la formación del intermedio triplemente zwitteriónico representado en el Esquema LVIII.

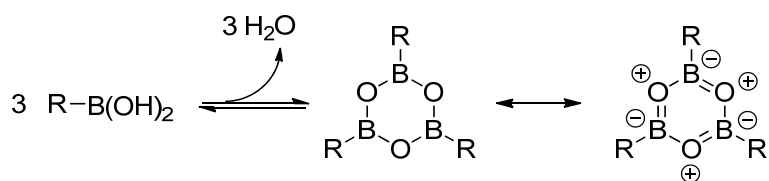


Esquema LVII

¹⁸¹ Para algunos ejemplos de hidrobioración para la síntesis de ésteres borónicos, ver: (a) Manning, D.; Nöth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 878-879; (b) Baker, R. T.; Nguyen, P.; Marder, T. B.; Westcott, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1336-1338; (c) Zhang, L.; Peng, D.; Leng, X.; Huang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3676-3680.

¹⁸² Para algunos ejemplos de borilación tipo Miyaura para la síntesis de ésteres borónicos, ver: (a) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510; (b) Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006; (c) Lee, C.-I.; Zhou, J.; Ozerov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3560-3566.

¹⁸³ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.



Esquema LVIII

Además de la mencionada inestabilidad de los ácidos borónicos frente a la humedad, este tipo de compuestos son susceptibles de sufrir otras reacciones competitivas con el acoplamiento Suzuki-Miyaura.¹⁸⁴ Una de ellas es la protodesborilación, conocida desde los años 60, que consiste en la ruptura del enlace C-B, generando así el correspondiente areno y borano. La protodesborilación de ácidos borónicos, además de poder ocurrir directamente en agua, puede estar catalizada tanto en medio ácido¹⁸⁵ como básico¹⁸⁶ o mediante el empleo de diferentes sales metálicas.¹⁸⁷ Bajo las condiciones habituales del acoplamiento Suzuki-Miyaura, los ácidos borónicos son también susceptibles de reaccionar con oxidantes tipo peróxido, que pueden ser generados rápidamente en presencia de oxígeno en disolventes etéreos.¹⁸⁸ Mediante esta oxidación del ácido borónico aromático se obtendrían el correspondiente fenol y borano. Otra de las reacciones competitivas con el acoplamiento cruzado es el homoacoplamiento de ácidos borónicos.¹⁸⁴ Existen dos condiciones generales bajo las cuales el Pd(II) media dicho homoacoplamiento. La primera involucra la activación reductora del precatalizador de Pd(II) consumiendo dos moléculas de ácido borónico. La segunda ocurre en presencia de oxígeno, el cual reacciona con el Pd(0) formando un peroxocomplejo de Pd(II) que reacciona consecutivamente con dos moléculas de ácido borónico para formar el producto de homoacoplamiento, con la generación de ácido perbórico como subproducto.¹⁸⁹

Los organoboranos, los ésteres borónicos y los ácidos borónicos han sido utilizados durante muchos años como principal fuente de boro en las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura. Tal y como se ha comentado anteriormente, pese a las ventajas que supone trabajar con estos tipos de reactivos de boro, el uso de éstos conlleva también inherentes limitaciones, entre las cuales se incluye: posible hidrólisis del enlace C-B (protodesborilación), la inestabilidad frente a la humedad y al aire de los ácidos borónicos, la baja economía atómica propia de los ésteres borónicos, la limitación a la hidroboración como método sintético para obtener organoboranos, etc. Sin embargo, los organotrifluoroboratos de potasio ofrecen una serie de ventajas sobre los correspondientes ácidos y ésteres borónicos entre las que se encuentran: estabilidad frente a la humedad y al aire, sencillo manejo y fácil obtención mediante una variedad

¹⁸⁴Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Israel J. Chem.* **2010**, *50*, 664-674.

¹⁸⁵Kuivila, A. J. J.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159-2163.

¹⁸⁶Kuivila, A. J. J.; Reuwer Jr., J. F.; Mangravite, J. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3081-3090.

¹⁸⁷Kuivila, A. J. J.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2666-2670.

¹⁸⁸Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156-5160.

¹⁸⁹Adamo, C.; Amarote, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836.

de potentes métodos sintéticos.¹⁹⁰ Entre dichas metodologías cabe destacar la preparación de organotrifluoroboratos a partir de los correspondientes ácidos borónicos o boroxinas por tratamiento con bifluoruro de potasio (KHF₂)^{116b} y su síntesis a partir de ácidos o ésteres borónicos empleando ácido tartárico y KF.¹⁹¹ Con este último método también es posible preparar organotrifluoroboratos de cesio, los cuales presentan propiedades diferentes a sus correspondientes sales de potasio, mediante el empleo de CsF en vez de KF.¹⁹²

Pese a que los organotrifluoroboratos de potasio (R-BF₃K) fueron caracterizados por primera vez en 1960,¹⁹³ durante las siguientes tres décadas fueron objeto de estudio en limitadas ocasiones. No obstante, desde mediados de los 90, cuando su utilidad comenzó a ser reconocida, se han ido convirtiendo en un importante tipo de organoborano ampliamente utilizado en reacciones de formación de nuevos enlaces C-C.¹⁹⁴ A diferencia de los ácidos y ésteres borónicos, los organotrifluoroboratos presentan una geometría tetraédrica debido a la adición de un cuarto ligando al átomo de boro (que pasa de una hibridación sp² a sp³), por lo que no presentan acidez de Lewis, siendo pues menos reactivos que sus análogos ácidos. Estos compuestos, gracias a su naturaleza cristalina constituida por enlaces B-F excepcionalmente fuertes, presentan puntos de fusión muy altos y sólo descomponen a muy altas temperaturas, pudiendo ser fácilmente purificados mediante recristalización. Otra característica interesante es la estabilidad que presentan los organotrifluoroboratos al aire y a la humedad, así como su estado monomérico en la naturaleza. Estos factores hacen de estas sales unos reactivos de fácil manejo.



Esquema LIX

En disolución, los organotrifluoroboratos son estables bajo condiciones anhidras, pero en medio acuoso o prótico se establece un equilibrio de hidrólisis con el correspondiente ácido borónico o éster, proceso asistido por el secuestro de F⁻ por parte de la base y del vidrio del matraz de reacción (Esquema LIX).¹⁹⁵ Sin embargo, los organotrifluoroboratos son considerados materiales químicamente robustos, capaces de

^{116b}Vedjs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

¹⁹⁰Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047-3101.

¹⁹¹Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385-9388.

¹⁹²(a) Donald, M. S.; Davis, M.; Philip, P. S.; Byung, K. J. *Synlett* **2006**, 3501-3506; (b) Sylvain, D.; Jean-Pierr, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325.

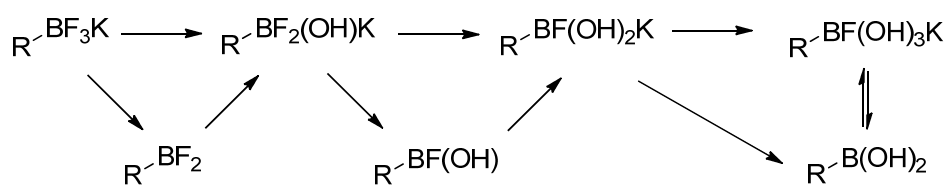
¹⁹³Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298-5301.

¹⁹⁴(a) Darses, S.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4394-4396; (b) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883; (c) Molander, G. A.; Figueroa, G. A. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49-56.

¹⁹⁵Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431-7441.

resistir las condiciones empleadas en un gran número de transformaciones sintéticas y que exhiben una gran tolerancia a diferentes grupos funcionales.

Se ha demostrado experimentalmente que en reacciones Suzuki-Miyaura, el uso de organotrifluoroboratos en vez de ácidos borónicos, conduce a mejores resultados en cuanto al rendimiento del producto de acoplamiento.¹⁹⁶ Investigaciones mecanísticas iniciales mostraron que el organotrifluoroborato no es la especie activa en el proceso de transmetalación.¹⁹⁷ Para poder racionalizar el comportamiento superior de estas sales frente a sus análogos ácidos, se propuso un intermedio formado por una mezcla más reactiva de boranos fluoro/hidroxi sustituidos formada a través de la hidrólisis parcial del organotrifluoroborato (Esquema LX). Evidencias experimentales apoyaron esta teoría¹⁹⁸ hasta que investigaciones posteriores demostraron que la hidrólisis del organotrifluoroborato en agua es completa, ocurriendo pues la transmetalación a través del correspondiente ácido borónico. De hecho, cálculos DFT demostraron que la velocidad de transmetalación es mayor cuando todos los ligandos del boro son hidroxilos y no fluoruros,¹⁸⁸ lo que concuerda con una disminución de la nucleofilia del fragmento orgánico al estar ligado a fluoruros, más electronegativos que los hidroxilos, reduciéndose así la habilidad del resto orgánico de transmetalarse al paladio. El hecho de que, en medio acuoso, los organotrifluoroboratos proporcionen mejores resultados que los ácidos borónicos no se debe a una mayor velocidad de transmetalación (ya que la especie que transmetalata en ambos casos es el ácido), si no a la eliminación de las reacciones competitivas con el acoplamiento Suzuki-Miyaura propias de los ácidos borónicos como el homoacoplamiento, la protodesborilación o la oxidación. La lenta velocidad de liberación del ácido borónico hace que éste se encuentre en concentraciones bajas, lo que reduce la probabilidad de que este tipo de reacciones paralelas que hacen disminuir el rendimiento del producto de acoplamiento tengan lugar.



Esquema LX

¹⁸⁸Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156-5160.

¹⁹⁶(a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 272-286; (b) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261; (c) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 9404-9425.

¹⁹⁷(a) Fu, G. C.; Littke, A. F.; Dai, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; (b) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

¹⁹⁸(a) Batey, R. A.; Quach, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9099-9103; (b) Hutton, C. A.; Yuen, A. K. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899-7903.

Además de las sales de organotrifluoroborato de potasio, los conocidos como boronatos *N*-coordinados¹⁹⁹ constituyen otro importante tipo de compuestos de boro cuyo uso en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura también se ha venido desarrollado durante los últimos años.²⁰⁰ Los más populares y característicos son los boronatos tipo MIDA (representados en la Figura X), preparados a partir del correspondiente ácido borónico y del ácido *N*-metiliminodiacético como ligando, siendo muchos de ellos hoy en día comercialmente asequibles. Se trata de un tipo de ésteres borónicos cíclicos que contienen un átomo de nitrógeno dativo. En su estructura, el átomo de boro se encuentra unido formalmente a los dos oxígenos y al fragmento orgánico mediante enlaces covalentes y al átomo de nitrógeno a través de la donación de éste de su par de electrones no enlazantes al orbital p vacío del boro. Esta transferencia de electrones da lugar a un cambio en la hibridación del átomo de boro, que pasa de sp² a sp³, debilitando los enlaces B-O y generando una geometría tetraédrica. Los boronatos *N*-coordinados son, al igual que los organotrifluoroboratos, compuestos monoméricos que se encuentran, generalmente, como sólidos cristalinos. Se muestran estables al aire y en condiciones anhidras, pero son susceptibles de sufrir hidrólisis en medio acuoso o prótico.

4. Electrófilos en la reacción de Suzuki-Miyaura

Al igual que ocurre en otras reacciones de acoplamiento cruzado que emplean organometálicos como nucleófilos, los electrófilos más comunes en la reacción de Suzuki-Miyaura son los haluros o “pseudohaluros” como triflatos, siendo el orden de reactividad I > OTf > Br > Cl. Pese a la baja reactividad que muestran los cloruros arílicos y alquénicos, estos electrófilos son los que mayor interés suscitan debido a su menor coste y a su mayor disponibilidad y estabilidad. Esta baja reactividad de los cloruros se atribuye a que éstos presentan una menor velocidad en el proceso de adición oxidante a la especie de Pd(0). La velocidad en esta etapa de adición oxidativa depende más de la naturaleza del haloalcano que de la de los ligandos de la especie catalíticamente activa de Pd(0).²⁰¹

5. Sistemas catalíticos de paladio en la reacción de Suzuki-Miyaura

Como se ha indicado anteriormente, aunque en los últimos años se han venido desarrollando catalizadores tanto de níquel como de rodio,¹⁶⁸ la mayoría de trabajos publicados sobre el acoplamiento Suzuki-Miyaura se valen de sistemas catalíticos de paladio. Éstos pueden agruparse en cuatro grandes grupos: catalizadores de paladio sin ligandos externos, complejos de paladio con ligandos fosforados, paladaciclos y, por

¹⁶⁸(a) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron***2002**, *58*, 9633-9695; (b) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.***2013**, *45*, 5270-5298.

¹⁹⁹ Los boronatos *N*-coordinados se prepararon y caracterizaron por primera vez a principios de los años 80: Contreras, R.; García, C.; Mancilla, T.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.***1983**, *246*, 213-217.

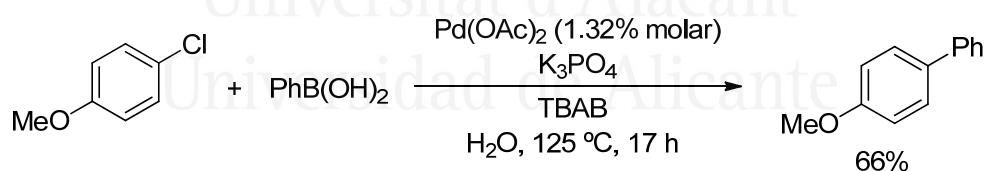
²⁰⁰ Primer uso de boronatos *N*-coordinados como nucleófilos en la reacción Suzuki-Miyaura: Grillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.***2007**, *129*, 6716-6717.

²⁰¹ Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.***2009**, *131*, 81418154.

último, complejos de paladio con carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos, objeto de estudio del presente capítulo.

5.1. Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd en ausencia de ligandos externos

Desde los años 80 es sabido que algunas reacciones de acoplamiento con organometálicos pueden ser llevadas a cabo en ausencia de ligandos externos.²⁰² En 1994, Wallow y Novak²⁰³ demostraron que los ligandos fosforados, usado tradicionalmente en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, podían limitar la eficiencia catalítica de los catalizadores de paladio debido a las posibles reacciones de intercambio arilo-arilo (entre los sustituyentes aromáticos del ligando fosforado y los ligandos aromáticos del paladio)²⁰⁴ y a la formación de las sales fosforadas.²⁰⁵ Estas reacciones competitivas podían ser evitadas mediante la ausencia de este tipo de ligandos externos. Este hecho fue comprobado por el grupo de investigación de Wallow,²⁰⁶ el cual consiguió disminuir los tiempos de reacción para el acoplamiento de yoduros de arilo con ácidos borónicos arílicos en ausencia de ligandos externos mediante el empleo de Pd(OAc)₂ en agua. En la misma época, fue publicado otro trabajo sobre el acoplamiento entre bromuros de arilo y ácidos borónicos arílicos y alquénlicos en agua y en presencia de TBAB (bromuro de tetrabutilamonio), sin emplear ningún ligando externo.²⁰⁷ Esta metodología libre de ligandos externos ha sido ampliada más recientemente para la síntesis de bifenilos a partir de cloruros y ácidos borónicos en agua empleando TBAB como cocatalizador durante largos tiempos de reacción (Esquema LXI).²⁰⁸



Esquema LXI

Durante los últimos años se ha desarrollado el uso de diferentes catalizadores heterogéneos, es decir, que no son solubles en el medio de reacción, para el acoplamiento Suzuki-Miyaura libre de ligandos externos.²⁰⁹ De este modo, es posible reducir los costes del proceso gracias a la fácil recuperación (mediante simple filtrado

²⁰²(a) Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 551-564; (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670.

²⁰³Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034-5039.

²⁰⁴(a) Kong, K.-C.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6313-6315; (b) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Priermeier, T.; Ofele, K. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 481, 97-103.

²⁰⁵Migita, T.; Nagai, T.; Kuiuchi, K.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 2869-2876.

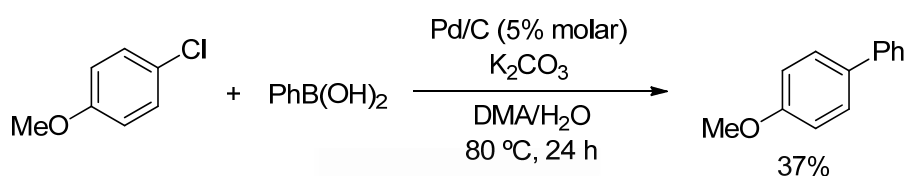
²⁰⁶Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak, B. M. *Org. Synth.* **1998**, 75, 61-68.

²⁰⁷Badone, F.; Baronil, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7170-7173.

²⁰⁸Bedford, R. B.; Blake, M. E.; Butts, C. P.; Holder, D. *Chem. Commun.* **2003**, 466-467.

²⁰⁹Monguchi, Y.; Sakai, K.; Endo, K.; Fujita, Y.; Niimura, M.; Yoshimura, M.; Mizusaki, T.; Sawama, Y.; Sajiki, H. *ChemCatChem* **2012**, 4, 546-558.

del catalizador heterogéneo) y al posterior reciclado del catalizador. De entre los diferentes soportes utilizados en estos catalizadores heterogéneos destacan la sílice, zeolitas, óxidos metálicos y diferentes polímeros orgánicos. El paladio soportado sobre carbono mostró ser un eficaz precatalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura entre cloruros de arilo desactivados y ácidos arilborónicos, utilizando un 5% molar de Pd en dimetilacetamida (DMA) acuosa (Esquema LXII).²¹⁰ El Pd metálico en polvo²¹¹ también ha sido empleado como precursor, libre de ligandos externos, para catalizar la reacción de Suzuki-Miyaura, así como las nanopartículas de Pd²¹² las cuales presentan su característica elevada superficie activa. Se ha de señalar, de hecho, que existen pruebas sobre la presencia de nanopartículas de Pd en las reacciones Suzuki-Miyaura catalizadas por Pd(OAc)₂.²¹³



Esquema LXII

5.2. Paladaciclos en la reacción Suzuki-Miyaura

Tal y como se indicó en el capítulo anterior, el desarrollo de nuevos paladaciclos, es decir, de complejos cíclicos de Pd en los que el ligando se encuentra coordinado al centro metálico mediante dos enlaces, siendo uno de ellos dativo, ha suscitado mucho interés durante los últimos años.¹¹⁸ Este tipo de catalizadores de Pd, cuya gran eficacia se basa en su lenta liberación de nanopartículas de Pd, pueden clasificarse en tres tipos principales, según el átomo donador: paladaciclos fosforados, sulfurados y nitrogenados. En 1995 se publicó el primer trabajo sobre el uso de un paladaciclo dímero fosforado **XXVIII** (Figura XIII) para el acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo activados, permitiendo bajar la carga de catalizador hasta 0.1% molar.²¹⁴ Desde entonces, el número de complejos ciclopaladados utilizados como catalizadores de reacciones Suzuki-Miyaura ha ido aumentando notablemente. El segundo paladaciclo fosforado **XXIX** (Figura XIII), cuyo ligando donador es concretamente un fosfito, se ha utilizado efectivamente para el acoplamiento Suzuki de

¹¹⁸ (a) Balantana, A.; Godard, C.; Claver, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937-4947; (b) *Palladacycles*; Dupont, J.; Pfeffer, M. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

²¹⁰ LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sun, Y.; Sowa, J. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555-1557.

²¹¹ (a) Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Hair, C. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1423-1425; (b) Kabalka, G. W.; Namboodiri, V.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2001**, 775-775; (c) Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M.; Hair, C. M.; Namboodiri, V. *Synthesis* **2003**, 217-225.

²¹² (a) Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385-2388; (b) Kim, S.-W.; Kim, M.; Lee, W. Y.; Hyeon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7642-7643; (c) Liu, Y.; Khemtong, C.; Hu, J. *Chem. Commun.* **2004**, 398-413.

²¹³ Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165-168.

²¹⁴ Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Ofele, K.; Bossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848-1849.

cloruros desactivados e impedidos estéricamente, obteniendo valores de TON (del inglés *Turnover number*) del orden de 10^5 , utilizando una cantidad de catalizador de tan sólo 0.0005% molar.²¹⁵ En cuanto a los paladacilos sulfurados, en los cuales el azufre actúa como átomo dativo, el bencil *tert*-butil tioéter **XXX** (Figura XIII) fue uno de los primeros paladacilos que se mostraron activos en reacciones de Suzuki de cloruros arílicos desactivados.²¹⁶ Referente a los complejos ciclopaladados nitrogenados, se ha de destacar los paladacilos derivados de oxima, los cuales, tal y como se indicó en el capítulo III, se han mostrado muy eficientes para una gran variedad de acoplamientos carbono-carbono.¹²¹ Por ejemplo, el paladacilo **XIV** derivado de la 4-hidroxiacetofenona, utilizado por el grupo de la Profesora Nájera (Figura XIII), dio lugar a resultados satisfactorios para el acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo desactivados con ácidos arilborónicos, utilizando cargas de Pd muy reducidas (1-0.01% molar).²¹⁷

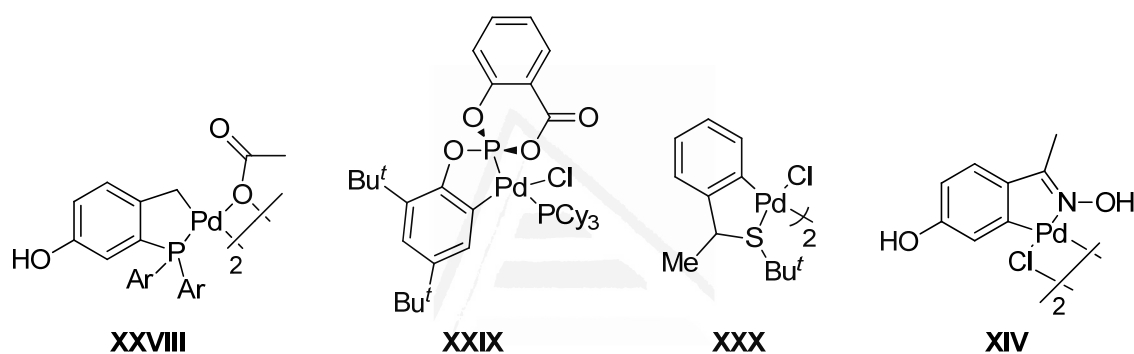


Figura XIII

5.3. Ligandos organofosforados en la reacción Suzuki-Miyaura

En 1997, el grupo de Shen²¹⁸ publicó el uso de triciclohexilfosfano (PCy₃) como ligando del paladio para el acoplamiento cruzado entre el ácido fenilborónico y cloruros de arilo activados. Desde entonces, el uso de fosfanos voluminosos ricos en electrones ha sido muy extendido para la reacción Suzuki-Miyaura ya que facilitan la etapa de la adición oxidante y el proceso de eliminación reductora. De este modo, Buchwald y colaboradores, llevaron a cabo el acoplamiento de ácidos borónicos con cloruros de arilo usando el complejo Pd₂(dba)₃ y el ligando organofosforado **XXXI** conocido como DavePhos (Figura XIV).²¹⁹ El grupo de Fu consiguió muy buenos resultados para el

¹²¹ (a) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2085-2091; (b) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 945-952; (c) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315-2322; (d) Alonso, D. A.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2891-2902.

²¹⁵ Bedford, R. B.; Hazelwood, S. L.; Limmert, M. E. *Chem. Commun.* **2002**, 2610-2611.

²¹⁶ Zim, D.; Gruber, A. S.; Eberling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881-2884.

²¹⁷ (a) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823-1826; (b) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588-5594.

²¹⁸ Shen, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575-5578.

²¹⁹ (a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723; (b) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561; (c) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.

acoplamiento entre ácidos arilborónicos y cloruros de arilo mediante el empleo del complejo de Pd(0) [Pd₂(dba)₃] y tri-*tert*-butilfosfano [P(*t*-Bu)₃] o triciclohexilfosfano (PCy₃) como ligandos.²²⁰ Por otro lado, el sistema catalítico formado por Pd(OAc)₂ y el derivado de dicitclohexilfosfano **XXXII** (Figura XIV) se ha empleado para el acoplamiento cruzado entre tosilatos de arilo y feniltrifluoroboratos de potasio.²²¹ En cuanto a las reacciones de alquenilación de cloruros aromáticos a partir de ácidos alquenilborónicos, el grupo de Thimmaiah ha desarrollado el uso de un ligando tipo fosfano monodentado **XXXIII** derivado del benzoferrroceno (Figura XIV).²²²

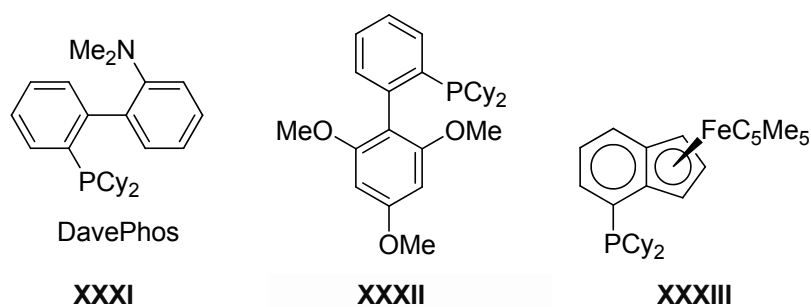


Figura XIV

5.4. Ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclico en la reacción Suzuki-Miyaura

Actualmente, la química de los carbenos *N*-heterocíclicos, NHC (del inglés *N-Heterocyclic Carbenes*) es un campo de gran interés que ha experimentado un notable desarrollo en las últimas dos décadas.^{127,223} Estos carbenos *N*-heterocíclicos, se han establecido firmemente como uno de los tipos de ligandos más versátiles para el químico orgánico. Por ello y debido también a que son objeto de estudio del presente capítulo serán comentados con mayor profundidad a continuación.

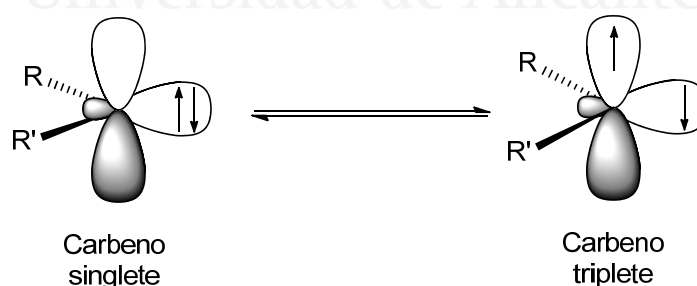


Figura XV

¹²⁷ (a) Köhl, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 592-607; (b) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6940-6952; (c) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8798-8801.

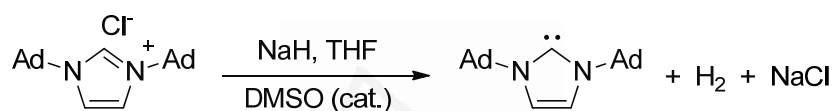
²²⁰ (a) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028; (b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555-1564.

²²¹ Zhang, L.; Meng, T.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9346-9349.

²²² Thimmaiah, M.; Zhang, X.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5605-5607.

²²³ Glorius, F. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Springer, 2007; (b) Cazin, C. S. J. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*; Springer, 2011.

Los carbenos son especies que presentan un carbono neutro divalente el cual contiene tan sólo seis electrones en su capa de valencia, siendo dos de ellos no enlazantes y cuya distribución da lugar a dos configuraciones electrónicas diferentes: singlete y triplete, ambos con hibridación sp^2 (Figura XV).²²⁴ En el carbeno singlete los dos electrones no-enlazantes se encuentran apareados en el mismo orbital híbrido sp^2 , por lo que se trata de su configuración más estable. Por el contrario, cuando los electrones se encuentran en dos orbitales distintos (uno en el sp^2 y otro en el p), se trata del carbeno triplete. Estas configuraciones electrónicas dotan a estas especies de una reactividad especial que puede variar considerablemente dependiendo de la estructura del carbeno, así como de la naturaleza de los grupos funcionales cercanos a dicho centro carbénico. De hecho, la estabilidad de los NHC se puede estimar en base a la diferencia energética entre el estado singlete y el estado triplete.²²⁵ La mayor estabilidad del estado singlete, conlleva a la posibilidad de formar fuertes enlaces con distintos metales de transición.



Esquema LXIII

Este tipo de carbenos comenzaron a ser estudiados a finales de los años 60 cuando de manera independiente Wanzlick²²⁶ y Öfele²²⁷ presentaron sus complejos de mercurio y cromo respectivamente, los cuales contenían ligandos NHC. El profesor Wanzlick postuló que en estos ligandos el carbono en posición 2 podía estar estabilizado por efecto electrón-dador de los nitrógenos adyacentes. Sin embargo, este hecho no fue confirmado hasta 1991, cuando el grupo de Arduengo²²⁸ consiguió aislar la primera estructura cristalina de un carbeno *N*-heterocíclico. Éste fue preparado por desprotonación del cloruro de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolio con hidruro de sodio (Esquema LXIII).

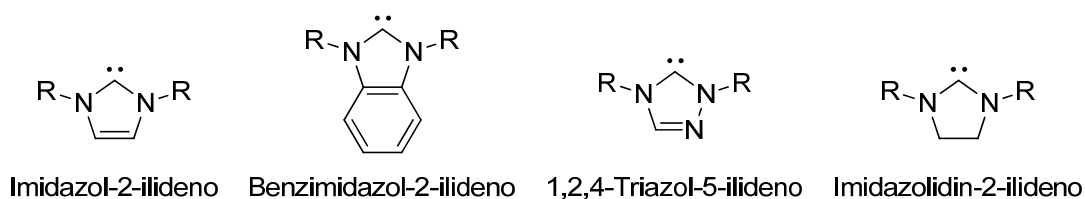


Figura XVI

Tal y como se indicó en el capítulo III, los carbenos *N*-heterocíclicos constituyen un importante tipo de carbenos, los cuales, a diferencia de otros carbenos considerados

²²⁴Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

²²⁵(a) Heinemann, C.; Müller, T.; Apeloig, Y.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2023-2038; (b) Herrmann, W. A.; Kocher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187.

²²⁶Wanzlick, H. W.; Schoenherr, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141-142.

²²⁷Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.

²²⁸Arduengo III, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

deficientes en electrones y gracias al carácter electrón-donor de los átomos de nitrógeno adyacentes al carbono carbénico, son capaces de actuar como nucleófilos, favoreciendo así tanto la adición oxidativa del electrófilo al complejo de Pd(0) como la eliminación reductora del producto de acoplamiento en el ciclo catalítico de la reacción Suzuki-Miyaura. Los tipos principales de NHC se encuentran representados en la Figura XVI. Este tipo de carbenos presentan una gran estabilidad debida tanto a factores electrónicos como estéricos¹²⁷ y, gracias a su fácil preparación a partir de las correspondientes sales de azolio, se han convertido en un interesante tema de estudio.¹²⁸

Los NHC derivados de imidazol-2-ilideno presentan 6 electrones π deslocalizados: 2 electrones π del doble enlace C4=C5 y 4 electrones π correspondientes a los dos pares de electrones de cada nitrógeno. Por ello, se puede asumir que estos NHC presentan cierta aromaticidad, pese a que el carbono carbénico no ceda ningún electrón, provocando de esta manera que la densidad de carga de los orbitales p no sea uniforme en los átomos que forman el anillo.^{225a} En el carbeno imidazol-2-ilideno, los dos átomos de nitrógeno adyacentes al carbono carbénico actúan como aceptores de electrones σ a través del enlace sencillo N-C2. Esta interacción unida a la retrodonación que tiene lugar a través de los orbitales π del enlace $\pi_N-\pi_{C2}$ contribuye notablemente a la estabilidad característica de estos carbenos *N*-heterocíclicos (Figura XVII).²²⁹ Además, el doble enlace C4=C5 proporciona una estabilización termodinámica adicional al anillo de al menos 20 Kcal·mol⁻¹. Los carbenos *N*-heterocíclicos presentan valores de TEP (del inglés *Tolman Electronic Parameter*) menores que sus análogos de fósforo, lo que se traduce en un mayor carácter electrón-donor de los carbenos frente a los ligandos de fósforo.²³⁰ La interpretación más aceptada de este hecho es que estos ligandos carbénicos son fuertes dadores σ y débiles aceptores π , aunque la naturaleza del enlace entre estos ligandos y el metal de transición en los complejos que forman es tema de debate por la comunidad científica. Aunque durante un tiempo los carbenos de Arduengo fueron considerados estrictamente como ligandos σ -dadores,^{129f,231} actualmente se ha aceptado que la retrodonación π del metal al carbono carbénico puede ser responsable de un 20-30% de la fortaleza del enlace carbono-metal en los complejos de estos ligandos con metales de transición.^{129f} A pesar de este grado de retrodonación- π , estos enlaces se consideran enlaces sencillos.^{230a}

¹²⁷ (a) Kühnl, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 592-607; (b) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6940-6952; (c) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8798-8801.

¹²⁸ Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290-1309.

^{129f} Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organometallics* **2004**, 23, 3640-3646.

^{225a} Heinemann, C.; Müller, T.; Apeloig, Y.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2023-2038.

²²⁹ Macdougall, P. J.; Bader, R. F. W. *Can. J. Chem.* **1986**, 1496-1508.

²³⁰ TEP "parámetro electrónico de Tolman" es un método basado en las frecuencias de carbonilo en IR que se puede utilizar para medir las propiedades electrónicas de ligandos que formen parte de un complejo metálico con ligandos CO: (a) Chianese, A. R.; Li, X.; Janzen, J. W.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2003**, 22, 1663-1667; (b) Kühnl, O. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 693-704.

²³¹ Boheme, C.; Frenking, G. *Organometallics* **1998**, 17, 5801-5809.

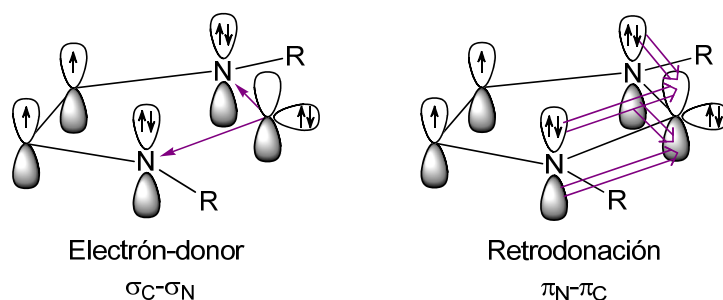
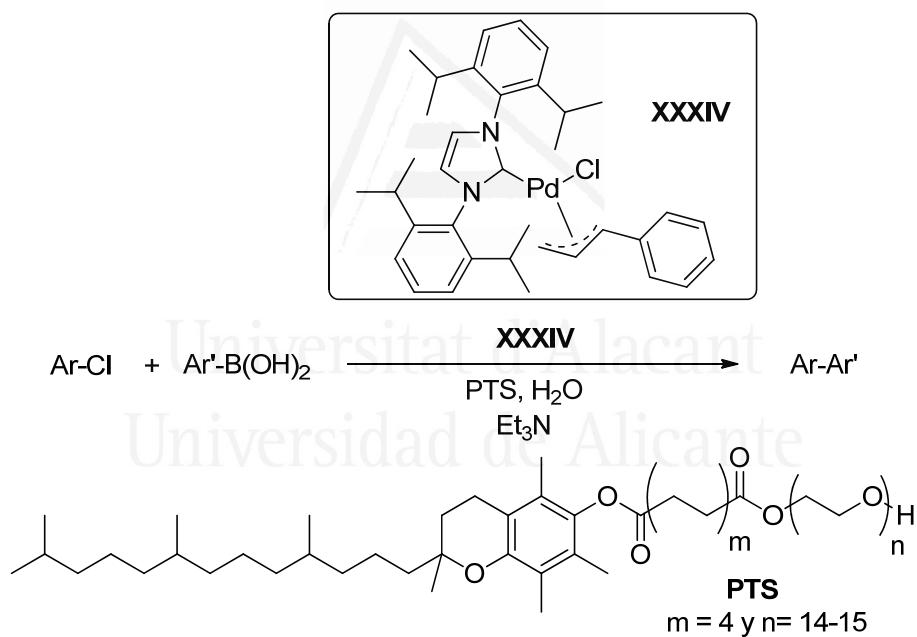


Figura XVII

Los complejos con ligandos NHC han mostrado una variedad de aplicaciones de gran interés, entre las que se incluye su uso en catálisis homogénea,²³² en química de materiales²³³ y los usos derivados de su actividad antibacteriana, antitumoral y citotóxica.²³⁴ Más recientemente, los carbenos *N*-heterocíclicos se han convertido también en valiosos catalizadores orgánicos en química molecular y en síntesis polimérica libre de metales.²³⁵



Esquema LXIV

²³² Para algunos ejemplos del uso de NHC en catálisis homogénea, ver: (a) Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247-2273; (b) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813; (c) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676; (d) Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598; (e) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742; (f) Yus, M.; Pastor, I. M. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 94-108.

²³³ Mercs, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903-1912.

²³⁴ Para algunos ejemplos de aplicación de NHC como antibacterianos, antitumorales y citotóxicos, ver: (a) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859-3884; (b) Cisnetti, F.; Gautier, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 12194-12196.

²³⁵ Fèvre, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142-2172.

La síntesis de biarilos en medio acuoso a partir de bromuros de arilo o heteroarilo mediante la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, se puede llevar a cabo a temperatura ambiente empleando como surfactante un derivado no iónico de naturaleza anfifílica de la vitamina E comercialmente asequible, el sebacato de polioxi-etileno α -tocoferol (PTS) (Esquema LXIV), en presencia de diferentes catalizadores de paladio.²³⁶ Entre ellos, el complejo de paladio con ligandos tipo NHC [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cloro[3-fenilalilo] paladio(II) XXXIV ha sido empleado en agua y en presencia de trietilamina como base, para el acoplamiento efectivo de cloruros de arilo y ácidos arilborónicos (Esquema LXIV).²³⁷

5.4.1. Carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados en la reacción Suzuki-Miyaura

Como se ha indicado anteriormente, los cationes imidazolios son los compuestos que han sido más empleados como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos. Consecuentemente, la introducción de grupos funcionales en los sustituyentes de los nitrógenos adyacentes al carbono carbénico ha suscitado un interés en investigación orgánica que ha ido aumentando gradualmente durante los últimos años. De este modo, una gran variedad de grupos funcionales han sido introducidos en la estructura de estos precursores carbénicos, modificando así sus propiedades tanto físicas como químicas. Estas variaciones persiguen distintos propósitos, como son: crear ligandos hemilábiles,²³⁸ modificar las propiedades electrónicas o estéricas del ligando o favorecer la transferencia de quiralidad.²³⁹

El método más sencillo para sintetizar sales de imidazolios consiste en hacer reaccionar anillos de imidazol *N*-sustituídos con un haluro de alquilo o arilo. De este modo, utilizando haluros de alquilo o arilo funcionalizados es posible generar sales de imidazolios funcionalizadas. Así, mediante métodos convencionales y sencillos, se pueden sintetizar sales de imidazolios que contengan diferentes grupos funcionales, como son cetonas,²⁴⁰ ésteres,²⁴¹ amidas,²⁴² éteres,²⁴³ halógenos,²⁴⁴ iminas,²⁴⁵

²³⁶Alonso, D. A.; Nájera, C. En *Science of Synthesis: Water in Organic Synthesis*; Kobayashi, S. Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2012; pp. 535-578.

²³⁷Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333-1336.

²³⁸El concepto de hemilabilidad se define para un ligando que posee al menos dos grupos funcionales dadores de los cuales uno de ellos se une fuertemente al metal mientras que el otro lo hace débilmente.

²³⁹(a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Diekes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769; (b) Tsoureas, N.; Danopoulos, A. A.; Tulloch, A. A. D.; Light, M. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 4750-4758; (c) Cesar, V.; Bellenim-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619-636.

²⁴⁰Yang, X.-D.; Zeng, X.-H.; Zhang, Y.-L.; Qing, C.; Song, W.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1892-1895.

²⁴¹McGinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741-748.

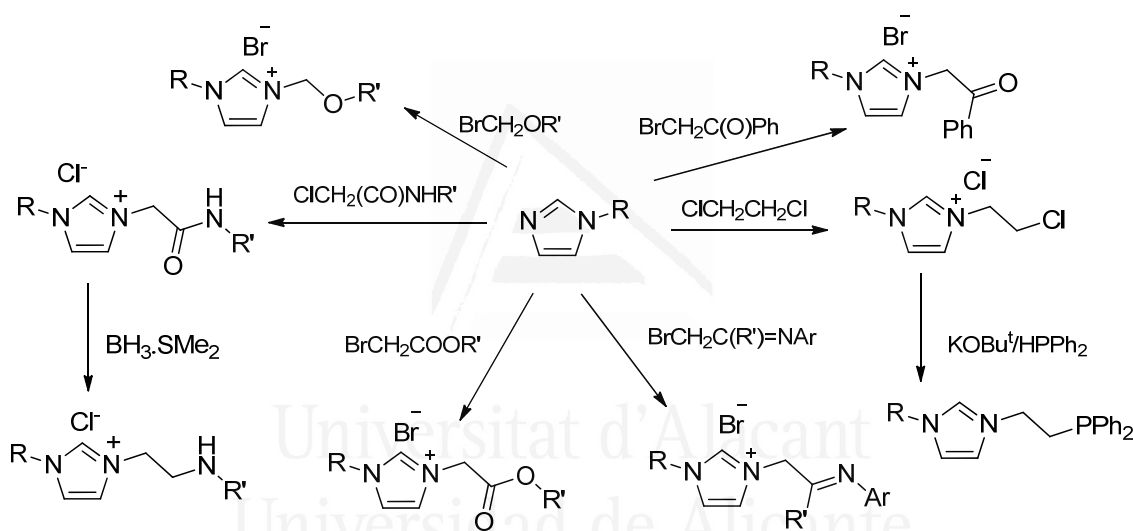
²⁴²(a) Tulloch, A. A. D.; Winston, S.; Danopoulos, A. A.; Eastham, G.; Hursthouse, M. B. *Dalton Transactions* **2003**, 699-708; (b) Ray, L.; Katiyar, V.; Raihan, H.; Nanavati, M. M.; Shaikh, P.; Ghosh, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3724-3730.

²⁴³Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357-366.

²⁴⁴Sun, J.; Wang, J.; Cheng, W.; Zhang, J.; Li, X.; Zhang, S.; She, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 654-660.

²⁴⁵Steiner, G.; Kopačka, H.; Ongania, K. H.; Wrust, K.; Preishuber-Pflügl, P.; Bildstein, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1325-1333.

fosfanos²⁴⁶ y aminas²⁴⁷ (Esquema LXV). La mayor limitación reside en la posterior metodología de formación del carbeno que se utilice, ya que generalmente el NHC libre se genera empleando una base para desprotonar la correspondiente sal de imidazolio, por lo que los grupos funcionales introducidos deben soportar dichas condiciones básicas. Por este motivo, los primeros grupos funcionales introducidos en los NHCs fueron éteres, fosfanos y aminas terciarias, mientras que otros grupos como aminas primarias y secundarias, amidas e hidroxilos fueron introducidos con posterioridad. También se ha logrado funcionalizar las sales de imidazolio con el grupo hidroxilo²⁴⁸ mediante apertura de epóxido, así como ácidos sulfónicos²⁴⁹ a través de apertura de sultonas (ésteres de sulfonato cíclicos). Además, es posible obtener sales de imidazolio funcionalizadas con ácidos carboxílicos^{242b,250} a través de síntesis completa del anillo de imidazol partiendo de glioxal, formaldehído, amoníaco y dos equivalentes de aminoácido.



Esquema LXV

Los derivados de imidazol con dos grupos carboxilato han sido empleados en la preparación de una serie de complejos de coordinación, con diferentes centros metálicos, como cesio, calcio, estroncio, bario,²⁵¹ manganeso,²⁵² zinc²⁵³ y algunos

²⁴⁶Lee, H. M.; Chiu, P. L.; Zeng, J. Y. *Inorg. Chim. Acta***2004**, 357, 4313-4321.

^{242b}Ray, L.; Katiyar, V.; Raihan, H.; Nanavati, M. M.; Shaikh, P.; Ghosh, P. *Eur. J. Inorg. Chem.***2006**, 3724-3730.

²⁴⁷Spencer, L. P.; Winston, S.; Fryzuk, M. D. *Organometallics***2004**, 23, 3372-3374.

²⁴⁸Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.***2004**, 1612-1613.

²⁴⁹Cole, A. C.; Jensen, J. L.; Ntai, I.; Tran, K. L. T.; Weaver, K. J.; Forbes, D. C.; Davis, J. H. *J. Am. Chem. Soc.***2002**, 124, 5962-5963.

²⁵⁰Meyer, A.; Taige, M. A.; Strassner, T. *J. Organomet. Chem.***2009**, 694, 1861-1868.

²⁵¹Fei, Z.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J. *Inorg. Chem.***2006**, 45, 6331-6337.

²⁵²Wang, X.; Li, X.-B.; Yan, R.-H.; Wang, Y.-Q.; Gao, E.-Q. *Dalton Trans.***2013**, 42, 10000-10010.

²⁵³(a) Fei, Z.; Zhao, D.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; Antoneijevic, S.; Bodenhausen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.***2005**, 44, 5720-5725; (b) Fei, Z.; Ang, W. H.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J. *Chem. Eur. J.***2006**, 12, 4014-4020.

lantánidos.²⁵⁴ Como se ha comentado anteriormente, las propiedades físicas y químicas de estos precursores de carbenos *N*-heterocíclicos se verán modificadas por la presencia de grupos funcionales en su estructura. Consecuentemente, además de la habilidad σ -donativa de estos ligandos NHC, los grupos carboxilo presentes en la sal de imidazolio pueden interactuar con el correspondiente centro metálico en el complejo de coordinación. De hecho, el efecto de este grupo funcional en la reacción de hidrosililación de alquenos catalizada por complejos de rodio que contienen estos ligandos NHC funcionalizados, ha sido recientemente estudiado por el grupo de Li y Peng.²⁵⁵

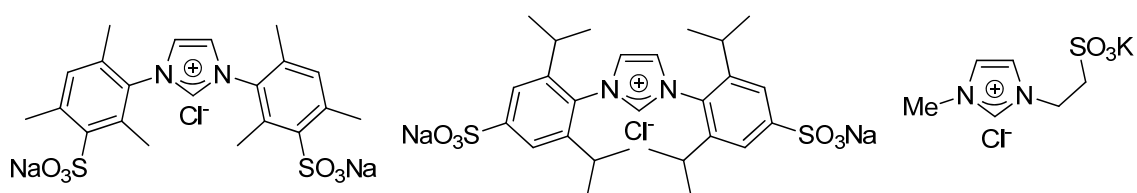


Figura XVIII

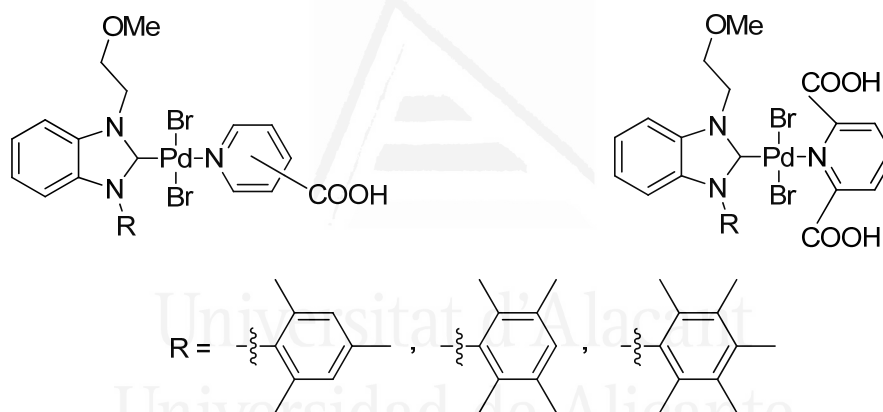


Figura XIX

Recientemente, diferentes carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados con grupos sulfonatos han sido sintetizados y empleados como ligandos de paladio para la catálisis de reacciones Suzuki-Miyaura en agua o en mezclas orgánicas acuosas. Algunos de estos ligandos se encuentran representados en la Figura XVIII.²⁵⁶ El grupo de Çetinkaya publicó en 2009 una serie de complejos de paladio con complejos NHC del tipo PEPPSI (del inglés *Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilisation and Initiation*) solubles en agua, en los cuales el anillo de piridina se encuentra funcionalizado con ácidos carboxílicos (Figura XIX).²⁵⁷

²⁵⁴Chai, X.-C.; Sun, Y.-Q.; Lei, R.; Chen, Y. P.; Zhang, S.; Cao, Y.-N.; Zhang, H. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *10*, 658-668.

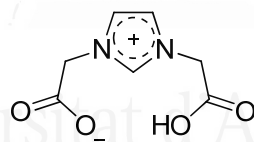
²⁵⁵Ma, C.; Li, J.; Peng, J.; Bai, Y.; Zhang, G.; Xiao, W.; Lai, G. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *727*, 28-36.

²⁵⁶(a) Fleckenstein, C.; Roy, S.; Leuthauser, S.; Plenio, H. *Chem. Commun.* **2007**, 2870-2872; (b) Roy, S.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1014-1022; (c) Godoy, F.; Segarra, C.; Poyatos, M.; Peris, E. **2011**, *30*, 684-688.

²⁵⁷Turkmen, H.; Can, R.; Çetinkaya, B. *Dalton Transactions* **2009**, 7039-7044.

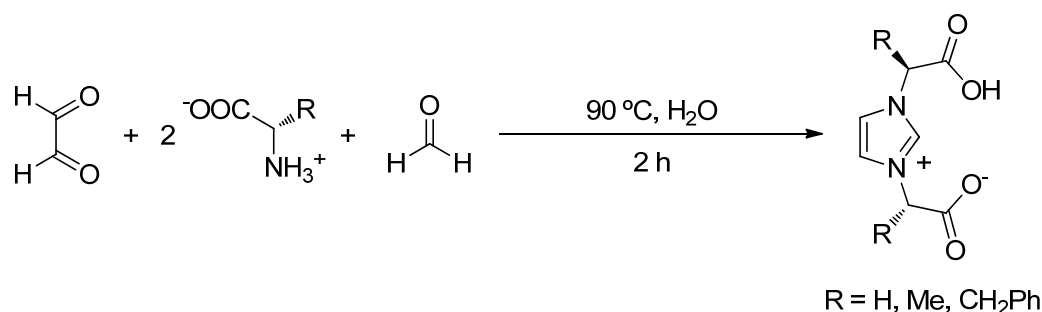
6. Precursor de NHC funcionalizado: 1,3-bis(carboximetil)imidazol

El compuesto 1,3-bis(carboximetil)imidazol **XXXV** (Figura XX) fue observado y aislado por primera vez en 1988 como producto de la reacción de Maillard²⁵⁸ entre la glicina con glioxal y formaldehído.²⁵⁹ Se conoce como reacción de Maillard al proceso no enzimático de degradación de azúcares en presencia de aminoácidos o grupos amino de proteínas o péptidos que conduce a la obtención de compuestos de bajo peso molecular.²⁶⁰ De este modo, Velisek y colaboradores descubrieron que la reacción entre glicina, formaldehído y glioxal da lugar a la formación del ácido carboxílico de carácter zwitteriónico **XXXV** (Figura XX), el cual se encuentra estabilizado por deslocalización de carga. Los autores estudiaron la estructura de este compuesto y determinaron que el anillo de imidazol es prácticamente plano, encontrándose los carbonos 4 y 5 ligeramente desplazados, y situándose los grupos ácido y carboxilo en un plano superior y otro plano inferior, respectivamente, a dicho ciclo. Esta sal presenta una estructura cristalina formada por cadenas en las que las moléculas se encuentran unidas entre sí a través de enlaces de hidrógeno entre los carboxilatos y los ácidos carboxílicos de moléculas vecinas. Un año después de la caracterización de este precursor carbénico, se descubrió que el 1,3-bis(carboximetil)imidazol también podía ser obtenido por condensación de glioxal y glicina,²⁶¹ siendo posible la síntesis completa del anillo de imidazol gracias a la presencia en el medio del grupo carboxiloliberado de la glicina en la formación de la diimina.



XXXV

Figura XX



Esquema LXVI

²⁵⁸ Primera referencia bibliográfica de la reacción de Maillard: Maillard, L. C. *Comp. Rend.* **1912**, *154*, 66-68; *Chem. Abstr.* **1912**, *6*, 7247.

²⁵⁹ (a) Kratochvil, B.; Ondracek, J.; Velisek, J.; Hasek, J. *Acta Crystallogr. C* **1988**, *44*, 1579-1582; (b) Davidek, T.; Velisek, J.; Davidek, J.; Pech, P. *J. Agric. Food. Chem.* **1991**, *39*, 1374-1377.

²⁶⁰ Smuda, M.; Glomb, M. A. *J. Agric. Food. Chem.* **2013**, *61*, 10198-10208.

²⁶¹ Velisek, J.; Davidek, J.; Trska, P.; Kavasnicka, F.; Velcová, K. *J. Food Sci.* **1989**, *54*, 1544-1546.

Por otro lado, la reacción del 1-trimetilsililimidazol con dos equivalentes de cloroacetato de metilo, seguida de hidrólisis ácida del correspondiente éster generado y tras tratamiento básico también da lugar a la síntesis del 1,3-bis(carboximetil)imidazol.²⁶² En 2010, el grupo de Kühl, inspirado por el trabajo de Velisek sobre la formación del zwitterión por medio de la reacción entre glioxal, glicina y formaldehído, decidió llevar a cabo la versión quiral del proceso. Para ello, decidió emplear aminoácidos quirales comercialmente asequibles, como alanina y fenilalanina, pudiendo así introducir tanto información quiral como la función ácida en estos precursores carbénicos *N*-heterocíclicos (Esquema LXVI).²⁶³



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

²⁶²Fei, Z.; Zhano, D.; Geldbach, T. J.; Sopelliti, R.; Dyson, P. J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4886-4893.

²⁶³Kühl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 393-397.

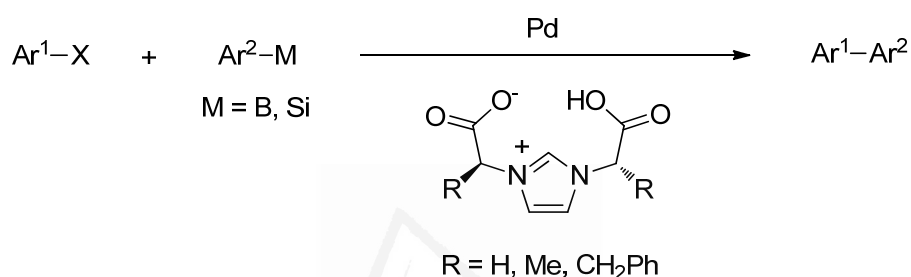


OBJETIVOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

OBJETIVOS

En base a los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, se consideró de interés estudiar el uso de derivados de imidazol funcionalizados con grupos carboxilo, como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos, en combinación con paladio como sistema catalítico para reacciones de acoplamiento cruzado, como son la reacción de Hiyama y la reacción de Suzuki-Miyaura para la síntesis de biarilos y estilbenos. Así mismo, se planteó el objetivo de llevar a cabo estas reacciones de acoplamiento de manera enantioselectiva para la síntesis de binaftilos, empleando para ello sales de imidazolio, funcionalizadas con grupos carboxilo, que contengan información quiral.





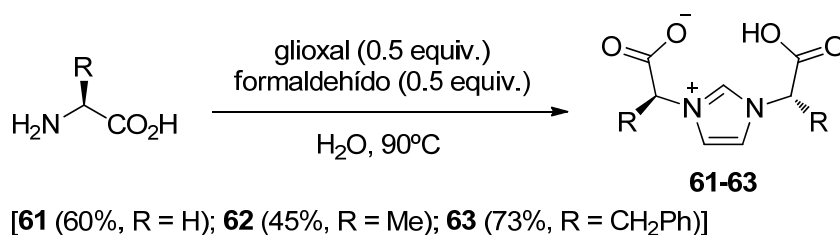
DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

Universitat d'Alicante
Universidad de Alicante

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Preparación de 1,3-bis(carboximetil)imidazol

La síntesis de la sal de 1,3-bis(carboximetil)imidazol **61** se llevó a cabo mediante reacción entre glicina, glioxal y formaldehído en agua a 90 °C (Esquema 15). Del mismo modo, empleando los aminoácidos L-alanina y L-fenilalanina, se prepararon los correspondientes derivados de imidazol **62** y **63** (Esquema 15).²⁶³



Esquema 15

2. Acoplamiento Hiyama

Una vez se dispuso del zwitterión **61**, se procedió a su evaluación como precursor de ligando carbénico para el paladio en la reacción de acoplamiento tipo Hiyama. Para tal fin, la reacción entre el fenil(trimetoxi)silano y el bromuro desactivado 4-bromoanisol, en presencia del sistema catalítico Pd(OAc)₂/**61**, fue elegida como reacción modelo para la síntesis del 4-metoxibifenilo **45**.

Con el fin de investigar sobre las condiciones óptimas de reacción mencionada, se planificó un “Diseño de Experimentos” (DoE del inglés *Desing of Experiments*)^{161,162} para su posterior análisis estadístico, considerando 4 variables: (a) disolvente (agua,

¹⁶¹Para una introducción sobre el diseño estadístico de experimentos (DoE), ver: Box, G. E. P.; Hunter, W. G.; Hunter, J. S. *An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*; Wiley: New York, 1978.

¹⁶²Para algunos ejemplos de aplicación de DoE en síntesis orgánica, ver: (a) Chen, J. J.; Nugent, T. C.; Lu, C. V.; Kondapally, S.; Giannousis, P.; Wang, Y.; Wilmot, J. T. *Org. Process Res. Devel.* **2003**, *7*, 313-317; (b) Aggarwal, V. K.; Staubitz, A. C.; Owen, M. *Org. Process Res. Devel.* **2006**, *10*, 64-69; (c) Veum, L.; Pereira, S. R. M.; van der Waal, J. C.; Hanefeld, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1664-1671; (d) Kuethe, J. T.; Tellers, D. M.; Weissman, S. A.; Yasuda, N. *Org. Process Res. Devel.* **2009**, *13*, 471-477; (e) Mendiola, J.; García-Cerrada, S.; de Frutos, Ó.; de la Puente, M. L.; Gu, R. L.; Khau, V. V. *Org. Process Res. Devel.* **2009**, *13*, 292-296; (f) Massari, L.; Panelli, L.; Hughes, M.; Stazi, F.; Maton, W.; Westerduin, P.; Scaravelli, F.; Bacchi, S. *Org. Process Res. Devel.* **2010**, *14*, 1364-1372; (g) Mateos, C.; Mendiola, J.; Carpintero, M.; Mínguez, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4924-4927; (h) Mathiessen, B.; Jensen, A. T. I.; Zhuravlev, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7796-7805; (i) Nishimura, K.; Kinugawa, M. *Org. Process Res. Devel.* **2012**, *16*, 225-231; (j) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3151-3156; (k) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 6154-6161.

²⁶³Kühl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 393-397.

etanol o sin disolvente), (b) cantidad de paladio (0.1 o 0.5% molar), (c) relación entre Pd/compuesto **61** (1:1, 1:2 y 1:5, así como sin el compuesto **61**) y (d) base (NaOH, KOH y NaOAc), tal y como se expone en la Tabla 14.

Tabla 14. Parámetros y niveles del DoE

<u>Disolvente</u>	<u>Paladio (% molar)</u>	<u>Relación Pd/Ligando</u>	<u>Base</u>
Agua	0.1	Sin ligando	NaOH
Etanol	0.5	1:1	KOH
Ninguno		1:2	NaOAc
		1:5	

La primera serie de experimentos se seleccionó de acuerdo con las matrices diseñadas por Taguchi (matriz L25). Así, se realizaron los 25 experimentos que se recogen en la Tabla 15, obteniendo el producto **45** con rendimientos que varían entre el 0 y el 54% (Tabla 15). Un análisis más detallado de los resultados obtenidos,¹⁶³ en función de cada una de las variables estudiadas, permitió observar que la reacción transcurre mejor en ausencia de disolvente y empleando NaOH como base (Figura 22). El compuesto **61** no parece, pese a la presencia de los grupos carboxilatos en su estructura, mejorar la actividad del catalizador en disolventes polares próticos. También, tras este primer análisis, se observó que el empleo del compuesto **61** puede mejorar la actividad catalítica. Si bien es cierto que el uso de mayor cantidad de imidazol **61** (proporción 1:5) da lugar, en general, a peores resultados que cuando se emplean proporciones paladio/**61** 1:1 o 1:2 (Figura 23).

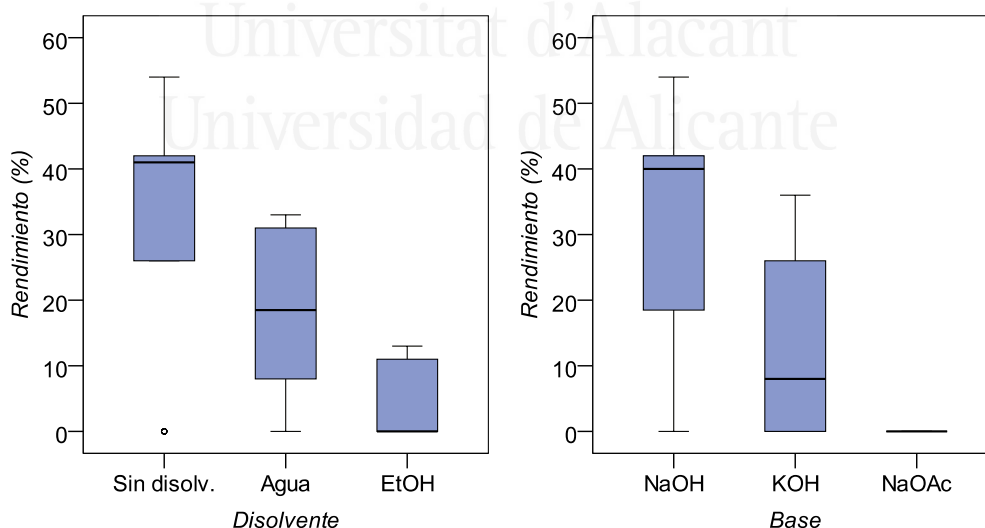
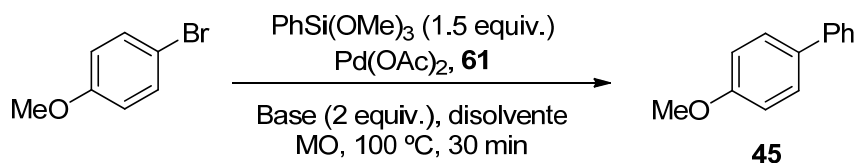


Figura 22

¹⁶³Los datos fueron analizados empleando el programa informático *IBM SPSS Statistics Version 21*.

Tabla 15. Reacción de acoplamiento Hiyama entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico bajo irradiación de microondas.^[a]



Entrada	Disolvente	Pd(OAc) ₂ [% molar]	Proporción Pd/ 61	Base	Rto [%] ^[b]
1	ninguno	0.1	Sin 61	NaOH	42
2	ninguno	0.1	1:1	KOH	36
3	ninguno	0.1	1:2	NaOH	48
4	ninguno	0.1	1:5	NaOAc	0
5	ninguno	0.5	1:2	NaOH	42
6	H ₂ O	0.1	Sin 61	NaOH	15
7	H ₂ O	0.1	1:1	NaOAc	0
8	H ₂ O	0.1	1:2	NaOH	31
9	H ₂ O	0.1	1:5	NaOH	22
10	H ₂ O	0.5	1:2	KOH	8
11	EtOH	0.1	Sin 61	NaOH	11
12	EtOH	0.1	1:1	NaOH	13
13	EtOH	0.1	1:2	KOH	0
14	EtOH	0.1	1:5	NaOH	0
15	EtOH	0.5	1:2	NaOAc	0
16	ninguno	0.1	Sin 61	KOH	26
17	ninguno	0.1	1:1	NaOH	40
18	ninguno	0.1	1:2	NaOAc	0
19	ninguno	0.1	1:5	NaOH	42
20	ninguno	0.5	1:2	NaOH	46
21	ninguno	0.1	Sin 61	NaOAc	0
22	H ₂ O	0.1	1:1	NaOH	33
23	ninguno	0.1	1:2	NaOH	41
24	EtOH	0.1	1:5	KOH	0
25	ninguno	0.5	1:2	NaOH	54

[a] Condiciones de reacción: 4-bromoanisol (0.5 mmol), fenil(trimetoxi)silano (0.75 mmol), base (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 o 0.5% molar), ligando (ninguno, 0.1, 0.2, 0.5 o 1% molar), disolvente (1 mL), 100 °C (potencia inicial 80 W), 30 min. [b] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando tridecano como patrón interno.

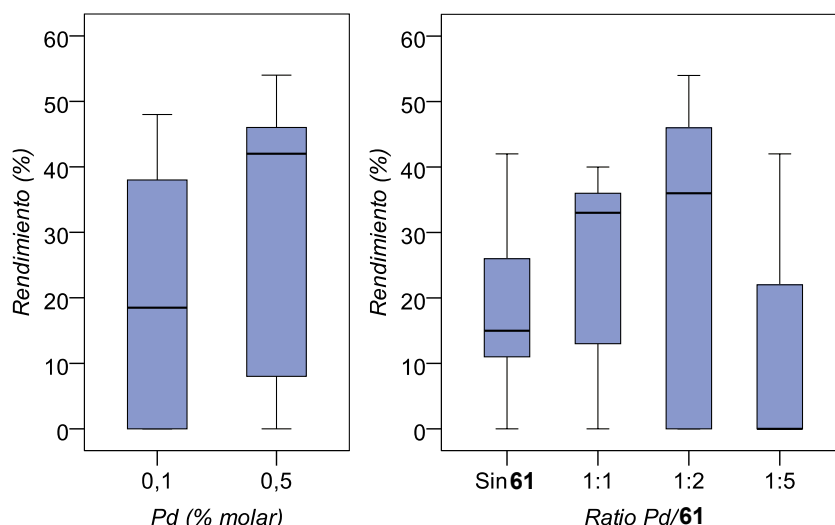
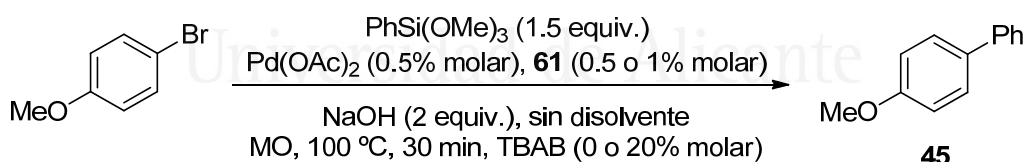


Figura 23

Para continuar el estudio se comprobó si existía diferencia significativa al llevar a cabo la reacción con una proporción 1:1 o 1:2, observando que el resultado era similar en ambos casos (Tabla 16, entradas 1 y 2). El intento de mejorar el rendimiento empleando un aditivo como TBAB no fue positivo, y el producto se obtuvo con rendimiento similar al obtenido en ausencia de aditivo (Tabla 16, entrada 3). Por último, se comprobó que la reacción se puede llevar a cabo por calentamiento convencional (6 horas) aunque sin mejora de los resultados (Tabla 16, entrada 4).

Tabla 16. Reacción de acoplamiento Hiyama entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico bajo irradiación de microondas catalizado por Pd(OAc)₂/61.^[a]



Entrada	61 [% molar]	TBAB [% molar]	Rto. [%] ^[b]
1	1	0	54
2	0.5	0	53
3	0.5	20	56
4 ^[c]	0.5	0	59

[a] Condiciones de reacción: 4-bromoanisol (0.5 mmol), fenil(trimetoxi)silano (0.75 mmol), Base (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.5% molar), ligando (0.5 o 1% molar), disolvente (1 mL), 100 °C (potencia inicial 80 W), 30 min. [b] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando tridecano como patrón interno. [c] Reacción llevada a cabo por calentamiento térmico a 100 °C durante 6 horas.

Así pues, este tipo de derivados de imidazol en combinación con paladio es capaz de catalizar el acoplamiento entre haluros de arilo y reactivos de silicio, aunque de manera menos efectiva que otros derivados de imidazol. El uso de derivados de imidazol hidroxifuncionalizados ha mostrado ser más activo que el compuesto 61 en

combinación con acetato de paladio(II) para este tipo de transformación, aunque las condiciones óptimas en ambos casos han resultado ser similares.¹³³

3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura

Adicionalmente, se consideró interesante evaluar el compuesto **61** como posible ligando del paladio para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, empleando ácidos borónicos y tetrafluoroboratos de potasio.

3.1 Optimización de los parámetros

Para evaluar la actividad del sistema catalítico Pd(OAc)₂/**61** en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, se eligió la reacción entre el bromuro desactivado 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico como reacción modelo para la síntesis del 4-metoxibifenilo **45**. Entre las diferentes variables que pueden influir en el rendimiento del biarilo **45**, se consideraron los siguientes cinco parámetros: disolvente, base, aditivo, carga de paladio y proporción paladio/**61** (Tabla 17).

Tabla 17. Parámetros y niveles del DoE

<u>Disolvente</u>	<u>Base</u>	<u>Aditivo</u>	<u>Paladio (% molar)</u>	<u>Relación Pd/61</u>
Agua	K ₂ CO ₃	Ninguno	0.1	Sin 61
Metanol	Cs ₂ CO ₃	TBAB	0.2	2:1
Tolueno	KHCO ₃	CTAB	0.5	1:1
DMA	K ₃ PO ₄	PTS		1:2
	Et ₃ N			1:5

En base a la naturaleza zwitteriónica del ligando **61**, se eligieron disolventes polares próticos, como el agua y el metanol. Para una posterior comparación con éstos, la dimetilacetamida (DMA) fue escogida como disolvente polar no-prótico y el tolueno como disolvente apolar. En cuanto a la base, la cual desempeña un papel de suma importancia en la reacción Suzuki-Miyaura,²⁶⁴ se utilizaron los carbonatos comúnmente empleados en este tipo de acoplamientos K₂CO₃ y Cs₂CO₃, junto a otras bases inorgánicas como KHCO₃ y K₃PO₄ y, como base orgánica, trietilamina. La presencia o ausencia de aditivo fue también objeto de estudio debido a la propiedad que presentan ciertos surfactantes de estabilizar especies activas de paladio. De este modo, el empleo de surfactantes iónicos como el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y el bromuro de hexadeciltrimetilamonio o cetiltrimetilamonio (CTAB), así como surfactantes no iónicos, como el PTS, fueron incluidos en este estudio. La carga de catalizador fue estudiada a tres niveles: 0.1, 0.2 y 0.5% molar. Puesto que el uso del derivado de

¹³³(a) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7174-7181; (b) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1479-1484.

²⁶⁴ Ver antecedentes bibliográficos capítulo IV (páginas 136-139).

imidazol **61** como precursor de NHC funcionalizado con grupos carboxilo puede favorecer la estabilización de las especies activas de paladio, especialmente en disolventes polares, se decidió estudiar diferentes proporciones Pd/**61**, 2:1, 1:1, 1:2 y 1:5, así como la ausencia de ligando en el medio de reacción (Tabla 17).

Una vez fijados los 5 parámetros a optimizar considerando los 3 o 5 niveles establecidos para cada uno, se planificó un número mínimo de experimentos con el objetivo de obtener la máxima información sobre cuáles son los factores críticos y cuál es la mejor combinación de ellos para maximizar el rendimiento del producto de acoplamiento **45**. Para ello, se hizo uso de un estudio estadístico basado en un método de “Diseño de Experimentos” (DoE del inglés *Design of Experiments*), siendo la primera selección de dichos ensayos de acuerdo a la matriz L25 de Taguchi. Adicionalmente, se consideró de interés comparar el calentamiento convencional (110 °C, 5 h, tubo de presión) con el calentamiento por microondas (100 °C, 30 min, 80 W de potencia inicial, en tubo sellado), por lo que los 25 experimentos se realizaron por duplicado utilizando ambos métodos. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 18, y el análisis de los datos se representa en las Figuras 24-26.¹⁶³

Comparando las dos columnas de rendimiento del biarilo **45**, se pudo comprobar que la reacción transcurre de manera más efectiva mediante calentamiento convencional que usando irradiación de microondas. En el primer diagrama de la Figura 24 se puede ver que es posible llegar a obtener mejores resultados con calentamiento convencional que con microondas. De acuerdo con nuestra hipótesis inicial, la presencia de los grupos carboxilo en el ligando favorece la formación del sistema catalítico cuando la reacción tiene lugar en un disolvente prótico, como son el agua y el metanol. Utilizando estos disolventes, los rendimientos obtenidos fueron mayores que aquellos obtenidos usando disolventes polares apróticos como la DMA o disolventes apolares como el tolueno (Figura 24). Pese a que la reacción puede ocurrir en ausencia de ligando, el uso de una cantidad adecuada del producto **61** (proporción paladio/**61**, 1:1 y 1:2) permitió incrementar los rendimientos de manera significativa (Figura 25). En cuanto a la carga de paladio, se ha de indicar que no se obtuvieron diferencias notables al utilizar las distintas cantidades de Pd(OAc)₂ estudiadas, por lo que se decidió continuar el estudio con la carga más baja de Pd(OAc)₂, 0.1% molar (Figura 25). Los resultados obtenidos hasta el momento sobre el empleo o no de un surfactante como aditivo no fueron muy esclarecedores, aunque lo que sí se pudo comprobar es que la naturaleza de dicho surfactante no produce diferencias significativas (Figura 26). En lo que concierne a la naturaleza de la base, los mejores resultados se obtuvieron usando carbonatos, por lo que se decidió continuar la optimización con ambos, K₂CO₃ y Cs₂CO₃ (Figura 26). También se pudo concluir que la base orgánica Et₃N no es una base idónea para este

¹⁶³Los datos fueron analizados empleando el programa informático *IBM SPSS Statistics Version 21*.

sistema catalítico, proporcionando rendimientos bajos independientemente del resto de parámetros utilizados (Figura 26 y Tabla 18, entradas 5, 8, 15, 20 y 25).

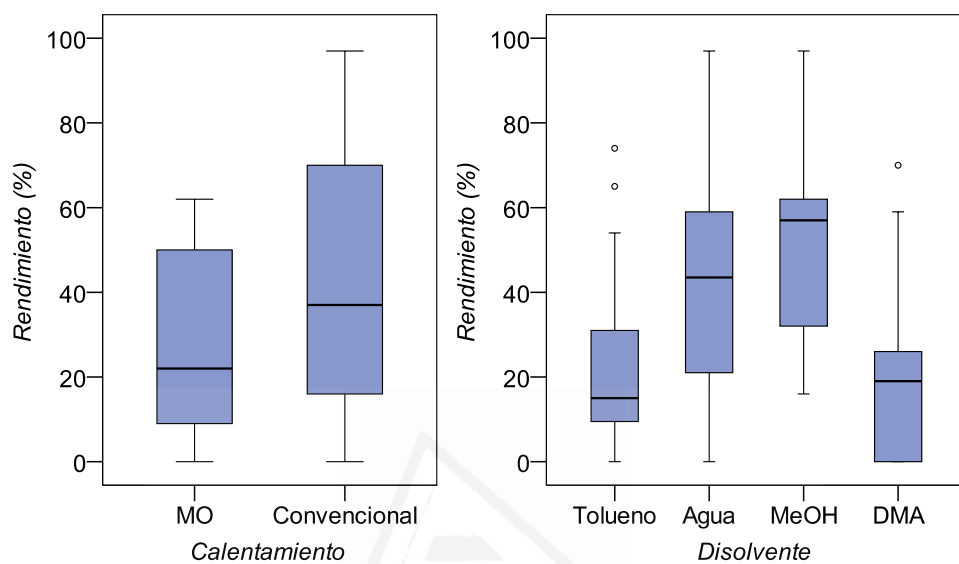


Figura 24

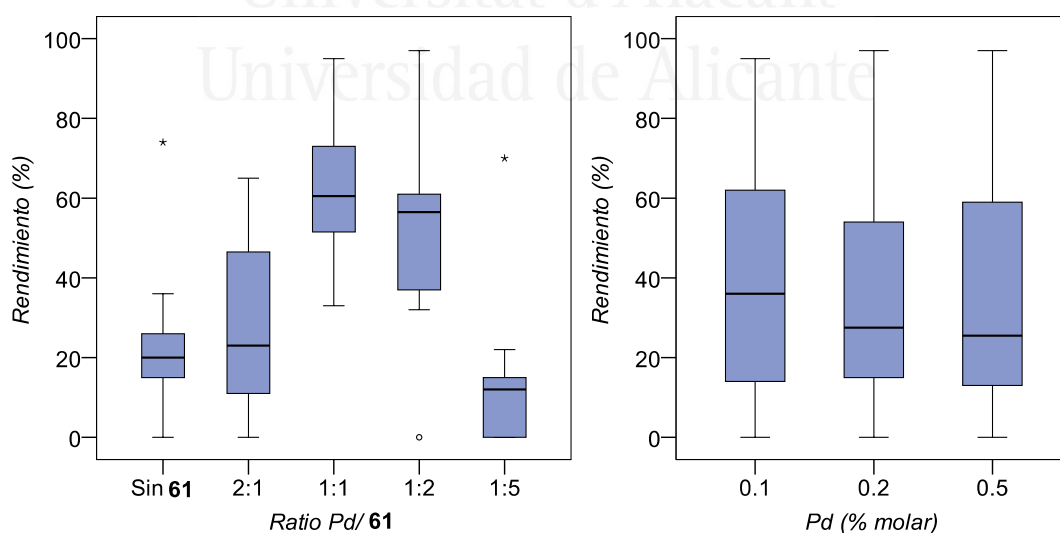
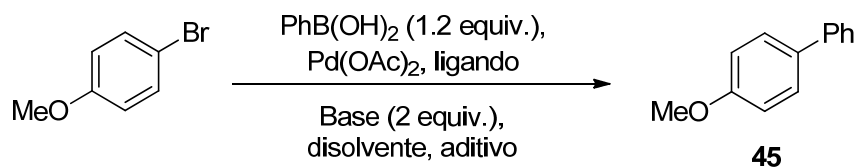


Figura 25

Tabla 18. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico. Calentamiento convencional vs microondas.^[a]



Entrada	Disolvente	Base	Aditivo ^[b]	Pd(OAc) ₂ (% molar)	Proporción Pd/ 61	Rto [%] ^[c]	
						MO ^[d]	Calent. Conv. ^[e]
1	Tolueno	K ₂ CO ₃	---	0.1	Sin 61	15	74
2	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	TBAB	0.2	2:1	39	65
3	Tolueno	KHCO ₃	CTAB	0.5	2:1	23	13
4	Tolueno	K ₃ PO ₄	PTS	0.1	1:5	0	22
5	Tolueno	Et ₃ N	---	0.2	1:5	5	10
6	Tolueno	K ₂ CO ₃	CTAB	0.5	2:1	0	54
7	Tolueno	KHCO ₃	TBAB	0.1	1:5	15	14
8	Tolueno	Et ₃ N	PTS	0.5	2:1	9	17
9	Agua	Cs ₂ CO ₃	---	0.2	1:2	0	37
10	Agua	K ₃ PO ₄	CTAB	0.2	Sin 61	19	0
11	Agua	K ₂ CO ₃	TBAB	0.5	1:1	59	71
12	Agua	Cs ₂ CO ₃	CTAB	0.5	1:2	59	97
13	Agua	KHCO ₃	PTS	0.2	Sin 61	21	36
14	Agua	K ₃ PO ₄	CTAB	0.1	1:1	50	95
15	Agua	Et ₃ N	---	0.2	1:1	53	33
16	MeOH	K ₂ CO ₃	---	0.1	1:1	62	75
17	MeOH	Cs ₂ CO ₃	PTS	0.1	1:2	51	60
18	MeOH	KHCO ₃	TBAB	0.2	1:2	54	97
19	MeOH	K ₃ PO ₄	---	0.5	1:2	32	61
20	MeOH	Et ₃ N	TBAB	0.2	Sin 61	22	16
21	DMA	K ₂ CO ₃	PTS	0.2	1:5	15	70
22	DMA	Cs ₂ CO ₃	TBAB	0.5	Sin 61	26	0
23	DMA	KHCO ₃	---	0.5	2:1	23	59
24	DMA	K ₃ PO ₄	TBAB	0.5	2:1	9	25
25	DMA	Et ₃ N	CTAB	0.1	1:5	0	0

[a] Reacción llevada a cabo con 4-bromoanisol (0.5 mmol) y ácido fenilborónico (0.6 mmol) empleando las correspondientes condiciones de reacción. [b] Se empleó un 20% molar del correspondiente aditivo. [c] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando decano como patrón interno. [d] Reacción irradiada en un tubo sellado a 80 W de potencia inicial, manteniendo la temperatura a 100 °C durante 30 min. [e] Reacción calentada a 110 °C durante 5 h en un tubo de presión.

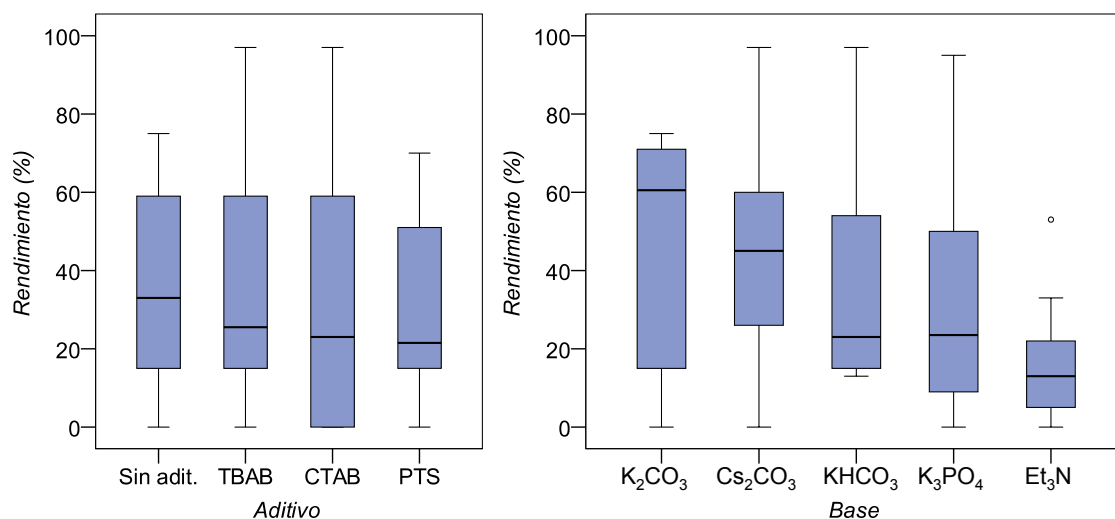


Figura 26

Teniendo en cuenta la información obtenida hasta el momento, se decidió preparar una nueva serie de experimentos con el fin de esclarecer cuáles son las mejores condiciones de reacción. Para ello, las reacciones se llevaron a cabo mediante calentamiento convencional (110 °C, durante 5 h) en agua o en metanol, empleando un 0.1% molar de Pd(OAc)₂ en combinación con un 0.1 o un 0.2% molar del ligando **61**, en presencia o no de CTAB como aditivo (20% molar) y usando K₂CO₃ o Cs₂CO₃ como base. Los 16 experimentos resultantes de un diseño factorial 4², considerando los 2 niveles mencionados de cada uno de los 4 parámetros por optimizar, se encuentran recogidos en la Tabla 19.

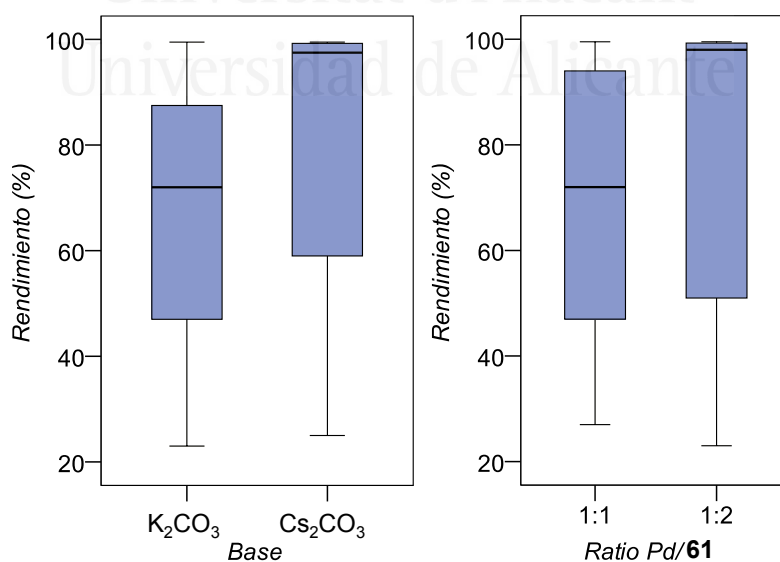
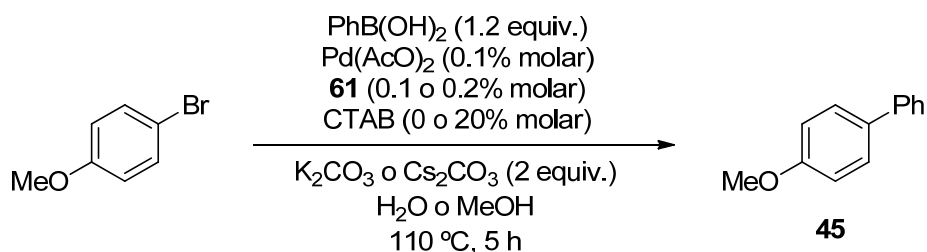


Figura 27

Los resultados muestran que entre las dos bases, es el carbonato de cesio la que estadísticamente produce mayores rendimientos del producto de acoplamiento **45** (Figura 27). Del mismo modo, el procesado estadístico de los resultados obtenidos esclarece que la proporción 1:2 paladio/**61** resulta más eficaz que la 1:1 (Figura 27).

Tabla 19. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico.^[a]



Entrada	Disolvente	Base	Aditivo ^[b]	ProporciónPd/ 61	Rto [%] ^[c]
1	MeOH	K ₂ CO ₃	CTAB	1:1	69
2	MeOH	K ₂ CO ₃	CTAB	1:2	77
3	MeOH	K ₂ CO ₃	---	1:1	75
4	MeOH	K ₂ CO ₃	---	1:2	□99
5	MeOH	Cs ₂ CO ₃	CTAB	1:1	97
6	MeOH	Cs ₂ CO ₃	CTAB	1:2	98
7	MeOH	Cs ₂ CO ₃	---	1:1	□99
8	MeOH	Cs ₂ CO ₃	---	1:2	□99
9	H ₂ O	K ₂ CO ₃	CTAB	1:1	64
10	H ₂ O	K ₂ CO ₃	CTAB	1:2	98
11	H ₂ O	K ₂ CO ₃	---	1:1	30
12	H ₂ O	K ₂ CO ₃	---	1:2	23
13	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	CTAB	1:1	91
14	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	CTAB	1:2	99
15	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	---	1:1	27
16	H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	---	1:2	25

[a] Reacción llevada a cabo con 4-bromoanisol (0.5 mmol) y ácido fenilborónico (0.6 mmol), calentamiento convencional a 110 °C durante 5h, en presencia de un 0.1% molar de Pd(OAc)₂. [b] Se empleó un 20% molar del correspondiente aditivo. [c] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando decano como patrón interno.

Observando la Tabla 19 se puede comprobar fácilmente que, en general, el bariilo **45** se obtuvo con mayores rendimientos cuando la reacción se llevó a cabo en metanol que cuando ésta fue en agua (Figura 28). Sin embargo, tal y como se puede ver en la Figura 28, al emplear agua como disolvente y bajo determinadas condiciones específicas (Cs_2CO_3 como base, en presencia de CTAB como aditivo y con una proporción Pd/**61** de 1:2), el producto **45** pudo ser obtenido también con un 99% de rendimiento. En este punto del análisis, cabe señalar que el uso de aditivo resulta crucial al transcurrir la reacción en agua, mientras que en metanol ocurre lo contrario (Figura 28). De hecho, ambos parámetros (disolvente y aditivo) presentan una importante interacción, la cual se muestra en el Figura 29.²⁶⁵ En ausencia de aditivo la reacción funciona mejor en metanol; pero en presencia de CTAB como aditivo no existe una diferencia significativa entre ambos disolventes, aunque los rendimientos fueron ligeramente superiores en agua.

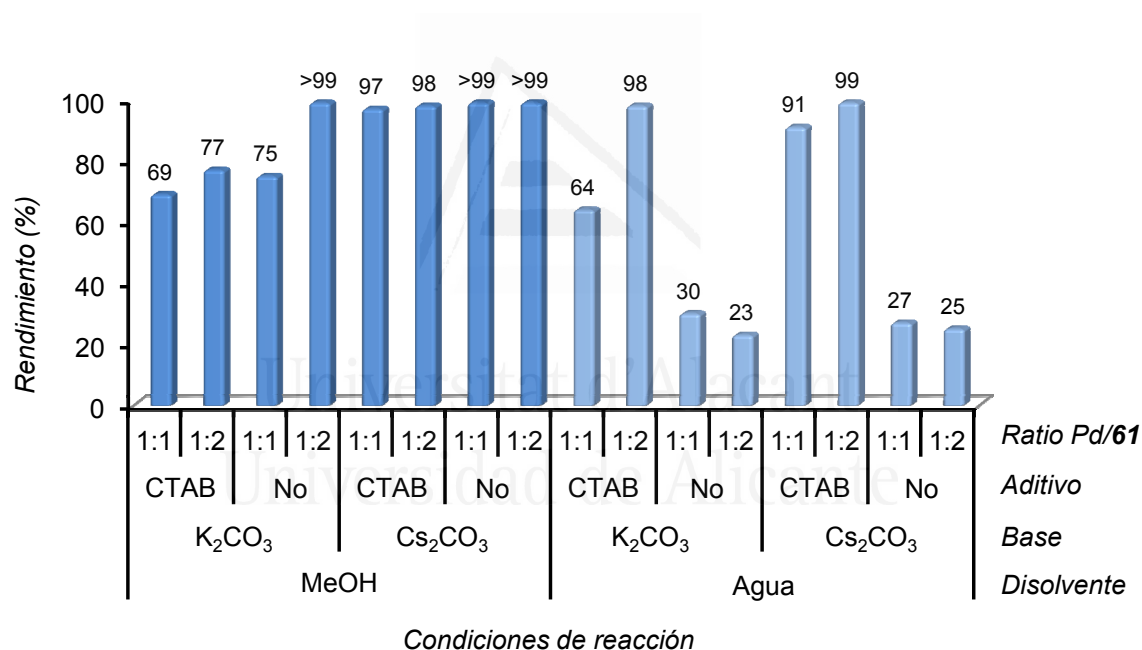


Figura 28

Un análisis adicional de los datos reveló que también existe una pequeña interacción entre las variables del aditivo y de la proporción Pd/**61**, mientras que no existe interacción alguna entre los parámetros de disolvente y de la proporción Pd/**61** (Figura 30).²⁶⁵

²⁶⁵ En la Figura 29 y 30, se representa la mediana del rendimiento en función de los distintos parámetros. En estas gráficas si las líneas son paralelas no existe interacción entre las variables, pero si no lo son existe una interacción entre ambos parámetros.

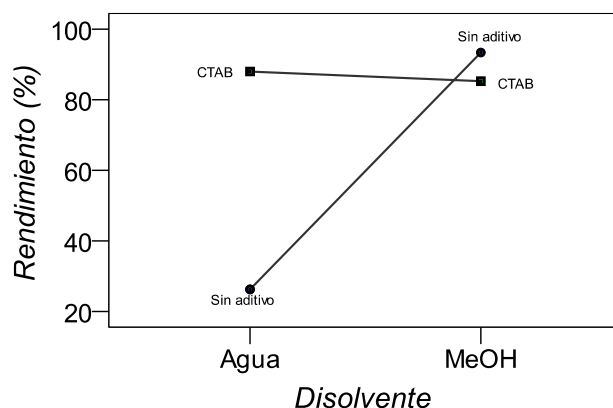


Figura 29

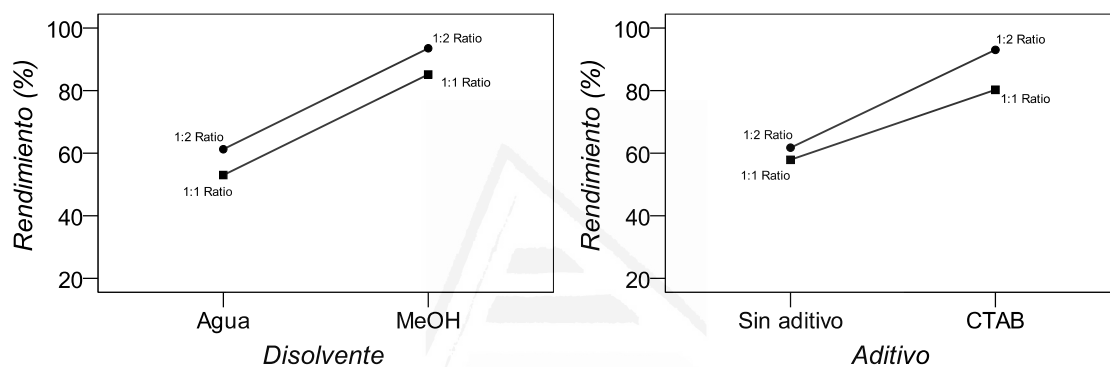


Figura 30

De acuerdo a los resultados obtenidos, se pudo afirmar que las mejores condiciones de reacción para el sistema catalítico Pd/**61** son aquellas que involucran el uso de Cs_2CO_3 (2 equiv.), 0.1% molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 0.2% molar de **61**, tanto en MeOH como en $\text{H}_2\text{O}/\text{CTAB}$ (Tabla 20). A ambas condiciones óptimas se les ha denominado método A (MeOH) y método B ($\text{H}_2\text{O}/\text{CTAB}$), respectivamente (Tabla 20). Al realizarse la reacción a temperatura ambiente, en vez de a 110 °C, durante 5 h en MeOH, se comprobó que el producto de acoplamiento **45** se obtiene con un 54% de rendimiento (Tabla 20, entrada 3), permaneciendo el sistema catalítico activo y pudiendo trabajar hasta completar la reacción en 12 h (Tabla 20, entrada 4). Se pudo comprobar también que, en MeOH (método A), la actividad del sistema catalítico se mantiene inalterada al reducir el tiempo de reacción a 15 minutos, incluso disminuyendo también la temperatura hasta 65 °C (Tabla 20, entradas 5 y 6). Desafortunadamente, el sistema catalítico en $\text{H}_2\text{O}/\text{CTAB}$ (método B) resultó ser menos activo: disminuyendo la temperatura a 25 °C, el producto se obtuvo con tan sólo un 15% de rendimiento tras 5 h (Tabla 20, entrada 7) y a 110 °C tras 15 min, el producto se formó sólo con un 40% de rendimiento (Tabla 20, entrada 8). Debido a estos resultados, las condiciones experimentales descritas por el denominado método A (MeOH) fueron

elegidas como las mejores condiciones de reacción para el sistema catalítico Pd/**61** para el acoplamiento entre el ácido fenilborónico y el 4-bromoanisol.

Tabla 20. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre reactivos de boro y 4-bromoanisol en MeOH y H₂O/CTAB.^[a]

4-bromoanisole + 1.2 Ph-Y $\xrightarrow[\text{T (°C), tiempo}]{\text{Método A o B}}$ 4-phenoxyanisole (**45**)

Método A

MeOH

0.1% molar Pd(OAc)₂

0.2% molar **61**

Cs₂CO₃ (2 equiv.)

Método B

H₂O

20% molar CTAB

0.1% molar Pd(OAc)₂

0.2% molar **61**

Cs₂CO₃ (2 equiv.)

Entrada	Método	Y	T (°C)	Tiempo	Rto [%] ^[b]
1	A	B(OH) ₂	110	5 h	□99
2	B	B(OH) ₂	110	5 h	99
3	A	B(OH) ₂	25	5 h	54
4	A	B(OH) ₂	25	12 h	99
5	A	B(OH) ₂	110	15 min	99
6	A	B(OH) ₂	65	15 min	99
7	B	B(OH) ₂	25	5 h	15
8	B	B(OH) ₂	110	15 min	40
9	B	BF ₃ K	110	5 h	44
10	A	BF ₃ K	25	5 h	76
11	A	BF ₃ K	65	15 min	□99
12	A	BF ₃ K	65	5 min	□99

[a] Reacción llevada a cabo con 4-bromoanisol (0.5 mmol) y reactivo de boro (0.6 mmol) empleando las correspondientes condiciones de reacción descritas como método A o método B. [b] Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases GLC empleando decano como patrón interno.

Llegados a este punto, se consideró de interés averiguar si estas condiciones optimizadas para el ácido fenilborónico podían también ser aplicadas con éxito para el acoplamiento del feniltrifluoroborato de potasio. Tal y como se ha indicado en los antecedentes bibliográficos, en medio acuoso, los organotrifluoroboratos resultan, por lo general, más efectivos en las reacciones de acoplamiento cruzado que sus análogos ácidos.¹⁹⁵ Así pues, se llevó a cabo la reacción entre el 4-bromoanisol y el feniltrifluoroborato de potasio en H₂O/CTAB (método B), obteniendo tras 5 h el

¹⁹⁵Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431-7441.

esperado biarilo **45** con un 44% de rendimiento (Tabla 20, entrada 9), rendimiento notablemente inferior al obtenido partiendo de su análogo ácido (Tabla 20, entrada 2). Este resultado puede ser explicado teniendo en cuenta que los organotrifluoroboratos, en medio acuoso, sufren un equilibrio que les conduce a la lenta liberación de sus correspondientes ácidos borónicos, siendo éstos los que sufren la transmetalación en el ciclo catalítico del proceso de acoplamiento.^{194,196}

Curiosamente, la actividad del sistema catalítico en MeOH (método A) para el acoplamiento del feniltrifluoroborato de potasio resultó ser notablemente superior, cuando la reacción se llevó a cabo durante 5 h a temperatura ambiente (Tabla 20, comparar entrada 3 con entrada 10). De hecho, el tiempo de reacción pudo ser reducido a tan sólo 5 min (Tabla 20, entrada 12), obteniendo el producto de acoplamiento **45** de manera cuantitativa, siendo pues la reacción más rápida para el feniltrifluoroborato de potasio que para el ácido borónico (Tabla 20, comparar entrada 6 con entrada 12). Estos resultados concuerdan con el hecho de que en MeOH los organotrifluoroboratos no permanecen inertes, si no que generan una especie intermedia responsable de la etapa de transmetalación²⁶⁶ cuya velocidad, bajo nuestras condiciones de reacción (Método A), es mayor que la de su análogo el ácido fenilborónico.

En base a los resultados de este estudio de optimización se puede concluir que el sistema catalítico formado por acetato de paladio y el compuesto **61** en proporción 1:2 (con una carga de paladio de 0.1% molar) resulta muy activo para el acoplamiento tanto del ácido fenilborónico como del feniltrifluoroborato de potasio con 4-bromoanisol, en metanol a 65 °C. Además, la presencia del derivado de imidazol **61**, funcionalizado con grupos carboxilo, mejora el rendimiento del producto de acoplamiento 4-metoxibifenilo **45**.²⁶⁷ Desafortunadamente, dicho sistema catalítico no resultó eficaz para el acoplamiento del cloruro desactivado 4-cloroanisol, así como tampoco lo fue para otros cloruros activados como la 4-cloroacetofenona, ni aún aumentando los tiempos de reacción hasta 24 h.

3.2. Síntesis de biarilos y estilbenos

Con el fin de investigar la aplicabilidad del sistema catalítico Pd/**61** en la reacción Suzuki-Miyaura, se estudiaron una serie de bromuros de arilo en la reacción de

¹⁹⁴ (a) Darses, S.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4394-4396; (b) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883; (c) Molander, G. A.; Figueroa, G. A. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49-56.

¹⁹⁶ (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 272-286; (b) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261.

²⁶⁶ Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870.

²⁶⁷ Durante el proceso de optimización, se observó que la reacción sin ligando proporciona menores rendimientos (ver Figura 25). De igual modo, bajo las condiciones optimizadas y descritas en la Tabla 20 (tanto para el feniltrifluoroborato de potasio como para el ácido borónico), en ausencia de **61**, el rendimiento del producto **45** que se obtuvo fue menor del 70% empleando el mismo tiempo de reacción.

acoplamiento con los ácidos fenilborónico y 4-metilfenilborónico empleando las condiciones optimizadas. Del mismo modo, se emplearon diferentes ariltrifluoroboratos de potasio con el fin de poder comparar los resultados con aquellos obtenidos con sus correspondientes análogos ácidos. Para ello, se hizo uso del ligando **61** (0.2% molar) en combinación con Pd(OAc)₂ (0.1% molar), en presencia de Cs₂CO₃ (2 equiv.), transcurriendo la reacción en MeOH a reflujo durante 15 min. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 21, encontrándose representados los derivados de biarilo sintetizados **45**, **46**, **48**, **49**, **52**, **54**, **55**, **56** y **64** en la Figura 31.

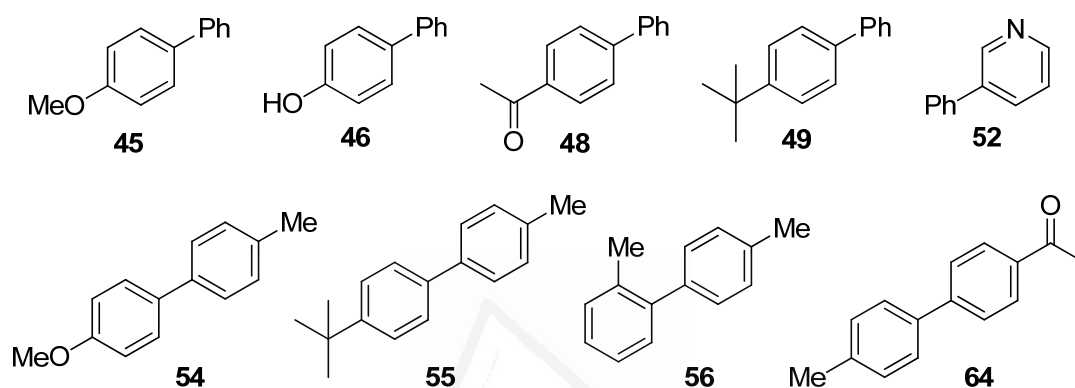
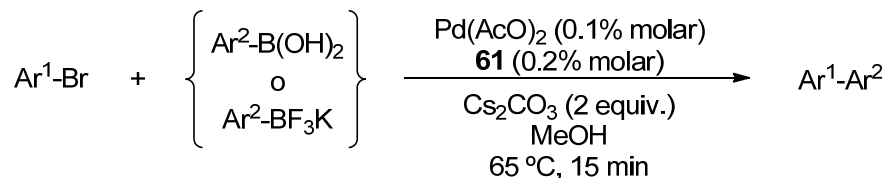


Figura 31

En general, la reacción empleando ariltrifluoroboratos de potasio dio lugar a mayores rendimientos que aquellos obtenidos partiendo del análogo ácido borónico, excepto en el caso del 4-bromofenol y la 3-bromopiridina (Tabla 21, entradas 7-10). Además, estos dos derivados de bromo son los que resultaron menos reactivos, proporcionando los correspondientes productos de acoplamiento con bajos rendimientos. Esta baja reactividad puede explicarse a través de la probable desactivación del catalizador mediante coordinación al sustrato y/o al producto, no resultando el catalizador completamente desactivado ya que es posible obtener los correspondientes biarilos **46** y **52** con rendimientos comprendidos entre 71-90% alargando el tiempo de reacción a 5 h (Tabla 21, entradas 7-10, nota a pie de tabla[c]). El acoplamiento entre 2-bromotolueno tanto con el ácido 4-metilfenilborónico como con el 4-metilfeniltrifluoroborato de potasio produjo el correspondiente biarilo **56** con rendimientos similares a aquellos obtenidos para otros biarilos alquilsustituídos como **55** (Tabla 21, comparar entradas 15-18), demostrando así que la metodología estudiada es efectiva para la síntesis de biarilos mono-*orto*-sustituídos. Cabe comentar que, desafortunadamente, la metodología no pudo ser aplicada con éxito para el acoplamiento entre 2-bromo-1,3-dimetilbenceno con feniltrifluoroborato de potasio ni con 2-metilfeniltrifluoroborato de potasio, no siendo posible la síntesis de biarilos di o tri-*orto*-sustituídos.

Tabla 21. Uso de las condiciones optimizadas para el sistema catalítico Pd/**61** para el acoplamiento con bromuros de arilo. Ácidos arilborónicos vs ariltrifluoroboratos.^[a]



Entrada	Ar ¹ -Br	Ar ² -Y	Producto	Rto [%] ^[b]
1	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	PhB(OH) ₂	45	99
2	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	PhBF ₃ K	45	99
3	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	PhB(OH) ₂	48	96
4	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	PhBF ₃ K	48	99
5	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ Br	PhB(OH) ₂	49	85
6	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ Br	PhBF ₃ K	49	98
7	4-HO-C ₆ H ₄ Br	PhB(OH) ₂	46	77 (90) ^[c]
8	4-HO-C ₆ H ₄ Br	PhBF ₃ K	46	66 (81) ^[c]
9	3-Bromopiridina	PhB(OH) ₂	52	23 (89) ^[c]
10	3-Bromopiridina	PhBF ₃ K	52	15 (71) ^[c]
11	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂	54	96
12	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -BF ₃ K	54	□99
13	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂	64	98
14	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -BF ₃ K	64	99
15	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂	55	81
16	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -BF ₃ K	55	99
17	2-Me-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂	56	87
18	2-Me-C ₆ H ₄ Br	4-Me-C ₆ H ₄ -BF ₃ K	56	99

[a] Condiciones de reacción: bromuro de arilo (2 mmol), reactivo de boro (2.4 mmol), carbonato de cesio (4 mmol), acetato de paladio (0.002 mmol), **61** (0.004 mmol), MeOH (2 ml), 65 °C, 15 min. [b] Rendimiento aislado del producto puro tras purificación por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano-EtOAc) o mediante recristalización. [c] Entre paréntesis: rendimiento del producto puro aislado tras 5 h de reacción.

Tabla 22. Uso de las condiciones optimizadas para el sistema catalítico Pd/**61** para el acoplamiento entre reactivos de boro y bromuros de arilo.^[a]

$\text{Ar}^1\text{-Br} + \text{Ar}^2\text{-Y}$ $\text{Y} = \text{B}(\text{OH})_2 \text{ o } \text{BF}_3\text{K}$		$\xrightarrow[\text{MeOH, 65 }^\circ\text{C, 15 min}]{\text{Pd}(\text{AcO})_2 \text{ (0.1\% molar)}$ $\textbf{61} \text{ (0.2\% molar)}$		$\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$ 65-73
Entrada	Ar ¹ -Br	Ar ² -Y	Producto	Rto [%] ^[b]
1	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	2-Me-C ₆ H ₄ BF ₃ K	65	99
2	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ Br	2-Me-C ₆ H ₄ BF ₃ K	66	89
3	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	2-Me-C ₆ H ₄ BF ₃ K	67	86
4	2-Me-C ₆ H ₄ Br	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ BF ₃ K	68	89
5	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ B(OH) ₂	69	99
6	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	4-HO-C ₆ H ₄ B(OH) ₂	70	60 (60) ^[c]
7	3-Bromopiridina	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ B(OH) ₂	71	42 (90) ^[c]
8	4-MeCO-C ₆ H ₄ Br	(<i>E</i>)-PhCH=CHB(OH) ₂	72	92
9	4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ Br	(<i>E</i>)-PhCH=CHB(OH) ₂	73	68

[a] Condiciones de reacción: bromuro de arilo (2 mmol), reactivo de boro (2.4 mmol), carbonato de cesio (4 mmol), acetato de paladio (0.002 mmol), **61** (0.004 mmol), MeOH (2 ml), 65 °C, 15 min.
 [b] Rendimiento aislado del producto puro tras purificación por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano-EtOAc) o mediante recristalización. [c] Entre paréntesis: rendimiento del producto puro aislado tras 5h de reacción.

El uso de otros organoboranos aromáticos comercialmente asequibles, como son 2-Me-C₆H₄BF₃K, 4-(CF₃)-C₆H₄BF₃K, 4-HO-C₆H₄B(OH)₂ y 4-*t*-Bu-C₆H₄B(OH)₂ permitió la preparación de los derivados de biarilo **65-73** con rendimientos razonables (Tabla 22 y Figura 32). El estéricamente impedido 2-metilfenilborato de potasio fue acoplado con éxito con bromuros de arilo en cuya estructura presentan tanto grupos donores como aceptores de electrones (Tabla 22, entradas 1-3). Además, el 4-(trifluorometil)feniltrifluoroborato de potasio se acopló con 2-bromotolueno dando lugar al correspondiente biarilo **68** con un 89% de rendimiento (Tabla 22, entrada 4). Por otro lado, la 4-bromofenil metil cetona reaccionó con éxito empleando las condiciones estándar de reacción con ácidos borónicos en cuya estructura se encuentran tanto grupos que ceden carga como que retiran, como son el grupo *terc*-butilo e hidroxilo, dando lugar a los productos de acoplamiento **69** y **70** con rendimientos respectivos del 99 y del 60% (Tabla 22, entradas 5 y 6). Desafortunadamente, el rendimiento del biarilo **70** no pudo ser incrementado aumentando el tiempo de reacción

a 5 h; la reacción no continúa después de los primeros 15 min (Tabla 22, entrada 6, nota a pie de tabla [c]). Debido al buen resultado obtenido para la 3-bromopiridina con el ácido fenilborónico (Tabla 21, entrada 9), se acopló este mismo derivado de heteroarilo con el ácido 4-(*t*-butil)fenilborónico, obteniéndose el correspondiente biarilo **71** con un 90% de rendimiento tras 5 h (Tabla 22, entrada 7, nota a pie de tabla [c]).

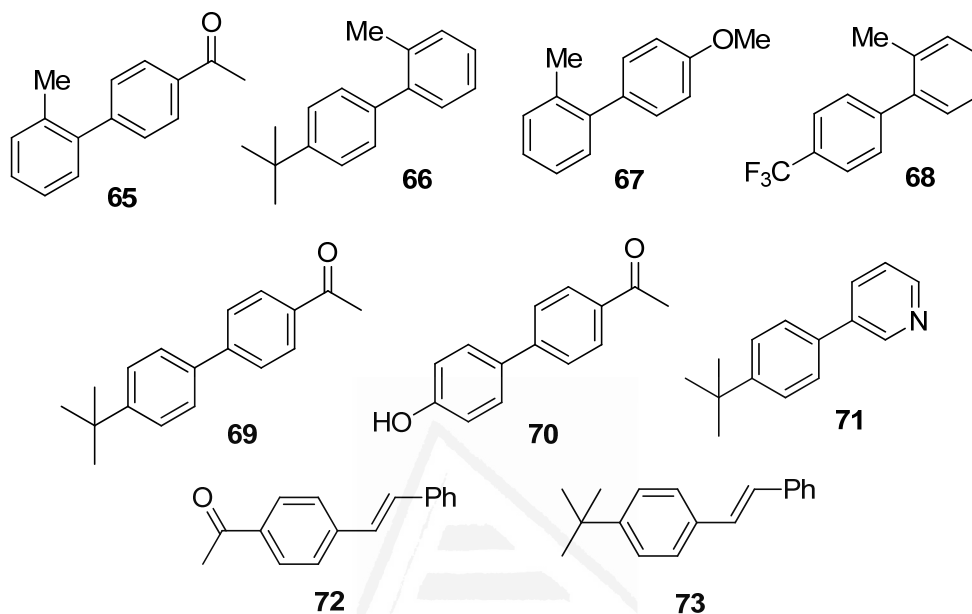


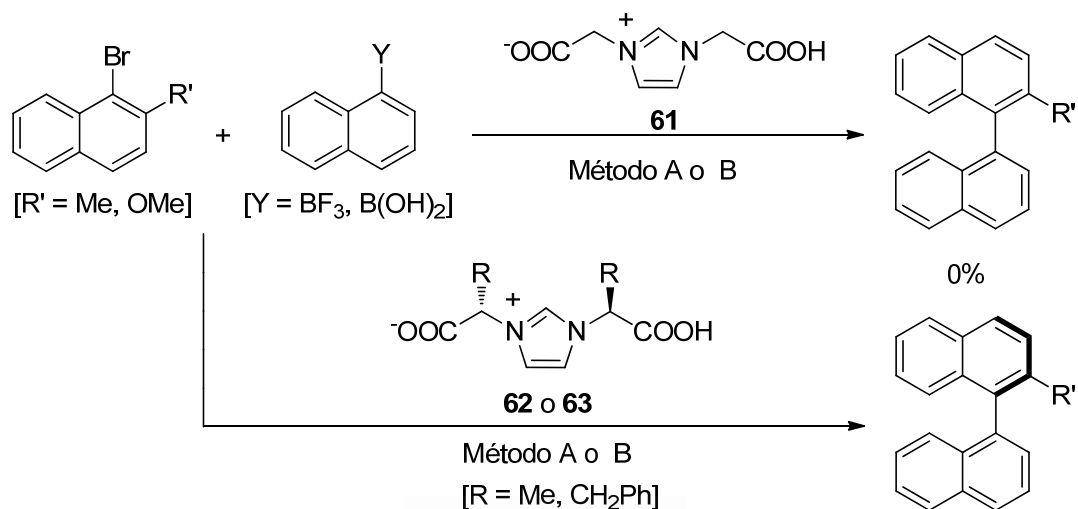
Figura 32

Finalmente, se comprobó que los compuestos alquénlicos de boro son también reactivos válidos para el sistema catalítico estudiado. Así pues, el ácido estilborónico, al reaccionar con dos bromuros de arilo diferentes, proporcionó los correspondientes derivados de estilbeno **72** y **73** con un 92 y un 68% de rendimiento respectivamente (Tabla 22, entradas 8 y 9). Por el contrario, la reacción de acoplamiento entre viniltrifluoroborato de potasio con 4-bromofenil metil cetona, empleando las condiciones de reacción optimizadas, dio lugar a la formación de 4-vinilfenil metil cetona con bajo rendimiento (36%). El rendimiento de este derivado de estilbeno no pudo ser incrementado ni ampliando el tiempo de reacción a 5 h, ni añadiendo más equivalentes (hasta 3) del reactivo de boro (38% de rendimiento en ambos experimentos).

3.3. Síntesis de binaftilos

Una vez comprobada la eficacia del sistema catalítico Pd/**61** para la síntesis de biarilos y estilbenos, se procedió a comprobar si esta metodología podía ser extendida para la síntesis de derivados de binaftilo, persiguiendo el objetivo de llevar a cabo el acoplamiento Suzuki-Miyaura de manera enantioselectiva mediante el empleo de las

sales de imidazolio, funcionalizadas con grupos carboxilo, que contienen información quiral: **62** y **63**.



Esquema 16

Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre el 1-bromo-2-metoxinaftaleno y el ácido 1-naftalenoborónico, empleando tanto las condiciones descritas en la Tabla 20 como método A y método B, sin poder obtener el producto de acoplamiento deseado. Se repitieron ambas reacciones para el acoplamiento del bromuro menos desactivado 1-bromo-2-metilnaftaleno, no teniendo éxito tampoco. Se decidieron entonces modificar las condiciones de reacción para ambos métodos, empleando tanto el ácido 1-naftalenoborónico como su trifluoroboratoanálogo,^{116b} aumentando el tiempo de reacción a 5 h, incrementando la carga de paladio a 0.5% molar y empleando un mayor exceso del reactivo de boro (1.5 equiv.), no pudiendo obtener el producto de acoplamiento y no siendo posible probar la versión enantioselectiva de la reacción.

^{116b}Vedjs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.



CONCLUSIONES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES

El derivado de imidazol **61** en combinación con paladio como sistema catalítico, da lugar al acoplamiento tipo Hiyama, bajo condiciones similares (calentamiento por microondas a 100 °C, en ausencia de disolvente y utilizando NaOH como base) a otros sistemas catalíticos que emplean sales de imidazolio hidroxi-funcionalizadas. Aunque los rendimientos son inferiores a los descritos utilizando dichas sales con grupo hidroxilo.

Ha sido demostrado que el 1,3-bis(carboximetil)imidazol **61** es capaz de actuar eficientemente como ligando del paladio en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura. Al combinar el derivado de imidazol **61** con acetato de paladio(II), el sistema catalítico formado *in situ* posibilita el acoplamiento de bromuros de arilo con ácidos borónicos y con trifluoroboratos de potasio.

El proceso de optimización, llevado a cabo mediante el uso de protocolos estadísticos de Diseño de Experimentos, permitió descubrir que con este tipo de imidazoles funcionalizados con grupos carboxilo la reacción transcurre mejor en disolventes polares próticos, como son el MeOH y el agua, bajo calentamiento convencional (frente a irradiación de microondas). Además, se pudo comprobar que la proporción paladio/ligando **61** óptima es 1:2. La información obtenida de dicho estudio estadístico reveló también una interacción entre tres de los parámetros considerados: disolvente, uso de aditivo y proporción Pd/**61**.

Se ha probado que el sistema catalítico Pd/**61** (0.1% molar) en MeOH es muy activo, posibilitando la síntesis de derivados de bifenilo y de estilbeno partiendo de una variedad de bromuros de arilo y de organoboranos derivados de arilo y vinilo, como ácidos borónicos y trifluoroboratos, en 15 min. En general, los ariltrifluoroboratos de potasio proporcionan mejores resultados que los ácidos borónicos, excepto en el caso de bromuros de hidroxiarilo o heteroarilo. Se ha de añadir que, desafortunadamente, el sistema catalítico no resultó eficiente para la síntesis de derivados de binaftilo.



PARTE

EXPERIMENTAL

Universidad de Alicante

1. PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

1.1. Instrumentación.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN- ^1H) y carbono (RMN- ^{13}C) se realizaron en las unidades de Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con los espectrofotómetros *Bruker Avance AC-300 o AC-400*, usando como disolvente, si no se indica otro, cloroformo deuterado y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se realizaron, si no se indica lo contrario a 300 o 400 MHz, mientras que los de carbono se hicieron a 75 o 100 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y, a menos que se indique lo contrario, se realizaron a 300 MHz (H) y 75 MHz (C) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz. Algunas de las asignaciones se hicieron en base a experimentos DEPT.

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora *Reichert Thermovar* y no han sido corregidos.

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron con un espectrómetro *Agilent GC/MS-5973N*, realizándose los estudios en la modalidad de impacto electrónico (EI) a 70 eV como fuente de ionización y helio como fase móvil. Las muestras fueron introducidas por inyección a través de un cromatógrafo de gases *Hewlett-Packard HP-6890*, equipado con una columna *HP-5MS* de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de película (entrecruzamiento 5% PH ME siloxano). Los iones que derivan de las rupturas se dan como m/z con intensidades relativas porcentuales entre paréntesis. Los análisis de espectrometría de masas de baja resolución con inyección directa de muestra (DIP) se realizaron en las unidades de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante. Del mismo modo, los análisis de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron en las unidades de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un espectrómetro *Bruker Esquire 3000+* con ionización por electrospray (ESI) o en la Universidad de Zaragoza con un espectrómetro *Finnigan MAT95S* con ionización por impacto electrónico (EI).

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro *Jasco 4100LE (Pike MIRacle ATR)*, el cual permite trabajar sin preparación previa de muestra, o con el espectrómetro *Nicolet Impact 400 D-FT*. En el caso de este último, las muestras fueron preparadas en película capilar sobre cristales de cloruro sódico o bien se prepararon pastillas de KBr (10 mg de muestra, 150 mg de KBr) en el caso de muestras sólidas.

1.2. Cromatografía.

Para la cromatografía de capa fina (CCF) se emplearon cromatoplasmas prefabricadas Merck de 20×20 cm de área y gel de sílice 60, sobre soporte de plástico o aluminio y con indicador fluorescente sensible a $\lambda = 254$ nm.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizándose como fases estacionarias gel de sílice Merk 60, con un tamaño de partícula de 0.063-0.2 mm. Ésta se introdujo en la columna, previa preparación de una papilla con el eluyente indicado en la purificación de cada compuesto, eluyendo con este mismo.

Para la cromatografía preparativa de capa fina se empleó gel de sílice P/UV254 con CaSO₄ sobre soporte de vidrio.

Los cromatogramas de gases (CLG) se realizaron con un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-6890o Young Lin YL6100GC* ambos dotados de un detector de ionización de llama (FID) y con una columna capilar HP-5 (entrecruzamiento 5% PH ME siloxano) de 30 m de longitud, 0.32 mm de diámetro interno y 0.25 μ m de grosor de lámina, empleando N₂ (2mL/min) como gas portador, 10 psi de presión en el inyector, 270°C de temperatura del bloque de inyección, 0.75 μ L de volumen de muestra inyectado y 5 mm/min de velocidad de registro. El programa seleccionado fue de 60°C de temperatura inicial durante 3 minutos y 15°C/min de velocidad de calentamiento hasta 270°C, donde se mantiene la temperatura durante diez minutos. Los tiempos de retención (t_r) se dan en minutos bajo estas condiciones.

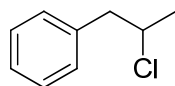
2. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO I

Todas las reacciones de litiación se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón, habiendo sido el material de vidriopreviamente secado en estufa y evacuado en caliente. Todos los reactivos comercialmente asequibles (Aldrich y Alfa Aesar) fueron usados sin previa purificación, a excepción de los electrófilos líquidos a temperatura ambiente, los cuales fueron previamente destilados. Los derivados de biarilo **6-10** fueron adquiridos comercialmente (Aldrich), así como el litio en polvo (Medalchemistry, S. L.). Los disolventes secos THF, tolueno y diclorometano se secaron mediante el empleo de un sistema de purificación *Sharalab PS-400-3MD* usando una columna de alúmina. El disolvente 2-metiltetrahidrofurano fue adquirido comercialmente (Pennakem) y secado sobre sodio. El resto de disolventes secos fueron adquiridos comercialmente (Aldrich y Acros).

Las rotaciones ópticas fueron medidas empleando el polarímetro *Jasco P-1030* usando una célula de 5 cm (*c* expresado en g /100 mL). Las enantioselectividades fueron determinadas mediante el empleo de un HPLC *Jasco* (bomba *LPU-2089*, detector *MD-2010* e inyector automático *AS-2059*) equipado con columnas quirales (Chiralpak OD-H y Chiralpak IA) usando como fase móvil mezclas Hexano/ Pr^iOH , o mediante análisis GC (*Agilent technologies 7820A System*) equipado con columnas quirales (CP-Chiralsil-DEX CB) usando N_2 como gas transportador.

2.1. Preparación del (2-cloropropil)benceno

Se añadió lentamente (30 min) cloruro de tionilo (6.4 mL, 88 mmol) sobre una disolución de 1-fenil-2-propanol **3** (5.6 mL, 40 mmol) en 20 mL de diclorometano seco, a 0 °C y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 72 h. La disolución resultante se lavó con una disolución de NaHCO_3 (10% en peso, 3×5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica (gel de sílice, Hexano), obteniendo el (2-cloropropil)-benceno **4** puro como un aceite incoloro (4.02 g, 65%).



[4] 2-(Cloropropil)benceno:²⁶⁸aceite incoloro; $R_f = 0.46$ (Hexano); $t_r = 9.0$; δ_H 1.52 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 2.96 (1H, dd, $J = 7.0, 13.8$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHH}$), 3.09 (1H, dd, $J = 7.0, 13.8$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHH}$), 4.22 (1H, m, CHCl), 7.20-7.32 (5H, m, C_6H_5); δ_C 24.7 (CH_3),

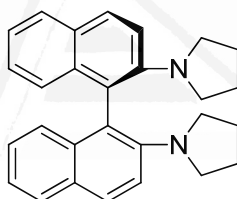
²⁶⁸Cahiez, G.; Lefèvre, N.; Poizat, M.; Moyeux, A. *Synthesis* **2013**, 45, 231-236.

46.7 (C₆H₅CH₂), 58.5 (CHCl), 126.8, 128.4, 129.3(ArCH), 138.0 (ArC); *m/z* 156 (M⁺+2, 7%), 154 (21), 91 (100);*v* (líq.) 3086, 3063, 3028 cm⁻¹.

2.2. Preparación de 1,1'-binaftilos 2,2'-disustituidos

2.2.1. Preparación del (*R*)-2,2'-bis(pirrolidin-1-il)-1,1'-binaftaleno

Se pesó (*R*)-2,2-diamino-1,1'-binaftaleno **6** (286 mg, 1 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo argón, se añadió tolueno seco (5 mL) y se dejó agitando hasta que se disolvió por completo. Se añadió entonces *N*-etil-diisopropilamina (575 mg, 4.4 mmol), seguido de 1,4-dibromobutano (475 mg, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 24 h a reflujo. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (35 mL) a la mezcla de reacción y se procedió a la extracción. La fase acuosa resultante se extrajo con tolueno (2×30 mL) y la combinación de las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el crudo resultante se recrystalizó en Et₂O, obteniendo el producto **11** puro como un sólido amarillo (176 mg, 45%).



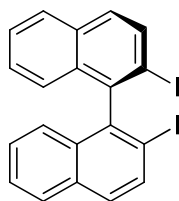
[**11**](*R*)-2,2'-Bis(pirrolidin-1-il)-1,1'-binaftaleno:⁵⁵sólido amarillo; [α]_D²⁵ = -14 (*c* 1.0, CHCl₃) [lit.:⁵⁵[α]_D²⁵ = -1.55 (*c* 1.0, CHCl₃)];p.f. 182-183 °C (AcOEt)(lit.:⁵⁵ 182.5-183.5 °C);*R*_f 0.4 (Hexano);δ_H 1.55-1.66, 2.85-2.90, 3.08-3.14 (8H, 4H, 4H, 3m, 4×CH₂), 7.04-7.20, 7.68-7.81 (8H, 4H, 2m, 12×ArH);δ_C 25.8 (NCH₂CH₂), 49.4 (NCH₂CH₂), 117.0, 121.2, 125.7, 125.9, 127.4, 128.3 (ArCH), 126.6, 127.8,136.4, 146.0 (ArC);*m/z* (DIP) 393 (M⁺+1, 17%), 392 (M⁺, 56%), 338 (16), 323 (11), 322 (17), 321 (39), 320 (100), 294 (12), 293 (14), 292 (11), 280 (22), 278 (15), 265 (13), 208 (11), 196 (25), 139 (16); *v*(ATR) 2963, 2862, 1377 cm⁻¹.

2.2.2. Preparación del (*R*)-2,2'-diyodo-1,1'-binaftaleno

Una disolución de (*R*)-BINAM **6** (0.6 g, 2 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) se enfrió a 0 °C y se mantuvo agitando mientras se añadió NaNO₂ (0.5 g, 7 mmol) lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 15 min a 0 °C, siendo entonces vertida

⁵⁵Johansson, M. J.; Schwartz, L.; Amedjkouh, M.; Kann, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3531-3538.

sobre una disolución previamente preparada de KI (1g, 6 mmol) en 40 mL de agua. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (4×15 mL) y las fases orgánicas obtenidas se lavaron con agua (3×2 mL), con una disolución al 10% de NaHCO₃ (2×2 mL), con una disolución saturada de tiosulfato de sodio (2×2 mL) y finalmente de nuevo con agua (2 mL). La fase orgánica se secó entonces sobre MgSO₄ anhidro y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica en gel de sílice, usando hexano como eluyente. La evaporación del disolvente dio lugar al producto **12** puro como un precipitado cristalino de color marrón (0.89 g, 88%).

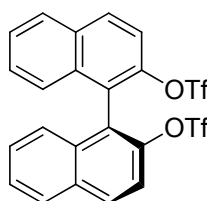


[12](R)-2,2'-Diyodo-1,1'-binaftaleno:⁵⁷ sólido marrón; p.f. = 139-141 °C (AcOEt); R_f (Hexano); t_r = 25.4; δ_H 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz, 2×ArH), 7.25 y 7.50 (2H, 2H, 2m, 2×ArH), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz, 2×ArH), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz, 2×ArH), 8.05 (2H, d, J = 8.8 Hz, 2×ArH); δ_C 126.4, 126.6, 127.3, 128.2, 129.6, 135.6 (ArCH), 133.0, 144.7 (ArC); m/z 506 ($M^+ + 2$, 35%), 253 (22), 252 (100), 252 (12), 250 (37), 126 (32), 125 (29); ν (ATR) 3050 cm⁻¹.

2.2.3. Preparación del (S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftaleno

Se pesó (S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol **7** (2 g, 7 mmol) en un balón de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de argón, añadiendo a continuación diclorometano seco (35 mL). Se añadió entonces trietilamina (4.4 mL, 31.5 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C. Entonces se añadió lentamente (durante 30 min) anhídrido trifluorometanosulfónico (2.9 mL, 17.5 mmol). Tras completar la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta temperatura ambiente, manteniéndose con agitación constante durante 12 h. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con agua (3×5 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano), obteniendo el compuesto **13** puro como un sólido blanco (3.15 g, 82%).

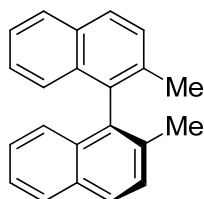
⁵⁷Foxman, B. M.; Roseblum, M.; Sokolov, V.; Khrushchova, N. *Organometallics* **1993**, *12*, 4805-4809.



[13](S)-2,2'-Bis(trifluorometanosulfoniloxi)-1,1'-binaftaleno:²⁶⁹ sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +139$ (*c* 1, CHCl₃) [lit.:²⁶⁹ $[\alpha]_D^{20} = +145$ (*c* 1.0, CHCl₃)]; p.f. 76-77 °C (AcOEt) (lit.:²⁶⁹ 75-77 °C); *R*_f 0.15 (Hexano); *t*_r = 18.3; δ_H 7.26 (2H, m, 2×ArH), 7.41 (2H, m, 2×ArH), 7.58 (2H, m, 2×ArH), 7.62 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 2×ArH), 8.00 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 2×ArH), 8.14 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, 2×ArH); δ_C 118 (CF₃, q, *J*_{C-F} = 320 Hz), 119.3, 126.7, 127.3, 128.0, 128.3, 132.0 (ArCH), 123.4, 132.3, 133.1, 145.3 (ArC); *m/z* 284 [M⁺-2(SO₂CF₃), 13%], 268 (100%), 255 (13), 226 (12); ν (ATR) 1510, 1422, 1218, 1136 cm⁻¹.

2.2.4. Preparación del (S)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno

En un matraz de 50 mL de fondo redondo se añadió (S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfoniloxi)-1,1'-binaftaleno **13** (1 g, 1.8 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-níquel(II) (84 mg, 0.13 mmol) bajo atmósfera de argón, añadiendo a continuación Et₂O seco (12 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente (gota a gota) MeMgBr (3 M en Et₂O, 2.7 mL, 8.1 mmol). Tras la adición, la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces, la reacción se lavó con HCl (5 % en peso, 3×3 mL) y, a continuación, con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica con gel de sílice, empleando hexano como eluyente, dando lugar al producto **14** puro como un sólido blanco (0.38 g, 75%).



[14] (S)-2,2'-Dimetil-1,1'-binaftaleno:⁵⁸ sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +36$ (*c* 1, CHCl₃) [lit.⁵⁸: $[\alpha]_D^{20} = +38$ (*c* 1.0, CHCl₃)]; p.f. 69-72 °C (AcOEt) (lit.:⁵⁸ 72-74 °C); *R*_f 0.58 (Hexano); *t*_r = 17.9; δ_H 2.09 (6H, s, 2×CH₃), 7.03 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 2×ArH), 7.20 (2H, m, 2×ArH), 7.39 (2H, m, 2×ArH), 7.50 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2×ArH), 7.88 (2H, m, 2×ArH); δ_C 20.0

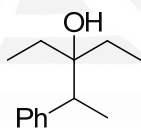
⁵⁸Page, P. C. B.; Farah, M. M.; Buckley, B. R.; Blacker, A. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4424-4430.

²⁶⁹(a) Page, P. C. B.; Buckley, B. R.; Farah, M. M.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3413-3426; (b) Wöste, T. H.; Oestreich, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11914-11918.

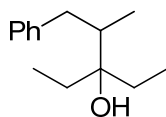
(CH₃), 124.9, 125.6, 126.1, 127.4, 127.9, 128.7 (ArCH), 132.2, 132.7, 134.3, 135.1 (ArC); *m/z* 282 (M⁺, 100%), 267 (41), 266 (19), 265 (30), 263 (12), 252 (28), 126 (12); *v* (ATR) 3043, 2247, 1594, 1506, 1421, 1352 cm⁻¹.

2.3. Procedimiento general para la litiación catalizada por un areno del (1-cloroetil)benceno **1** o del (2-cloropropil)benceno **4** y su reacción con cetonas. Preparación de los alcoholes **2**, **5**, **15-19**

En un bulbo de reacción de 25 mL se añadió litio en polvo (42 mg, 6 mmol) y el areno (0.4 mmol) seguido de THF seco (5 mL) en atmósfera de argón. Entonces se añadió el organoclorado **1** o **4** (2 mmol) junto a la cetona (3 mmol), dejando la mezcla agitando durante una hora a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, el bulbo de reacción se sumergió en un baño de hielo y se hidrolizó la reacción (5 mL H₂O). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3×10 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el crudo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas de Hexano y AcOEt), obteniendo los correspondientes alcoholes puros **2**, **5**, **15-19**.



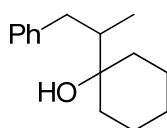
[2] 3-Etil-2-fenilpentan-3-ol:^{26a} aceite incoloro; *R_f* 0.29 (Hexano); *t_r* = 12.8; δ_{H} 0.83 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.06 (1H, s ancho, OH), 1.22 (1H, dq, *J* = 7.6, 14.4 Hz, CHHCH₃), 1.29 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.37 (1H, dq, *J* = 14.4, 7.6 Hz, CHHCH₃), 1.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 2.86 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 7.25-7.35 (5H, m, C₆H₅); δ_{C} 7.6, 8.0 (2×CH₃CH₂), 15.2 (CHCH₃), 27.2, 29.0 (2×CH₂), 45.3 (CHCH₃), 75.8 (COH), 126.2, 128.0, 129.1 (ArCH), 143.6 (ArC); *m/z* 174 (M⁺ -18, 27%), 159 (10), 145 (100), 131 (11), 117 (35), 105 (20), 91 (18), 77 (10); *v* (líq.) 3486, 3087, 3061, 3028 cm⁻¹.



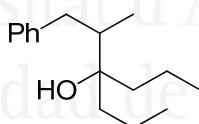
[5] 3-Etil-1-fenil-2-metil-3-pentanol: aceite incoloro; *R_f* 0.31 (Hexano); *t_r* = 13.6; δ_{H} 0.67 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 0.82 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.83 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 1.24 (1H, s ancho, OH), 1.40-1.56 (4H, m, 2×CH₂CH₃), 1.76 (1H, m, CHCH₃), 2.08 (1H, dd, *J* = 11.4, 13.0 Hz, PhCHH), 2.90 (1H, dd, *J* = 2.4, 13.0 Hz,

^{26a}Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119-10124.

PhCHH), 7.06-7.09, 7.15-7.20 (3H, 2H, 2m, C₆H₅); δ_C 7.4, 7.5 (2×CH₃CH₂), 13.0 (CHCH₃), 27.9, 28.0 (CH₃CH₂), 37.0 (C₆H₅CH₂), 41.5 (CHCH₃), 76.0 (COH), 125.5, 128.1, 129.1 (ArCH), 142.0 (ArC); *m/z* 188 (M⁺ -18, 14%), 159 (17), 120 (14), 119 (12), 117 (12), 97 (29), 91 (100), 87 (87), 86 (12), 69 (15), 65 (11), 57 (11), 55 (25).; HRMS *m/z*: calculado para C₁₄H₂₂NaO [M+Na]⁺ 229.1568, encontrado 229.1561; exceso enantiomérico determinado mediante análisis GC quiral, columna CP-Chirasil-DEX CB, T = 120 °C, P = 14.3 psi: t_r = 65.1 (enantiómero mayoritario) y 68.2; ν (líq.) 3485, 3085, 3061, 3025 cm⁻¹.

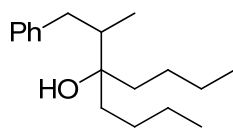


[15]1-(2-Fenil-1-metil)ciclohexanol: aceite incoloro; *R_f* 0.26 (Hexano/AcOEt, 10:1); t_r = 10.6; δ_H 0.80 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.20-1.32, 1.49-1.77 (2H, 10H, 2m, 5×CH₂, CHCH₃, OH), 2.16 (1H, dd, *J* = 11.2, 13.1 Hz, PhCHH), 3.09 (1H, dd, *J* = 2.8, 13.1 Hz, PhCHH), 7.15-7.20, 7.26-7.30 (3H, 2H, 2m, ArH); δ_C 13.1 (CH₃CH), 21.9, 22.0, 25.9, 33.7, 34.9, 37.0 (6×CH₂), 45.5 (CH₃CH), 73.4 (COH), 125.6, 128.2, 129.2 (ArCH), 142.2 (ArC); *m/z* 200 (M⁺ -18, 15%), 120 (13), 99 (100), 98 (14), 91 (44), 81 (40); HRMS *m/z*: calculado para C₁₅H₂₂NaO [M+Na]⁺ 241.1568, encontrado 241.1563; exceso enantiomérico determinado mediante análisis HPLC quiral, columna Chiralpak OD-H, Hexano/*i*-PrOH 95:5, velocidad de flujo 0.5 mL/min, λ = 215 nm: t_r = 17.1 (enantiómero mayoritario) y 25.3; ν (líq.) 3462, 3082, 3060, 3025 cm⁻¹.

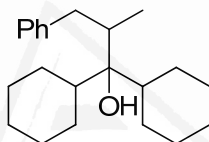


[16]4-(2-Fenil-1-metiletil)-4-heptanol:^{26a} aceite incoloro; *R_f* 0.24 (Hexano/AcOEt, 10:1); t_r = 10.3 min; δ_H 0.77 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.32-1.44, 1.48-1.60 (4H, 5H, 2m, 2×CH₂CH₂, OH), 2.15-2.21 (1H, m, CHCH₃), 2.18 (1H, dd, *J* = 11.3, 13.1 Hz, PhCHH), 3.01 (1H, dd, *J* = 2.6, 13.1 Hz, PhCHH), 7.15-7.19, 7.25-7.29 (3H, 2H, 2m, C₆H₅); δ_C 13.8 (CHCH₃), 14.8, 14.9 (2×CH₃CH₂), 16.4, 16.6 (2×CH₂CH₃), 37.2 (C₆H₅CH₂), 38.8, 39.0 (2×CH₂CH₂CH₃), 42.4 (CHCOH), 76.1 (COH), 125.6, 128.2, 129.1 (ArCH), 142.1 (ArC); *m/z* 216 (M⁺ -18, 4%), 191 (27), 115 (100), 91 (72), 73 (10), 55 (18); exceso enantiomérico determinado mediante análisis HPLC quiral, columna Chiralpak OD-H, Hexano/*i*-PrOH 95:5, velocidad de flujo 0.3 mL/min, λ = 215 nm: t_r = 17.3 min (enantiómero mayoritario) y 26.2 min; ν (líq.) 3484, 3084, 3062, 3024 cm⁻¹.

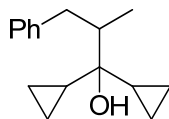
^{26a}Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119-10124.



[17]5-(2-Fenil-1-metiletil)-5-nonanol:²⁷⁰aceite incoloro; R_f 0.14 (Hexano/AcOEt, 20:1); t_r = 10.9; δ_H 0.77 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 0.93 (3H, t, J = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 0.94 (3H, t, J = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 1.18 (1H, s ancho, OH), 1.29-1.39, 1.49-1.61 (8H, 4H, 2m, 2×CH₂CH₂CH₂), 1.82-1.90 (1H, m, CHCH₃), 2.18 (1H, dd, J = 11.3, 13.1 Hz, PhCHH), 3.01 (1H, dd, J = 2.6, 13.1 Hz, PhCHH), 7.16-7.20, 7.25-7.29 (3H, 2H, 2m, C₆H₅); δ_C 13.2 (CHCH₃), 14.2 (CH₃CH₂), 23.4, 23.5, 25.4, 25.5, 36.1, 36.3 (2×CH₂CH₂CH₂CH₃), 42.4 (C₆H₅CH₂), 76.1 (COH), 125.6, 128.2, 129.2 (ArCH), 142.2 (ArC); m/z 244 (M⁺ -18, 3%), 205 (30), 144 (11), 143 (100), 91 (55), 69 (21);exceso enantiomérico determinado mediante análisis HPLC quirral, columna Chiralpak OD-H, Hexano/*i*-PrOH 95:5, velocidad de flujo 0.3 mL/min, λ = 215 nm, tiempos de retención: t_r = 16.4 (enantiómero mayoritario) y 22.4; ν (líq.) 3468, 3082, 3062, 3029.



[18]1,1-Diciclohexil-3-fenil-2-metil-1-propanol: aceite incoloro; R_f 0.14 (Hexano/AcOEt, 25:1); t_r = 15.4; δ_H 0.83 (3H, d, J = 6.6 Hz, CHCH₃), 1.12-1.33, 1.67-1.87 (11H, 12H, 2m, 2×C₆H₁₁, OH), 2.25, 3.11 (1H, 1H, 2m, PhCH₂), 7.15-7.19, 7.25-7.30 (3H, 2H, 2m, C₆H₅); δ_C 14.6 (CH₃), 26.6, 26.7, 27.4, 28.4, 28.5, 28.6, 38.4 (7×CH₂), 40.8, 44.2, 44.5 (3×CH), 78.1 (COH), 125.6, 128.2 y 129.1 (ArCH), 142.6(ArC); m/z 232 (M⁺ +1-C₆H₁₁, 18%), 231 (M⁺ -C₆H₁₁, 97), 213 (11), 196 (14), 195 (95), 119 (15), 111 (17), 91 (100), 83 (33), 81 (15), 55 (31);HRMS m/z calculado para C₂₂H₃₄NaO [M+Na]⁺ 337.2507, encontrado 337.2502;exceso enantiomérico determinado mediante análisis HPLC quirral, columna Chiralpak IA, Hexano/*i*-PrOH 95:5, velocidad de flujo 0.5 mL/min, λ = 215 nm, tiempos de retención: t_r = 13.3 y 15.2 (enantiómero mayoritario); ν (líq.) 3503, 3081, 3062, 3028cm⁻¹.



[19]1,1-Diciclopropil-3-fenil-2-metil-1-propanol: aceite incoloro; R_f 0.12 (Hexano/AcOEt, 30:1); t_r = 10.7; δ_H 0.26-0.37, 0.36-0.50, 0.84-0.89 (2H, 6H, 3H, 3m, 2×C₃H₅, OH), 0.93 (3H, d, J = 6.7 Hz, CHCH₃), 1.88-1.91 (1H, m, CHCH₃), 2.32 (1H,

²⁷⁰Drewes, S. E.; Malissar, D. G. S.; Roos, G. H. P. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2663-2673.

dd, $J = 11.4, 13.0$ Hz, PhCHH), 3.26 (1H, dd, $J = 2.80, 13.0$ Hz, PhCHH), 7.15-7.21, 7.26-7.31 (3H, 2H, 2m, C₆H₅); δ_C -1.1, 1.0, 1.2, 1.4 (2 \times COHCHCH₂CH₂), 14.1, 15.8, 16.7, 47.6 (2 \times COHCHCH₂CH₂, COCHCH₃), 38.1 (CH₂C₆H₅), 72.6 (COH), 125.5, 128.1 y 129.2 (ArCH), 142.3 (ArC); m/z 189 (M⁺ -C₃H₅, 3%), 112 (13), 111 (100), 91 (43), 69 (72); HRMS m/z calculado para C₁₆H₂₂NaO [M+Na]⁺ 253.1568, encontrado 253.1563; exceso enantiomérico determinado mediante análisis GC quiral, columna CP-Chiralsil-DEX CB, T = 150 °C, P = 14.3 psi, tiempos de retención: $t_r = 37.2$ (enantiómero mayoritario) y 38.5; ν (líq.) 3502, 3082, 3062, 3028 cm⁻¹.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

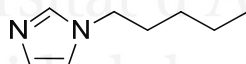
3. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO II

Todas las reacciones de litiación se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón, habiendo sido el material de vidrio previamente seco en estufa y evacuado en caliente. Todos los reactivos comercialmente asequibles (Acros, Aldrich y Fluka) fueron usados sin previa purificación, a excepción de los electrófilos líquidos a temperatura ambiente, los cuales fueron previamente destilados. El litio en polvo fue adquirido comercialmente (Medalchemy, S. L.). El disolvente seco THF se secó mediante el empleo de un sistema de purificación *Sharalab PS-400-3MD* usando una columna de alúmina.

3.1. Preparación de 1-alquilimidazoles

3.1.1. Preparación del 1-pentilimidazol

Se preparó una disolución de imidazol (1.36 g, 20 mmol) en tolueno (10 mL) y, por otro lado, una disolución de NaOH (1.6 g, 40 mmol) y bromuro de tetraetilamonio, 2.1 g, 10 mmol) en 10 mL de H₂O. Ambas disoluciones se añadieron a un matraz de fondo redondo y se calentó la mezcla hasta 120 °C (reflujo de tolueno). Se añadió entonces el 1-bromopentano gota a gota (2.48 mL, 20 mmol) sobre la mezcla y se dejó agitando a esa misma temperatura durante 24 h. Tras dejar enfriar la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3×10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El 1-pentilimidazol **20** se obtuvo puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, AcOEt, 75%).

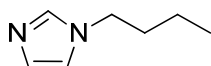


[20] 1-Pentilimidazol: aceite marrón claro; R_f 0.21 (EtOAc); t_r 9.9; δ_H (400 MHz) 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.26-1.34 (4H, m, CH₂CH₂CH₂), 1.77 (2H, m, NCH₂CH₂), 3.91 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, NCH₂), 6.89, 7.04 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.45 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz) 13.8 (CH₃), 22.1, 28.6, 30.7, 47.0 (4×CH₂), 118.7, 129.2 (NCHCHN), 137.0 (NCHN); m/z 138 (M⁺, 48%), 137 (10), 123 (12), 111 (97), 96 (32), 95 (13), 83 (13), 82 (100), 81 (76), 70 (18), 68 (23), 55 (38), 54 (21); ν (líq.) 3110 cm⁻¹.

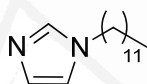
3.1.2. Preparación del 1-butilimidazol, 1-dodecilimidazol, 1-ciclohexilimidazol, 1-(1-metilheptil)imidazol

Una disolución de la correspondiente amina (10 mmol) y amoníaco (25% ac., 0.75 mL, 10 mmol) en MeOH (4 mL) y una disolución de glioxal (trímero dihidratado, 0.70 g 10 mmol) y formaldehído (36% ac., 0.77 mL, 10 mmol) en una mezcla MeOH/H₂O (4:4 mL) se añadieron lenta y simultáneamente (30 min) a un matraz de fondo redondo con MeOH (7 mL) previamente calentado a 50 °C. Una vez finalizada la

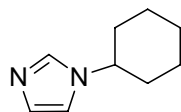
adición, la mezcla de reacción se mantuvo agitando a 75 °C durante 3 horas. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió dietil éter y agua hasta separación de fases, extrayendo la fase acuosa con Et₂O (3×10 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó por medio de columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas hexano/AcOEt), obteniendo el derivado de imidazol 1-alkilsustituido correspondiente **21-24**.



[21] 1-Butylimidazol: aceite amarillo; R_f 0.19 (AcOEt); t_r 8.9; δ_H 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₃), 1.33 (2H, m, CH₃CH₂), 1.76 (2H, m, CH₃CH₂CH₂), 3.93 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, NCH₂), 6.90, 7.04 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.45 (1H, s, NCHN); δ_C 13.5 (CH₃), 19.7, 33.0, 46.7 (3×CH₂), 118.7, 129.3 (NCHCHN), 137.0 (NCHN); m/z 124 (M⁺, 48%), 97 (85), 82 (100), 69 (22), 68 (35), 55 (71), 54 (37); HRMS m/z calculado para C₇H₁₂N₂ [M+Na]⁺ 124.1000, encontrado 124.1007; ν (líq.) 3105 cm⁻¹.

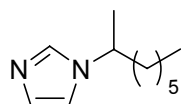


[22] 1-Dodecylimidazol: aceite amarillo; R_f 0.36 (AcOEt); t_r 15.7; δ_H (400 MHz) 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH₃), 1.25-1.30 (18H, m, 9×CH₂), 1.77 (2H, m, NCH₂CH₂), 3.92 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, NCH₂), 6.90, 7.05 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.46 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz) 14.0 (CH₃), 22.6, 26.5, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.0, 31.8, 47.0 (10×CH₂), 118.7, 129.2 (NCHCHN), 137.0 (NCHN); m/z 236 (M⁺, 32%), 235 (46), 221 (13), 207 (33), 179 (31), 165 (26), 151 (28), 137 (132), 123 (44), 110 (21), 109 (33), 96 (50), 95 (40), 83 (17), 82 (100), 81 (45), 69 (49), 68 (20), 55 (42), 54 (19); HRMS m/z calculado para 236.2252 C₁₅H₂₈N₂ [M+Na]⁺, encontrado 236.2242; ν (líq.) 3105 cm⁻¹.



[23] 1-Ciclohexilimidazol:²⁷¹ aceite amarillo; R_f 0.15 (EtOAc); t_r 11.8; δ_H 1.21-1.32, 1.42-1.50, 1.59-1.74, 1.75-1.80, 1.89-1.95, 2.11-2.15 (1H, 2H, 2H, 1H, 2H, 2H, 6m, 5×CH₂), 3.93 [1H, m, NCH(CH₂)₂], 6.97, 7.06 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.55 (1H, s, NCHN); δ_C 25.2, 25.4, 34.4 (3×CH₂), 56.7 [NCH(CH₂)₂], 116.9, 128.9 (NCHCHN), 135.3 (NCHN); m/z 151 (M⁺+1, 11%), 150 (M⁺, 100%), 123 (95), 122 (14), 107 (13), 95 (13), 83 (19), 81 (15), 69 (96), 68 (33), 67 (30), 55 (62), 54 (13), 53 (13); ν (líq.) 3110 cm⁻¹.

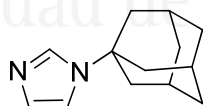
²⁷¹Cuevas-Yáñez, E.; Serrano, J. M.; Huerta, G.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanzara, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9391-9396.



[24] 1-(1-Metilheptil)imidazol:²⁷² aceite amarillo; $R_f = 0.55$ (AcOEt); $t_r = 9.9$; δ_H 0.84 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 1.10-1.26 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3CHN), 1.70 (2H, m, NCHCH_2), 4.10 (1H, m, NCHCH_3), 6.90, 7.00 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.47 (1H, s, NCHN); δ_C 14.0 (CH_3CH_2), 22.2 (CH_3CH), 22.5, 26.0, 28.8, 31.6, 37.8 ($5 \times \text{CH}_2$), 53.7 (CH_3CH), 116.4 y 129.2 (NCHCHN), 135.8 (NCHN); m/z 180 (M^+ , 24%), 179 ($\text{M}^+ - 1$, 10%), 165 (36), 153 (47), 138 (13), 137 (30), 124 (11), 111 (11), 110 (24), 109 (14), 97 (15), 96 (100), 95 (71), 81 (16), 69 (62), 68 (30), 57 (12), 55 (13); ν (líq.) 3105cm^{-1} .

3.1.3. Preparación del 1-(1-adamantil)imidazol

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 1-adamantilamina (3.75 g, 20 mmol), acetato de amonio (1.54 g, 20 mmol), agua (2 mL) y ácido acético (10 mL), calentándose la mezcla a 80°C . Entonces, se añadió gota a gota una disolución previamente preparada de formaldehído (36% ac., 1.53 mL, 20 mmol) y glioxal (40% ac., 2.30 mL, 20 mmol) en ácido acético (5 mL), dejando la mezcla resultante agitando durante 24 horas. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de NaHCO_3 (14.7 g en 150 mL de agua). La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3×15 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y los disolventes fueron eliminados a presión reducida. El sólido amarillento obtenido se purificó mediante recristalización (diclorometano/hexano), obteniendo así el derivado de imidazol **25** (15%).

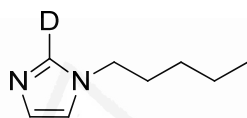


[25] 1-(1-Adamantil)imidazol: sólido amarillo; p.f. $105-106^\circ\text{C}$ (AcOEt); R_f 0.16 (AcOEt); t_r 15.7; δ_H 1.77, 2.1, 2.2 (6H, 6H, 3H, 3m, 1-adamantilo), 7.07, (2H, m, NCHCHN), 7.65 (1H, s, NCHN); δ_C 29.4 (CH del 1-adamantilo), 35.9, 43.2 (CH_2 del 1-adamantilo), 55.0 [$\text{NC}(\text{CH}_2)_3$], 115.3, 128.6 (NCHCHN), 133.5 (NCHN); m/z 202 (M^+ , 23%), 136 (11), 135 (100), 107 (11), 93 (23), 91 (10), 79 (26), 77 (11); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 202.1692, encontrado 202.1460; ν (KBr) 3112cm^{-1} .

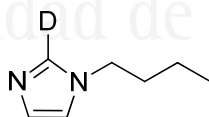
²⁷²Corelli, F.; Summa, V.; Brogi, A.; Monteagudo, E.; Botta, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2008-2015.

3.2. Procedimiento general para la litiación catalizada por isopreno de 1-alkilimidazoles primarios 20-22 para su estudio de deuteración. Síntesis de derivados de imidazol deuterados 26a, 27a y 28a

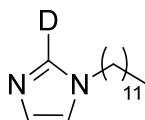
En un bulbo de reacción de 25 mL se añadió litio en polvo (24 mg, 3 mmol) e isopreno (1-3 mmol, ver Tabla 6) seguido de THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón. Entonces se añadió el 1-alkilimidazol correspondiente 20-22 (1 mmol), agitándose la mezcla durante 1 hora a 25 o a 45 °C (ver Tabla 6). El bulbo de reacción se sumergió en un baño de hielo y se hidrolizó la reacción con agua deuterada (2 mL). Tras añadir agua (8 mL) se extrajo con AcOEt (3×10 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el crudo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas de hexano y AcOEt), obteniendo los correspondientes derivados de imidazol deuterados 26a, 27a y 28a.



[26a] 2-Deutero-1-pentilimidazol: aceite amarillo; δ_{H} (400 MHz) 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.22-1.39 (4H, m, CH₃CH₂CH₂), 1.78 (2H, m, NCH₂CH₂), 3.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, NCH₂), 6.90 (1H, 2d, $J = 1.2$ Hz, NCHCHN), 7.05 (1H, 2d, $J = 1.2$ Hz, NCHCHN); δ_{C} (100 MHz) 13.9 (CH₃), 22.1, 28.7, 30.7, 47.0 (4×CH₂), 118.7, 129.3 (NCHCHN), 137.0 (t, $J = 16$ Hz, NCDN); m/z 139 (M⁺, 43%), 138 (13), 124 (11), 112 (84), 97 (26), 96 (18), 84 (12), 83 (93), 82 (100), 81 (23), 70 (17), 69 (31), 68 (10), 55 (71), 54 (11).



[27a] 1-Butil-2-deuteroimidazol: aceite amarillo; δ_{H} 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₃), 1.33 (2H, m, CH₃CH₂), 1.76 (2H, m, CH₃CH₂CH₂), 3.94 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, NCH₂), 6.90, 7.05 (1H, 1H, 2d, $J = 1.1$ Hz, NCHCHN); δ_{C} 13.5 (CH₃), 19.7, 33.0, 46.7 (3×CH₂), 118.7, 129.2 (NCHCHN), 136.4 (t, $J = 31.4$ Hz, NCDN); m/z 125 (M⁺, 58%), 98 (93), 83 (100), 82 (96), 81 (12), 70 (20), 69 (31), 56 (13), 55 (85), 54 (10).

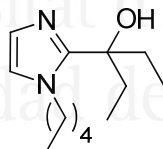


[28a] 2-Deutero-1-dodecilimidazol: aceite amarillo; δ_{H} 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH₃), 1.25-1.30 (18H, m, 9×CH₂), 1.77 (2H, m, NCH₂CH₂), 3.92 (2H, t, $J = 7.2$, NCH₂), 6.90

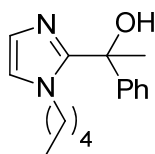
y 7.05 (1H y 1H, 2d, $J = 1.1$ Hz, NCHCHN); δ_c 14.0 (CH₃), 22.6, 26.5, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.0, 31.8, 47.0 (10×CH₂), 118.7, 129.2 (NCHCHN), 136.4 (t, $J = 31.7$ Hz, NCDN); m/z 237 (M⁺, 53%), 236 (42), 235 (31), 222 (19), 208 (42), 194 (41), 180 (39), 166 (35), 152 (37), 138 (37), 124 (44), 123 (30), 111 (30), 110 (15), 109 (18), 97 (59), 96 (62), 95 (19), 83 (100), 82 (73), 70 (44), 69 (34), 55 (45).

3.3. Procedimiento general para la litiación catalizada por isopreno de 1-alkilimidazoles y su reacción con compuestos carbonílicos. Preparación de los derivados de imidazol 1,2-disustituidos 26b-26g, 27b-27e, 28b-28c, 29a-29c y 30a-30c.

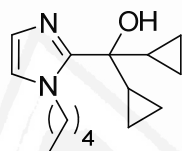
En un bulbo de reacción de 25 mL se añadió litio en polvo (42 mg, 6 mmol) e isopreno (2-6 mmol, ver Tabla 7 o Tabla 8) seguido de THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón. Entonces se añadió el 1-alkilimidazol correspondiente **20-24** (2 mmol), agitándose la mezcla durante 1 hora a 25 o a 45 °C (ver Tabla 7 o Tabla 8). El bulbo de reacción se sumergió en un baño de hielo y se añadió el electrófilo correspondiente (2.2 mmol) gota a gota, agitándose la reacción durante 45 minutos mientras adquiere de nuevo temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó (H₂O, 10 mL) en baño de hielo y se extrajo con AcOEt (3×10 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro, siendo los disolventes evaporados a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas de hexano y AcOEt), obteniendo los correspondientes derivados de imidazol 1,2-disustituidos **26b-26g**, **27b-27e**, **28b-28c**, **29a-29c** y **30a-30c**.



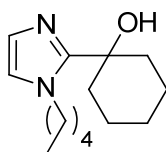
[26b] 3-(1-Pentil-2-imidazolil)-3-pentanol: aceite amarillo claro; R_f 0.31 (EtOAc); t_r 12.8; δ_H (400 MHz) 0.77 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2×HOCCH₂CH₃), 0.92 (3H, t, CH₂CH₂CH₃), 1.36 (5H, m, CH₂CH₂CH₃ y OH), 1.78 (2H, m, NCH₂CH₂), 1.89 (4H, m, 2×HOCCH₂CH₃), 4.02 (2H, m, NCH₂), 6.89, 6.92 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_c (100 MHz) 8.1 (CH₃CH₂COH), 14.0 (CH₃CH₂CH₂), 22.4, 29.0, 31.2, 33.4, 47.1 (5×CH₂), 76.5 (COH), 120.8, 126.0 (NCHCHN), 150.0 (NCN); m/z 224 (M⁺, 2%), 196 (14), 195 (100), 125 (33), 69 (17); HRMS m/z calculado para C₁₃H₂₄ON₂ [M+Na]⁺ 224.1889, encontrado 224.1897; ν (líq.) 3114 cm⁻¹.



[26c] 1-(1-Pentil-2-imidazolil)-1-feniletanol: sólido blanco; p.f. 174-176 °C (AcOEt); $R_f = 0.57$ (AcOEt); $t_r = 14.6$; δ_H 0.76 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 0.96-1.11, 1.37-1.42 (5H, 1H, 2m, $3 \times CH_2$), 1.94 (3H, s, CH_3COH), 3.67-3.77 (2H, m, NCH_2), 6.88, 6.92 (2H, 2s, $NCHCHN$), 7.22-7.28 (5H, m, $5 \times ArH$); δ_C 13.4 (CH_2CH_3), 21.2, 28.4, 31.7, 46.4 ($4 \times CH_2$), 29.7 (CH_3COH), 72.7 (CH_3COH), 120.5, 124.3, 125.2, 126.6, 127.9 ($ArCH$), 146.02, 150.82 (ArC); m/z 258 (M^+ , 4%), 257 (23), 243 (79), 241 (24), 240 (37), 239 (35), 213 (29), 197 (36), 183 (34), 181 (29), 173 (46), 169 (41), 138 (22), 137 (20), 120 (21), 111 (77), 105 (100), 96 (21), 95 (29), 82 (64), 81 (49), 77 (77), 69 (26), 68 (18), 55 (31), 51 (19); HRMS m/z calculado para $C_{16}H_{22}ON_2$ $[M+Na]^+ 258.1732$, encontrado 258.1718; ν (KBr) 3113 cm^{-1} .

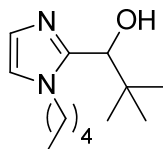


[26d] Diciclopropil-(1-pentil-2-imidazolil)metanol: sólido blanco; p.f. 52-54 °C (AcOEt); $R_f 0.47$ (AcOEt); δ_H 0.27-0.34, 0.37-0.43, 0.46-0.53, 0.69-0.75 (2H, 2H, 2H, 2H, 4m, $2 \times CH_2CH_2CH$), 0.92 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.20-1.27 (2H, m, $2 \times CH_2CH_2CH$), 1.34-1.38 (4H, m, $CH_2CH_2CH_3$) 1.84 (2H, m, NCH_2CH_2), 4.05 (1H, s ancho, OH), 4.14 (2H, m, NCH_2), 6.90 (2H, s, $NCHCHN$); δ_C 13.9 (CH_3), 19.2 (CH_2CH_2CH), 22.4, 29.0, 30.1, 31.3, 47.3 ($5 \times CH_2$), 70.6 (COH), 120.9, 125.5 ($NCHCHN$), 152.4 (NCN); m/z (HPLC-ESI) 249 ($M^+ + 1$), 231 ($M^+ + 1 - 18$), 161 ($M^+ + 2 - 18 - C_5H_{11}$); ν (KBr) 3005 cm^{-1} .

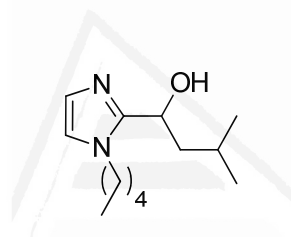


[26e] 1-(1-Pentil-2-imidazolil)-1-ciclohexanol: sólido blanco; p.f. 86-88 °C (AcOEt); R_f 0.22 (AcOEt); t_r 14.8; δ_H 0.91 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.29-1.38, 1.66-1.70, 1.73-1.84, 1.88-1.93, 1.99-2.09 (5H, 4H, 3H, 2H, 3H, 5m, $8 \times CH_2$ y OH), 4.18 (2H, m, NCH_2), 6.87, 6.90 (1H, 1H, 2d, $J = 1.2$ Hz, $NCHCHN$); δ_C 13.9 (CH_3), 22.2, 22.4, 25.4, 29.0, 31.4, 37.3, 47.1 ($7 \times CH_2$), 71.7 (COH), 120.7, 126.3 ($NCHCHN$), 151.8 (NCN); m/z 336 (M^+ , 12%), 335 (12), 219 (100), 207 (32), 194 (18), 193 (86), 181 (47), 179 (20), 175 (15), 165 (29), 137 (64), 123 (39), 109 (11), 96 (14), 95 (23), 82 (26), 81 (25), 69 (35),

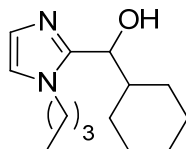
55 27), 54 (11); HRMS m/z calculado para $C_{14}H_{16}ON_{22}$ $[M+Na]^+$ 236.1889, encontrado 236.1848; ν (KBr) 3253 cm^{-1} .



[26f] 2,2-Dimetil-1-(1-pentil-2-imidazolil)-1-propanol: sólido amarillo claro; p.f. 72-74 °C (AcOEt); $R_f = 0.59$ (AcOEt); t_r 12.8; δ_H (400 MHz) 0.86-0.91 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.96 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.27-1.23 (4H, m, $CH_2CH_2CH_3$), 1.75 (2H, m, NCH_2CH_2), 3.67 (1H, s ancho, OH), 3.89 (2H, m, NCH_2), 4.36 (1H, s, $HCOH$), 6.82, 6.95 (1H, 1H, 2s, $NCHCHN$); δ_C (100 MHz) 13.8 (CH_3CH_2), 22.2, 28.8, 30.7, 73.6 ($4 \times CH_2$), 25.9 [$C(CH_3)_3$], 37.0 [$C(CH_3)_3$], 46.3 ($HCOH$), 118.8, 127.1 ($NCHCHN$), 148.5 (NCN); m/z 224 (M^+ , 3%), 168 (13), 167 (100), 137 (19), 97 (49); HRMS m/z calculado para $C_{16}H_{22}ON_2$ $[M+Na]^+$ 224.1889, encontrado 258.1895; ν (KBr) 3110 cm^{-1} .

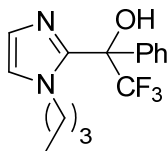


[26g] 3-Metil-1-(1-pentil-2-imidazolil)-1-butanol: aceite incoloro; $R_f = 0.40$ (AcOEt); t_r 12.8; δ_H 0.90-0.95 (3H, m, CH_2CH_3), 0.96-0.99 [6H, m, $CH(CH_3)_2$], 1.33-1.37 (4H, m, $CH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.90 [6H, m, $CH_2CH(CH_3)_2$, NCH_2CH_2 y OH], 3.93-4.00 (2H, m, NCH_2), 4.76-4.80 (1H, m, $HCOH$), 6.87, 6.97 (1H, 1H, 2s, $NCHCHN$); δ_C 13.9, 22.0, 23.2, 24.6 [$3 \times CH_3$ y $CH_2CH(CH_3)_2$], 22.2, 28.8, 30.8, 45.6, 45.9 ($5 \times CH_2$), 64.7 ($HCOH$), 119.6, 126.9 ($NCHCHN$), 149.7 (NCN); m/z 224 (DIP) (M^+ , 1%), 155 (23), 154 (11), 141 (14), 140 (100), 126 (36), 95 (35); HRMS m/z calculado para $C_{13}H_{24}ON_2$ $[M+Na]^+$ 224.1889, encontrado 224.1889; ν (líq.) 3176 cm^{-1} .

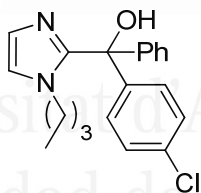


[27b] 1-(1-Butil-2-imidazolil)ciclohexilmetanol: aceite amarillo; R_f 0.20 (AcOEt); t_r 14.9; δ_H (400 MHz) 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 0.99-1.41, 1.6-1.87 (9H, 6H, 2m, $7 \times CH_2$ y OH), 2.03-2.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $HOCHCH$), 3.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, NCH_2), 4.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $HOCH$), 6.84, 6.96 (1H, 1H, 2s, $NCHCHN$); δ_C (100 MHz) 13.7 (CH_3), 19.9, 25.8, 26.0, 26.3, 28.8, 29.4, 33.2 ($7 \times CH_2$), 43.7 ($HOCHCH$), 45.6 (NCH_2), 71.1 (COH), 119.4, 127.0 ($NCHCHN$), 149.1 (NCN); m/z 236 (M^+ , 4%),

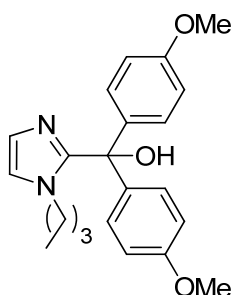
219 (12), 154 (59), 153 (100), 123 (35), 112 (10), 97 (75), 81 (11), 69 (15), 55 (13); HRMS m/z calculado para $C_{14}H_{24}ON_2$ $[M+Na]^+$ 236.3532, encontrado 236.1901; ν (líq.) 3115 cm^{-1} .



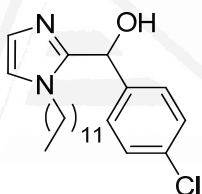
[27c] 1-(1-Butil-2-imidazolil)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanol: sólido blanco; p.f. 123-125 °C (AcOEt); R_f 0.70 (AcOEt); δ_H (400 MHz) 0.73 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.06 (2H, m, CH_3CH_2), 1.25-1.35 (2H, m, NCH_2CH_2), 3.55-3.67 (2H, m, NCH_2), 4.96 (1H, s ancho, OH), 7.00 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, $NCHCHN$), 7.14 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, $NCHCHN$), 7.45-7.51 (5H, m, $5 \times ArH$); δ_C 13.4 (CH_3), 19.7 (CH_3CH_2), 3.2 (NCH_2CH_2), 46.6 (NCH_2), 76.2 (COH, c, $J = 29.8$ Hz), 122.0, 127.0, 129.1 ($NCHCHN$ y $HOCCCHCHCH$), 124.2 (CF_3 , c, $J = 286$ Hz), 127.2, 128.4 ($2 \times HOCCCHCH$), 136.0, 143.7 ($HOCCCH$ y NCN); m/z (DIP) 299 (M^+ , 10%), 298 (27), 297 (10), 269 (28), 256 (11), 251 (14), 241 (12), 230 (15), 229 (90), 199 (60), 187 (10), 173 (100), 165 (17), 149 (13), 144 (10), 133 (10), 123 (11), 117 (10), 105 (51), 95 (39), 91 (18), 77 (34), 69 (10), 57 (11), 55 (10), 43 (15), 41 (14); HRMS m/z calculado para $C_{15}H_{17}ON_2F_3$ $[M+Na]^+$ 298.1293, encontrado 298.1289; ν (KBr) 3068 cm^{-1} .



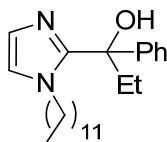
[27d] 1-(1-Butil-2-imidazolil)-4-clorofenil-feniletanol: aceite amarillo; R_f 0.69 (AcOEt); δ_H (400 MHz) 0.68 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.93-1.03 (2H, m, CH_3CH_2), 1.10-1.17 (2H, m, NCH_2CH_2), 3.55-3.63 (2H, m, NCH_2), 6.90-6.92, 6.98-7.00 (1H, 1H, 2m, $NCHCHN$), 7.18-7.36 (9H, m, $9 \times ArH$); δ_C (100 MHz) 13.5 (CH_3), 19.8, 32.2 y 47.1 ($3 \times CH_2$), 77.2 (COH), 121.1, 126.4, 127.2, 127.8, 128.1, 129.2 y 129.3 ($ArCH$), 127.5, 127.9, 144.4 y 150.2 (ArC); m/z (DIP) 340 (M^+ , 7%), 307 (21), 306 (100), 305 (31), 287 (13), 249 (16), 231 (11), 229 (54), 199 (14), 173 (54), 165 (10), 105 (42), 95 (16), 77 (32); HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{21}OCIN_2$ $[M+Na]^+$ 340.1342, encontrado 340.1329; ν (líq.) 3058 cm^{-1} .



[27e] 1-(1-Butil-2-imidazolil)bis(4-metoxifenil)metanol: sólido blanco; p.f. 107-108 °C (AcOEt); R_f 0.55 (AcOEt); δ_H (400 MHz) 0.72 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.03 (2H, m, CH_2CH_2), 1.14-1.22 (2H, m, NCH_2CH_2), 3.61 (2H, m, NCH_2), 6.85 (4H, m, $4 \times \text{ArH}$), 6.91 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, NCHCHN), 7.01 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, NCHCHN), 7.15 (4H, m, $4 \times \text{ArH}$); δ_C (100 MHz) 13.5, 32.4, 47.1 ($3 \times \text{CH}_2$), 30.9 (CH_2CH_3), 55.3 ($2 \times \text{OCH}_3$), 77.9 (COH), 113.3 y 129.0 (ArCH), 121.0, 126.3 (NCHCHN), 136.9, 159.0 (ArC), 150.6 (NCN); m/z (DIP) 367 ($\text{M}^+ + 1$, 20%), 366 (M^+ , 86%), 260 (16), 259 (100), 226 (32), 203 (29), 151 (23), 135 (65), 95 (12), 77 (13); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 366.1943, encontrado 366.1910; ν (KBr) 3109 cm^{-1} .

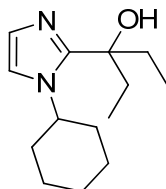


[28b] 1-(1-Dodecil-2-imidazolil)-4-clorofenilmetanol: sólido amarillo; p.f. 31-33 °C (AcOEt); R_f 0.48 (AcOEt); δ_H (400 MHz) 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.09-1.32 (19H, m, $9 \times \text{CH}_2$ y OH), 1.38-1.51 (2H, m, NCH_2CH_2), 3.67 (2H, m, NCH_2), 5.84 (1H, s, HOCH), 6.83 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, NCHCHN), 6.93 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, NCHCHN); δ_C (100 MHz) 14.1 (CH_3), 22.7, 26.5, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 30.4 y 31.9 ($10 \times \text{CH}_2$), 46.0 (NCH_2), 68.7 (COH), 120.5, 126.8 (NCHCHN), 127.9, 128.6 (ArH), 133.6, 139.7, 148.2 (ArC); m/z (DIP) 379 ($\text{M}^+ + 3$, 3%), 378 ($\text{M}^+ + 2$, 15%), 377 ($\text{M}^+ + 1$, 12%), 376 (M^+ , 43%), 345 (15), 265 (11), 251 (14), 236 (20), 235 (100), 207 (11), 97 (22), 43 (11), 41 (11); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{OCIN}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 376.2281, encontrado 376.2279; ν (KBr) 3142 cm^{-1} .

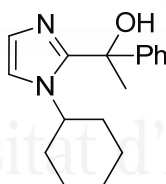


[28c] 1-(1-Dodecil-2-imidazolil)-1-fenilpropanol: aceite amarillo; R_f 0.53 (AcOEt); δ_H 0.84-0.88 (6H, m, $2 \times \text{CH}_3$), 1.96-1.26 (22H, m, $10 \times \text{CH}_2$), 2.43 (2H, m, HOCCH_2), 2.9 (1H, s ancho, OH), 3.61-3.69 (2H, m, NCH_2), 6.85, 6.99 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.26-

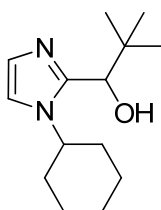
7.30 (5H, m, 5×ArH); δ_c 7.5, 14.1 (2×CH₃), 22.7, 26.5, 29.0, 29.3, 29.5, 29.6, 30.5, 30.9, 31.9 y 35.0 (CH₂), 46.5 (NCH₂), 75.7 (COH), 120.8, 126.1, 127.0, 125.6, 128.1 (ArCH), 143.8, 150.4 (ArC); m/z (DIP) 370 (M⁺, 6%), 342 (26), 341 (100), 173 (11), 105 (7); HRMS m/z calculado para C₂₄H₂₈ON₂ [M+Na]⁺ 370.2984, encontrado 370.2983; ν (líq.) 3074 cm⁻¹.



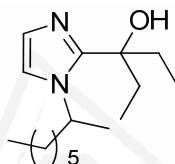
[29a] 3-(1-Ciclohexil-2-imidazolil)-3-pentanol: sólido blanco; p.f. 132-134 °C (AcOEt); R_f 0.24 (EtOAc); t_r 11.8; δ_H (400 MHz) 0.78 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2×CH₂CH₃), 1.23-1.42, 1.58-1.68, 1.76-1.80, 1.85-2.00 (4H, 4H, 1H, 6H, 4m, 7×CH₂ y OH), 4.21-4.27 (1H, m, CH-ciclohexilo), 6.95, 6.98 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_c (100 MHz) 8.0 (2×CH₃), 25.2, 26.0, 33.3, 34.9 (4×CH₂), 56.2 (CH-ciclohexilo), 75.4 (COH), 117.7, 126.0 (NCHCHN), 149.4 (NCN); m/z (DIP) 236 (M⁺, 4%), 207 (50), 125 (100), 69 (17); HRMS m/z calculado para C₁₄H₂₄ON₂ [M+Na]⁺ 236.1889, encontrado 236.1892; ν (KBr) 3113 cm⁻¹.



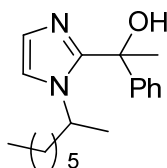
[29b] 1-(1-Ciclohexil-2-imidazolil)-1-pheniletanol: sólido amarillo claro; p.f. 207-209 °C (AcOEt); R_f 0.52 (EtOAc); t_r 11.9; δ_H (400 MHz) 0.67-0.76, 0.84-0.87, 0.99-1.55, 1.71-1.75, 1.86-1.90 (1H, 1H, 7H, 1H, 1H, 5m, 5×CH₂ y OH), 2.16 (3H, s, CH₃), 4.04-4.12 (1H, m, CH), 6.89, 6.92 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.20-7.22, 7.27-7.29 (4H, 1H, 2m, 5×ArH); δ_c (100 MHz) 25.2, 25.6, 25.7, 33.3, 34.2 (5×CH₂), 31.8 (CH₃), 55.2 (CH), 72.9 (COH), 117.7, 124.7, 125.8, 126.9, 128.1 (ArCH), 146.1, 150.6 (ArC); m/z (DIP) 271 (M⁺+1, 11%), 270 (M⁺, 55%), 255 (12), 188 (14), 187 (35), 174 (12), 173 (100), 171 (18), 169 (12), 145 (18), 111 (28), 105 (13), 95 (19), 77 (10), 55 (11), 44 (11); HRMS m/z calculado para C₁₇H₂₂ON₂ [M+Na]⁺ 270.1732, encontrado 270.1738; ν (KBr) 3120, 3140 cm⁻¹.



[29c] 2,2-Dimetil-1-(1-ciclohexil-2-imidazolil)-1-propanol: sólido blanco; p.f. 172-174°C (AcOEt); R_f 0.60 (EtOAc); t_r 11.8; δ_H 1.01 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.22-1.29, 1.35-1.45, 1.50-1.55, 1.65-1.69, 1.75-1.78, 1.86-1.95, 1.98-2.01 (1H, 2H, 1H, 1H, 1H, 2H, 2H, 7m, 5×CH₂), 4.00-4.05 (1H, m, CH-ciclohexilo), 4.40 (1H, s, HCOH), 6.92, 7.01 (2H, s, NCHCHN); δ_C 25.2, 30.9, 33.7, 35.3, 36.8 (5×CH₂), 25.8 [C(CH₃)₃], 55.3 (CH-ciclohexilo), 73.6 (COH), 115.7, 127.3 (NCHCHN), 147.9 (NCN); m/z (DIP) 180 (M⁺ - 18, 11%), 179 (61), 98 (12), 97 (100); HRMS m/z calculado para C₁₄H₂₄ON₂ [M+Na]⁺ 236.1889, encontrado 236.1878; ν (KBr) 3114 cm⁻¹.



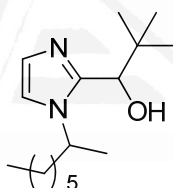
[30a] 3-[1-(1-Metilheptil)-2-imidazolil]pentanol: aceite amarillo; R_f 0.51 (EtOAc); t_r 14.0; δ_H (400 MHz) 0.77 (6H, t, $J = 7.3$ Hz, 2×COCH₂CH₃), 0.86 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH₂CH₃), 1.23-1.30, 1.67-1.74 (8H, 2H, 2m, 6×CH₂), 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃CH), 1.84-2.03 (4H, m, 2×CH₂CH₃), 4.46-4.53 (1H, m, CH), 6.93, 6.94 (2H, 2s, NCHC₂N); δ_C (100 MHz) 8.0 (CH₂CH₃), 14.0 (COCH₃CH), 22.5 (CH₃CH), 22.6, 26.4, 29.0, 31.5, 33.1, 38.1 (6×CH₂), 52.6 (CH), 75.5 (COH), 116.8, 126.2 (NCHCHN), 149.6 (NCN); m/z 266 (M⁺, 2%), 238 (10), 237 (54), 125 (100), 95 (11), 69 (21); HRMS m/z calculado para C₁₆H₃₀ON [M+Na]⁺ 266.2358, encontrado 266.2333; ν (líq.) 3176 cm⁻¹.



[30b, Diastereoisómero-1, mayoritario] 1-[1-(1-metilheptil)-2-imidazolil]-1-feniletanol: sólido blanco; p.f. 115-117°C (AcOEt); R_f 0.52 (AcOEt); δ_H (400 MHz) 0.71 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃CH), 0.85 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH₃CH₂), 1.13-1.24, 1.45-1.54 (8H y 2H, 2m, 5×CH₂), 2.02 (3H, s, CH₃COH), 3.20 (1H, s ancho, OH), 4.23 (1H, sx, $J = 6.9$ Hz, CH₃CH), 6.89, 7.01 (1H, 1H, 2m, NCHCHN), 7.20-7.31 (5H, m, 5×ArH); δ_C (100 MHz) 14.0, 21.0, 21.9 (3×CH₃), 22.5, 26.0, 29.0, 31.6, 37.9 (5×CH₂), 51.8 (CH), 73.3 (COH), 117.0, 125.0, 126.5, 127.0, 128.2 (ArCH), 145.6, 150.7 (ArC); m/z (DIP)

301 ($M^+ + 1$, 12%), 300 (M^+ , 54%), 285 (18), 255 (26), 229 (10), 188 (15), 187 (52), 179 (15), 173 (100), 171 (22), 169 (15), 149 (16), 145 (23), 111 (40), 105 (34), 96 (15), 95 (35), 77 (23), 69 (24), 57 (13), 55 (12), 43 (40), 41 (23); HRMS m/z calculado para $C_{19}H_{28}ON_2$ [$M+Na$] $^+$ 300.220, encontrado 300.220; ν (KBr) 3110 cm^{-1} .

[30b, Diastereoisómero-2, minoritario] 1-[1-(1-metilheptil)-2-imidazolil]-1-feniletanol: sólido blanco; p.f. 110-112 °C (AcOEt); R_f 0.41 (AcOEt); δ_H (400 MHz) 0.50-0.60, 0.86-0.92, 0.95-1.05, 1.08-1.16, 1.24-1.37 (2H, 1H, 2H, 3H, 2H, 5m, 5 \times CH₂), 1.18 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃CO), 2.02 (3H, s, CH₃COH), 3.02 (1H, s ancho, OH), 4.19 (1H, m, CH₃CH), 6.89, 7.00 (1H, 1H, 2m, NCHCHN), 7.20-7.35 (5H, m, 5 \times ArH); δ_C (400) 14.0, 22.1, 32.5 (3 \times CH₃), 22.4, 26.0, 28.8, 31.5, 37.3 (5 \times CH₂), 52.1 (CH), 73.5 (COH), 117.1, 126.5, 127.1, 126.5, 127.1 (ArCH), 145.6, 150.5 (ArC); m/z (DIP) 301 ($M^+ + 1$, 11%), 300 (M^+ , 56%), 299 (14), 285 (18), 255 (26), 229 (10), 188 (15), 187 (52), 179 (12), 173 (100), 171 (20), 169 (15), 149 (14), 145 (24), 111 (39), 105 (34), 96 (15), 95 (34), 77 (23), 69 (23), 57 (11), 55 (11), 43 (39), 41 (22); HRMS m/z calculado para $C_{19}H_{28}ON_2$ [$M+Na$] $^+$ 300.220, encontrado 300.2190; ν (KBr) 3115 cm^{-1} .



[30c, Diastereoisómero-1, mayoritario] 1-[1-(1-metilheptil)-2-imidazolil]-2,2-dimetil-1-propanol: sólido incoloro; p.f. 69-71 °C (AcOEt); R_f 0.26 (hexano/EtOAc 1:1); t_r 14.1; δ_H 0.85 (3H, t, J = 6.9 Hz, CH₃CH₂), 0.99 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.22 (8H, m, 4 \times CH₂), 1.44 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃CH), 1.64-1.66 (2H, m, CH₂CH), 3.08 (1H, s ancho, OH), 4.17-4.29 (1H, m, CH₃CH), 4.37 (1H, s, CHOH), 6.89, 7.05 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 14.0, 21.5 (CH₃CH y CH₃CH₂), 22.5, 25.9, 28.9, 31.5, 38.8 (5 \times CH₂), 25.7 [C(CH₃)₃], 36.9 [C(CH₃)₃], 51.8 (CH), 73.4 (CHOH), 115.0 y 127.7 (NCHCHN), 148.7 (NCN); m/z 267 ($M^+ + 1$, 2%), 266 (M^+ , 4%), 210 (13), 209 (82), 179 (15), 98 (10), 97 (100); HRMS m/z calculado para $C_{13}H_{30}ON_2$ [$M+Na$] $^+$ 266.2358, encontrado 266.2338; ν (KBr) 3701-3005 cm^{-1} .

[30c, Diastereoisómero-1, minoritario] 1-[1-(1-metilheptil)-2-imidazolil]-2,2-dimetil-1-propanol: sólido incoloro; p.f. 79-81 °C (AcOEt); R_f 0.20 (hexano/EtOAc 1:1); t_r 14.2; δ_H 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂), 1.02 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.27-1.35 (11H, m, 4 \times CH₂ y CH₃), 1.76-1.78 (2H, m, CH₂CH), 2.90 (1H, s ancho, OH), 4.22-4.33 (1H, m, CH₃CH), 4.38 (1H, s, CHOH), 6.89, 7.03 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 14.0, 22.8 (CH₃CH y CH₃CH₂), 22.5, 26.5, 29.1, 31.5, 36.9 (5 \times CH₂), 25.9 [C(CH₃)₃], 36.7 (C(CH₃)₃), 51.8 (CH), 73.5 (CHOH), 115.1 y 127.6 (NCHCHN), 148.2 (NCN); m/z 267

($M^+ + 1$, 1%), 266 (M^+ , 3%), 210 (10), 209 (64), 179 (15), 98 (10), 97 (100), 69 (10); HRMS m/z calculado para $C_{13}H_{30}ON_2$ [$M + Na$] $^+$ 266.2358, encontrado 266.2348; ν (KBr) 3706-2999 cm^{-1} .



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

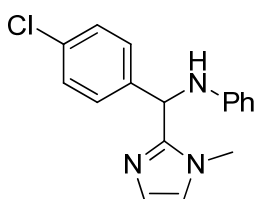
4. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO III

Todas las reacciones de litiación se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón, habiendo sido el material de vidrio previamente secado en estufa y evacuado en caliente. Todos los reactivos comercialmente asequibles (Acros, Aldrich y Fluka) fueron usados sin previa purificación, a excepción de los electrófilos líquidos a temperatura ambiente, los cuales fueron previamente destilados. El litio en polvo fue adquirido comercialmente (Medalchem, S. L.). El disolvente seco THF se secó mediante el empleo de un sistema de purificación (Sharalab PS-400-3MD) usando una columna de alúmina.

Las reacciones irradiadas con microondas se llevaron a cabo con un equipo de microondas focalizado modelo *CEM Discover Synthesis Unit* (CEM Corp., Matthews, NC) empleando vasos de vidrio (10 mL) sellados con septum, bajo agitación magnética.

4.1. Preparación de imidazoles 1,2-disustituídos: síntesis de ligandos 32-39⁷⁰

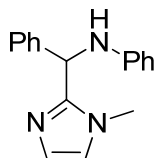
Se añadió 1-metilimidazol (0.4 mL, 5 mmol) a una suspensión de litio en polvo (105 mg, 15 mmol) e isopreno (0.1 mL, 1 mmol) en THF seco (10 mL) bajo atmósfera de argón a 25 °C. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 45 minutos, seguidos de la adición del correspondiente compuesto carbonílico o imina (5.5 mmol) como electrófilo en baño de hielo, continuándose la agitación durante 45 minutos mientras adquirió de nuevo temperatura ambiente. Se hidrolizó entonces la mezcla de reacción a 0 °C con agua (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3×15 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro, siendo los disolventes evaporados a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas de hexano y AcOEt) o por recristalización (mezclas de *n*-pentano y AcOEt) obteniendo los correspondientes derivados de imidazol 32-39.



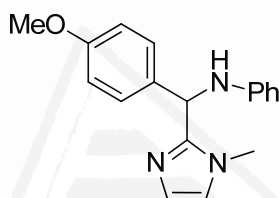
[32] 1-[(4-Clorofenil)(1-metil-2-imidazolil)metil]anilina:⁷⁰ sólido amarillo; p.f. 118-119 °C (AcOEt); R_f 0.29 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 20.4; δ_H 1.25 (1H, s ancho, NH), 3.68 (3H, s, NCH₃), 5.78 (1H, s, CHNH), 6.70-6.76, 7.14, 7.32, 7.43 (3H, 2H, 2H, 2H, 4m, 9×ArH), 6.84, 6.98 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 33.7 (CH₃N), 54.2 (CHNH), 113.9, 118.7, 121.9, 124.6, 128.7, 129.3, 129.4 (ArCH y NCHCHN), 134.1, 137.0, 145.8,

⁷⁰Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.

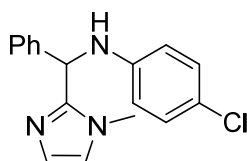
147.2 (ArC y NCN); m/z 299 ($M^+ + 2$, 6%), 297 (M^+ , 18%), 207 (33), 206 (14), 205 (100), 170 (63), 155 (14); ν (KBr) 3393 cm^{-1} .



[33] 1-[(1-Metil-2-imidazolil)-fenilmetil]anilina:⁷⁰ sólido amarillo claro; p.f. 124-125 °C (AcOEt) (lit.:⁷⁰ 125-126 °C); R_f 0.29 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 18.5; δ_H 3.57 (3H, s, NCH₃), 5.24 (1H, s ancho, NH), 5.63 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, CHNH), 6.65-6.70, 7.12, 7.24, 7.32, 7.40-7.42 (3H, 2H, 1H, 2H, 2H, 5m, 10×ArH), 6.80, 7.01 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 32.3 (CH₃N), 55.1 (CHNH), 113.4, 117.8, 121.5, 127.4, 127.8, 128.8, 129.1, 140.0 (ArCH y NCHCHN), 146.5, 147.7 (ArC y NCN); m/z 263 (M^+ , 18%), 172 (13), 171 (100); ν (KBr) 3377 cm^{-1} .



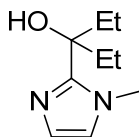
[34] 1-[(4-Metoxifenil)(1-metil-2-imidazolil)metil]anilina:⁷⁰ sólido amarillo; p.f. 150-151 °C (AcOEt) (lit.:⁷⁰ 151-152 °C); R_f 0.15 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 20.9; δ_H 3.63, 3.77 (3H, 3H, 2s, NCH₃, OCH₃), 5.70 (1H, s, CHNH), 6.68-6.72, 6.85-6.88, 7.11-7.15, 7.36-7.38 (3H, 2H, 2H, 2H, 4m, 9×ArH), 6.83, 7.05 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 33.5 (CH₃N), 54.3, 55.2 (CHNH y OCH₃), 113.7, 114.4, 118.3, 121.6, 124.8, 128.6, 129.2 (ArCH y NCHCHN), 130.6, 146.2, 148.0, 159.3 (ArC y NCN); m/z 293 (M^+ , 8%), 202 (17), 201 (100), 186 (12), 170 (14); ν (KBr) $3690\text{-}3169\text{ cm}^{-1}$.



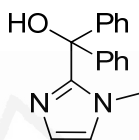
[35] 4-Cloro-1-[(1-metil-2-imidazolil)(fenil)metil]anilina:⁷⁰ aceite amarillo; R_f 0.23 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 21.1; δ_H 1.25 (1H, s ancho, NH), 3.69 (3H, s, NCH₃), 5.76 (1H, s, CHNH), 6.68-6.70, 6.87, 7.07-7.09, 7.20-7.24, 7.30-7.38, 7.46-7.48 (2H, 1H, 3H, 1H, 2H, 2H, 6m, 9×ArH, NCHCHN); δ_C 33.6 (CH₃N), 55.0 (CHNH), 114.9, 121.9, 123.0, 124.8, 127.4, 128.4, 129.2 (ArCH y NCHCHN), 122.4, 138.1, 144.7, 147.4 (ArC y

⁷⁰Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.

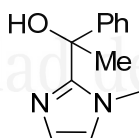
NCN); m/z 299 ($M^+ + 2$, 4%), 297 (M^+ , 13), 172 (13), 171 (100); ν (líq.) 3690-3179 cm^{-1} .



[36] 3-(1-Metil-2-imidazolil)-3-pentanol:⁷⁰ sólido blanco; p.f. 114-115 °C (AcOEt) (lit.:⁷⁰ 114-116 °C); R_f 0.15 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 10.0; δ_H 0.79 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.93 (4H, m, CH_2CH_3), 3.77 (3H, s, NCH_3), 6.83, 6.96 (1H, 1H, 2d, $J = 1.2$ Hz, NCHCHN); δ_C 7.9 (CH_2CH_3), 32.7 (CH_2CH_3), 34.9 (NCH_3), 77.3 (COH), 123.0, 124.7 (NCHCHN), 150.3 (NCN); m/z 168 (M^+ , 5%), 140 (10), 139 (100), 83 (63); ν (KBr) 3640-3011 cm^{-1} .

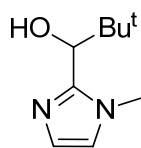


[37] (1-Metil-2-imidazolil)difenilmetanol:⁷⁰ sólido amarillo claro; p.f. 189-190 °C (AcOEt) (lit.:⁷⁰ 191-192 °C); R_f 0.23 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 17.1; δ_H 3.24 (3H, s, NCH_3), 4.46 (1H, s ancho, OH), 6.85, 7.0 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.24-7.26, 7.31-7.37 (4H, 6H, 2m, $10 \times \text{ArH}$); δ_C 34.8 (NCH_3), 78.6 (COH), 123.2, 126.3, 127.6, 127.9, 128.2 (ArCH y NCHCHN), 144.0, 150.5 (ArC y NCN); m/z 264 (M^+ , 100%), 263 (54), 247 (11), 245 (24), 187 (499), 109 (19), 77 (38); ν (KBr) 3629-2836 cm^{-1} .



[38] 1-(1-Metil-2-imidazolil)-1-feniletanol:⁷⁰ sólido amarillo; p.f. = 164-165 °C (AcOEt) (lit.:⁷⁰ 164-165 °C); R_f 0.11 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 13.4; δ_H 2.01 (3H, s, HOCCH_3), 3.30 (3H, s, NCH_3), 6.80, 6.95 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.28, 7.30-7.34 (1H, 4H, 2m, $5 \times \text{ArH}$); δ_C 31.8, 34.1 (NCH_3 y HOCCH_3), 73.5 (COH), 123.0, 124.9, 125.9, 127.2, 128.3 (ArCH y NCHCHN), 145.1, 151.0 (ArC y NCN); m/z 202 (M^+ , 89%), 201 (47), 188 (12), 187 (100), 185 (18), 183 (19), 109 (46), 105 (43), 83 (31), 77 (37); ν (KBr) 3635-3014 cm^{-1} .

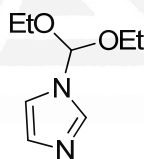
⁷⁰Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.



[39] **2,2-Dimetil-1-(1-metil-2-imidazolil)-1-propanol:**⁷⁰ sólido amarillo claro; p.f. 83-84 °C (AcOEt) (lit.:⁷⁰ 83-85 °C); R_f 0.18 (Hexano/AcOEt, 1:1); t_r 10.7; δ_H 1.00 [10H, s, C(CH₃)₃ y OH], 3.64 (3H, s, NCH₃), 4.38 (1H, s, CHOH), 6.80, 7.00 (1H, 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 25.7 [C(CH₃)₃], 33.3 (NCH₃), 37.3 [C(CH₃)₃], 73.6 (CHOH), 120.8, 127.2 (NCHCHN), 149.0 (NCN); m/z 168 (M⁺, 5%), 149 (11), 112 (45), 111 (100), 97 (13), 83 (14), 57 (13), 44 (14), 43 (36), 42 (12), 41 (11); ν (KBr) 3705-3011 cm⁻¹.

4.2. Preparación del 1-(dietoximetil)imidazol^{157a,157b,273}

Una disolución de imidazol (6.87 g, 0.1 mol) y ácido *para*-toluenosulfónico (0.5 g, 2.9 mmol) en ortoformiato de trietilo (67 mL, 0.4 mol) se calentó a 130 °C hasta que se dejó de observar la destilación del etanol (aprox. 4 horas). El exceso de ortoformiato se destiló a vacío y se añadió Na₂CO₃ (0.5 g) a mezcla de reacción. El producto se **40** se obtuvo puro tras destilación (85 °C).



[40] **1-(Dietoximetil)imidazol:** aceite incoloro; δ_H 1.25 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, 2×OCH₂CH₃), 3.59 (4H, c, $J = 7.0$ Hz, 2×OCH₂CH₃), 6.06 [1H, s, CH(OEt)₂], 7.07, 7.10 (2H, 2s, NCHCHN), 7.73 (1H, s, NCN); δ_C 14.6 (CH₂CH₃), 60.9 (CH₂CH₃), 101.3 [CH(OEt)₂], 116.1, 129.3 (NCHCHN), 135.0 (NCN); m/z 170 (M⁺, 0.75% %), 125 (20), 103 (100), 97 (24), 75 (41), 69 (15), 68 (22).

4.3. Preparación de imidazoles 2-sustituídos: síntesis de ligandos 40-43⁷²

Se añadió una disolución de 1-(dietoximetil)imidazol (0.51 g, 3 mmol) en THF (2 mL) a una suspensión de litio en polvo (63 mg, 9 mmol) e isopreno (0.3 mL, 3 mmol) en THF seco (5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 90 minutos a temperatura ambiente, añadiendo a continuación el correspondiente compuesto carbonílico o imina (3.6 mmol) como

⁷⁰Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.

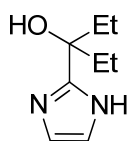
⁷²Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 947-952.

^{157a}Curtius, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038-4040.

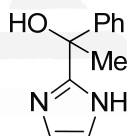
^{157b}Katritzky, A. R.; Slawinski, J. J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1989**, 1139-1145.

²⁷³Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78-81.

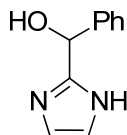
electrófilo en baño de hielo. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. La disolución resultante se filtró sobre HCl (0.1 M, 15 mL) a 0 °C, siendo la fase orgánica extraída con HCl (0.1 M, 4×15 mL). El conjunto de fases acuosas obtenido se neutralizó con NaHCO₃ y, seguidamente, se extrajo con AcOEt (4×20 mL). Finalmente, el conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro, siendo los disolventes evaporados a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante recristalización, obteniendo los correspondientes derivados de imidazol **40-43**.



[41] **3-(2-Imidazolil)-3-pentanol:**⁷²sólido amarillo; p.f. 139-140 °C (AcOEt) (lit.:⁷² 140-142 °C); *R_f* 0.10 (Hexano/AcOEt 1:1); δ_{H} 0.81 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, 2×CH₂CH₃), 1.92 (4H, m, 2×CH₂CH₃), 2.20 (1H, s ancho, OH), 7.00 (2H, s, NCHCHN); δ_{C} 7.8 (CH₂CH₃), 34.2 (CH₂CH₃), 76.1 (COH), 151.9, 158.9 (NCHCHN); *m/z* (DIP) 154 (M⁺, 9%), 126 (9), 125 (100), 69 (70); ν (KBr) 3825-3104 cm⁻¹.



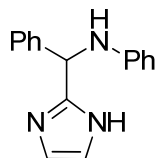
[42] **1-(2-Imidazolil)-1-feniletanol:**⁷²sólido amarillo; p.f. 167-168 °C (AcOEt) (lit.:⁷² 168-170 °C); *R_f* 0.13 (Hexano/AcOEt, 1:1); δ_{H} (DMSO-d₆) 1.84 (3H, s, CH₃), 6.03 (1H, s ancho, OH), 6.82 y 6.97 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.18-7.24, 7.28-7.33, 7.43-7.47 (1H, 2H y 2H, 3m, 5×ArH); δ_{C} (DMSO-d₆) 31.4 (CH₃), 73.2 (COH), 117.0, 126.0, 127.3, 127.6, 128.6 (ArCH), 148.8, 154.1 (ArC); *m/z* (DIP) 188 (M⁺, 49%), 187 (14), 174 (12), 173 (100), 155 (13), 145 (13), 111 (15), 105 (35), 95 (39), 77 (28), 69 (18); ν (KBr) 3695-3124 cm⁻¹.



[43] **2-Imidazolil(fenil)metanol:**⁷²sólido amarillo claro; p.f. 109-191 °C (AcOEt) (lit.:⁷² 192-194 °C); *R_f* 0.11 (Hexano/AcOEt, 1:1); δ_{H} (DMSO-d₆) 5.55 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, CHOH), 6.19 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, CHOH), 6.80, 7.01 (1H, 1H, 2s, NCHCHN), 7.24-7.29, 7.32-7.37, 7.42-7.45 (1H, 2H, 2H, 3m, 5×ArH), 11.93 (NH); δ_{C} (DMSO-d₆) 70.6 (COH), 127.3, 128.0, 129.0, 144.3 (ArCH), 151.1 (ArC); *m/z* (DIP) 174 (M⁺, 100%), 173 (46),

⁷²Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 947-952.

157 (15), 156 (51), 155 (29), 145 (15), 105 (15), 97 (35), 79 (14), 78 (13), 77 (37), 69 (34), 687 (19), 51 (13).



[44] 1-[2-Imidazolil(fenil)metil]anilina:⁷²sólido amarillo claro; p.f. 159-160 °C (AcOEt) (lit.:⁷² 159-161°C); R_f 0.17 (Hexano/AcOEt, 1:1); δ_H 4.70 (1H, s, NH), 5.59 (1H, s, CHNH), 6.59, 6.75, 7.14, 7.31-7.38 (2H, 1H, 2H, 5H, 4m, 10×ArH), 7.00 (2H, s, NCHCHN); δ_C 58.1 (CHNH), 113.8, 118.6, 127.2, 128.3, 129.2, 129.25 (ArCH y NCHCHN), 140.5, 146.9, 148.6 (ArC y NCN); m/z (DIP) 249 (M^+ , 29%), 158 (13), 157 (96), 156 (37), 155 (13), 130 (13), 93 (100), 77 (19); ν (KBr) 3424 cm^{-1} .

4.4. Optimización de los parámetros

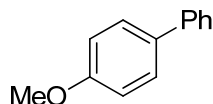
Las reacciones se llevaron a cabo empleando 4-bromoanisol (0.5 mmol), trimetoxi(fenil)silano (0.5 mmol), NaOH (1 mmol, disolución acuosa al 50% en peso), bajo irradiación de microondas a 100 °C (con potencia inicial de 80 W) durante 30 minutos. La cantidad de Pd(OAc)₂ (0.1 o 0.5 % molar), el ligando **32-44**, la cantidad de ligando (0.1-2.5 % molar), el disolvente (agua, EtOH o en ausencia de disolvente) y la cantidad de TBAB (0 o 20% molar) se variaron según los experimentos planificados (Tabla 9). Una vez se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (2 mL) y Et₂O (2 mL), seguido de la adición del patrón interno (tridecano, 0.5 mmol). Tras realizar las extracciones con Et₂O (3×2 mL), el conjunto de fases orgánicas se filtró a través de celite y Mg₂SO₄ y se inyectó en el GLC. Los rendimientos obtenidos pudieron ser calculados gracias a una recta de calibrado previamente calculada. Se ha de indicar que cada experimento se realizó al menos tres veces.

4.5. Procedimiento general para el acoplamiento tipo Hiyama de haluros de arilo y siloxanos. Síntesis de los derivados de biarilo 45-60

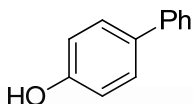
En un vaso de vidrio para microondas de 10 mL se añadió Pd(OAc)₂ (0.8 mg, 0.002 mmol), el haluro de arilo (2 mmol), el siloxano (2 mmol) y el TBAB (128 mg, 0.2 mmol). Entonces, se añadió 0.32 g de una disolución acuosa de NaOH al 50% en peso (4 mmol de NaOH). El vaso se cerró con el séptum y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 100 °C (potencia inicial de 80 W) durante 30 minutos. Una vez la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con AcOEt (5×5 mL) y el conjunto de fases orgánicas se filtró a través de celite y Mg₂SO₄ anhidro,

⁷²Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 947-952.

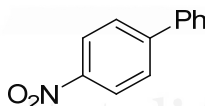
siendo posteriormente los disolventes evaporados a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por recristalización en MeOH/H₂O o mediante columna cromatográfica (gel de sílice, mezclas AcOEt/Hexano), obteniendo los derivados de biarilo **45-60**.



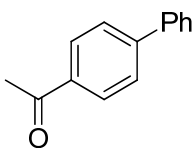
[45] 4-Metoxibifenilo:^{274,275} sólido blanco; p.f. 91-92 °C (MeOH/H₂O) (lit.:²⁷⁵ 90-91°C); δ_{H} 3.85 (3H, s, OCH₃), 6.98, 7.30, 7.42, 7.55 (2H, 1H, 2H, 4H, 4m, 9×ArH); δ_{C} 55.3 (CH₃), 114.2, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7 (ArCH), 133.8, 140.8, 159.1 (ArC); m/z 184 (M⁺, 100%), 169 (45), 141 (38), 115 (25).



[46] 4-Hidroxibifenilo:²⁷⁵ sólido blanco; p.f. 167-168 °C (MeOH/H₂O) (lit.:²⁷⁵ 165-167 °C); δ_{H} (400 MHz) 1.25 (1H, s ancho, OH), 6.91, 7.30, 7.41, 7.48, 7.54 (2H, 1H, 2H, 2H, 2H, 5m, 9×ArH); δ_{C} (100 MHz) 115.6, 126.7, 127.7, 128.4, 128.7 (ArCH), 134.0, 140.7, 155.1 (ArC); m/z 170 (M⁺, 100%), 141 (18), 115 (13).



[47] 4-Nitrobifenilo:²⁷⁶ sólido blanco; p.f. 114-116 °C (Hexano/CH₂Cl₂) (lit.:²⁷⁶ 112-114 °C); δ_{H} 7.45-7.53, 7.61-7.64, 7.74 y 8.30 (3H, 2H, 2H y 2H, 4m, 9×ArH); δ_{C} 124.1, 127.4, 127.8, 128.9 y 129.1 (ArCH), 138.7, 147.5 y 147.6 (ArC); m/z 200 (M⁺+ 1, 13%), 199 (M⁺, 100%), 169 (25), 153 (24), 152 (82), 151 (24), 141 (20).



[48] 4-Fenilacetofenona:²⁷⁷ sólido blanco; p.f. 122-123 °C (MeOH/H₂O) (lit.:²⁷⁷ 116-118 °C); δ_{H} 2.64 (3H, s, COCH₃), 7.38-7.50, 7.63, 7.69, 8.03 (3H, 2H, 2H, 2H, 4m,

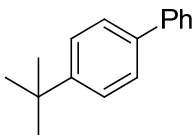
²⁷⁴Alonso, D. A.; Cívicos, J. F.; Nájera, C. *Synlett***2009**, 3011-3015.

²⁷⁵Desmartes, C.; Omar-Amrani, R.; Walcarius, A.; Lambert, J.; Champagne, B.; Fort, Y.; Schneider, R. *Tetrahedron***2008**, *64*, 372-381.

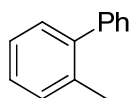
²⁷⁶Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Huang, D.-F. *Eur. J. Org. Chem.***2010**, 416-419.

²⁷⁷Alacid, E.; Nájera, C. *Org. Lett.***2008**, *10*, 5011-5014.

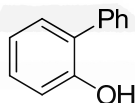
9×ArH); δ_C 26.6 (CH₃), 127.2, 127.3, 128.1, 128.8, 128.9 (ArCH), 135.8, 139.9, 145.8 (ArC), 197.2 (CO); m/z 196 (M⁺, 54%), 181 (100), 153 (32), 152 (48).



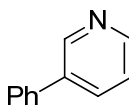
[49] **4-*tert*-Butilbifenilo:**²⁷⁸ sólido blanco; p.f. 52-53 °C (AcOEt) (lit.:²⁷⁸51-52 °C); δ_H 1.36 [9H, s, C(CH₃)₃], 7.32, 7.40-7.48, 7.52-7.55, 7.58-7.60 (1H, 4H, 2H, 2H, 4m, 9×ArH); δ_C 31.4 [C(CH₃)₃], 34.5 [C(CH₃)₃], 125.7, 126.8, 126.9, 127.0, 128.7 (ArCH), 138.3, 141.0, 150.2 (ArC); m/z 210 (M⁺, 60%), 196 (28), 195 (100), 167 (42).



[50] **2-Metilbifenilo:**²⁷⁹ aceite amarillo; δ_H 2.27 (3H, s, CH₃), 7.21-7.28, 7.30-7.36, 7.39-7.44 (4H, 3H, 2H, 3m, 9×ArH); δ_C 20.4 (CH₃), 125.7, 126.7, 127.2, 128.0, 129.2, 129.8, 130.3 (ArCH), 135.3, 141.9, 142 (ArC); m/z 168 (M⁺, 100%), 167 (90), 165 (40), 153 (39), 152 (30).



[51] **2-Hidroxibifenilo:**¹⁰⁷ aceite incoloro; δ_H 5.21 (1H, s, OH), 6.96-7.02, 7.23-7.26, 7.37-7.42, 7.42-7.52 (2H, 2H, 1H, 4H, 4m, 9×ArH); δ_C 115.8, 121.0, 127.9, 129.0, 129.1, 129.3, 130.2 (ArCH), 128.0, 137.0, 152.4 (ArC); m/z 170 (M⁺, 100%), 141 (25), 115 (15).



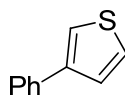
[52] **3-Fenilpiridina:**²⁷⁷ aceite amarillo; δ_H 7.34-7.43, 7.45-7.51, 7.56-7.60 (2H, 2H, 2H, 3m, 6×ArH), 7.87 (1H, ddd, J = 1.7, 2.4, 7.9 Hz, ArH), 8.59 (1H, dd, J = 1.7, 4.8 Hz, ArH), 8.85 (1H, dd, J = 0.7, 2.3 Hz, ArH); δ_C 123.4, 127.1, 128.0, 129.0, 134.3, 148.2, 148.4 (ArCH), 136.6, 137.8 (ArC); m/z 155 (M⁺, 100%), 154 (82), 128 (18), 127 (25), 102 (17).

¹⁰⁷Ackermann, L.; Kapdi, A. R.; Fenner, S.; Kornhaaß, C.; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2965-2971.

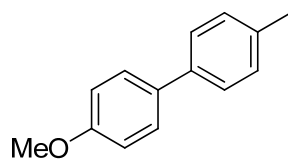
²⁷⁷Alacid, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5011-5014.

²⁷⁸Grosse, A. V.; Mavity, J. M.; Ipatieff, V. N. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 448-455.

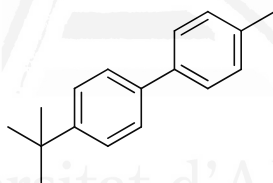
²⁷⁹Stevens, P. D.; Fan, J.; Gardimalla, H. M. R.; Yen, M.; Gao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2085-2088.



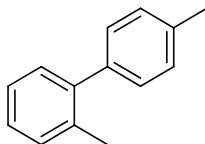
[53] **3-Feniltiofeno:**¹⁰⁶ sólido blanco; p.f. 90-91 °C (MeOH/H₂O) (lit.:¹⁰⁶ 89-90 °C); δ_{H} (400 MHz) 7.31-7.32, 7.34-7.40, 7.42-7.43 (1H, 4H, 1H, 3m, 6xArH), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz, 2xArH); δ_{C} (100 MHz) 120.2, 126.2, 126.3, 126.4, 127.1, 128.7 (ArCH), 135.8, 142.3 (ArC); m/z 160 (M^+ , 100%), 128 (14), 127 (14).



[54] **4-Metoxi-4'-metilbifenilo:**¹⁰⁸ sólido blanco; p.f. 108-109 °C (AcOEt) (lit.:¹⁰⁸ 109-110 °C); δ_{H} 2.38 (3H, s, CH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 6.96 (2H, m, 2xArH), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz, 2xArH), 7.45, 7.51 (2H, 2H, 2m, 4xArH); δ_{C} 21.0 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 114.1, 126.6, 127.9, 129.4 (ArCH), 133.7, 136.3, 137.9, 158.9 (ArC); m/z 198 (M^+ , 100%), 183 (51), 155 (26).



[55] **4-terc-Butil-4'-metilbifenilo:**²⁸⁰ sólido blanco; p.f. 75-76 °C (AcOEt) (lit.:²⁸⁰ 75-76 °C); δ_{H} 1.36 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.38 (3H, s, CH₃), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz, 2xArH), 7.43-7.47, 7.50-7.53 (3H, 3H, 2m, 6xArH); δ_{C} 21.1 (CH₃), 31.4 [C(CH₃)₃], 34.5 [C(CH₃)₃], 125.6, 126.6, 126.8, 129.4 (ArCH), 136.7, 138.1, 138.2, 149.9 (ArC); m/z 224 (M^+ , 64%), 210 (30), 209 (100), 181 (28), 165 (19), 90 (12).



[56] **2,4'-Dimetilbifenilo:**^{109b} aceite amarillo; δ_{H} 2.28, 2.40 (3H, 3H, 2s, 2xCH₃), 7.22-7.25 (8H, m, 8xArH); δ_{C} 20.5, 21.2 (2xCH₃), 125.7, 127.0, 128.7, 129.0, 129.8, 130.2

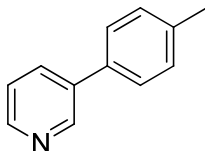
¹⁰⁶Zhang, Z.; Tan, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 173-175.

¹⁰⁸Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9393-9400.

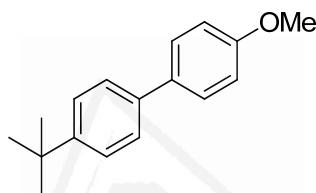
^{109b}Lee, H. W.; Lam, F. L.; So, C. M.; Lau, C. P.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7436-7439.

²⁸⁰Cho, C.-H.; Sun, M.; Seo, Y.-S.; Kim, C.-B.; Park, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1482-1485.

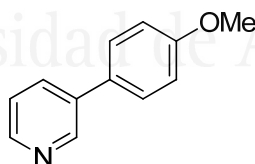
(ArCH), 135.4, 136.4, 139.0, 141.9 (ArC); m/z 182 (M^+ , 92%), 181 (24), 168 (14), 167 (100), 166 (26), 165 (53), 152 (19).



[57] **3-(4-Metilfenil)piridina:**¹⁰⁷ sólido amarillo claro; p.f.41-42 °C (MeOH/H₂O) (lit.:¹⁰⁷40-41 °C); δ_H 2.41 (3H, s, CH₃), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz, 2×ArH), 7.34 (1H, ddd, J = 0.8, 4.8, 7.9 Hz, ArH), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz, 2×ArH), 7.85 (1H, ddd, J = 1.7, 2.3, 7.9 Hz, ArH), 8.57 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz, ArH), 8.84 (1H, m, ArH); δ_C 21.1 (CH₃), 123.5, 127.0, 129.8, 134.1, 148.2 (ArCH), 134.9, 136.5, 138.0 (ArC); m/z 169 (M^+ , 100%), 168 (72), 167 (25), 115 (13).



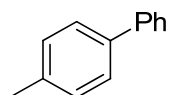
[58] **4-*tert*-Butil-4'-metoxibifenilo:**^{109a} sólido blanco; p.f.128-129 °C (AcOEt) (lit.:^{109a}127-128 °C); δ_H 1.35 [9H, s, C(CH₃)₃], 3.84 (3H, s, OCH₃), 6.96, 7.42-7.46, 7.47-7.54 (2H, 2H, 4H, 3m, 8×ArH); δ_C 31.4 [C(CH₃)₃], 34.5 [C(CH₃)₃], 55.3 (OCH₃), 114.1, 125.6, 126.3, 128.0 (ArCH), 133.6, 137.9, 149.6, 158.9 (ArC); m/z 240 (M^+ , 62%), 226 (24), 225 (100), 197 (16), 99 (13).



[59] **3-(4-Metoxifenil)piridina:**¹⁰⁷ sólido blanco; p.f. 62-64 °C (AcOEt) (lit.:¹⁰⁷ 61-62 °C); δ_H 3.85 (3H, s, OCH₃), 7.01, 7.32, 7.51, 7.82 (2H, 1H, 2H, 1H, 4m, 6×ArH), 8.54 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz, ArH), 8.81 (1H, m, ArH); δ_C 55.3 (OCH₃), 114.5, 123.4, 128.2, 133.8, 147.8, 148.0 (ArCH), 130.2, 136.2, 159.7 (ArC); m/z 185 (M^+ , 100%), 170 (64), 142 (46), 141 (14), 115 (19).

¹⁰⁷Ackermann, L.; Kapdi, A. R.; Fenner, S.; Kornhaaß, C.; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2965-2971.

^{109a}Hsu, M.-H.; Hsu, C.-M.; Wang, J.-C.; Sun, C.-H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4268-4274.



[60] 4-Metilbifenilo:²⁸⁰sólido amarillo claro; p.f.48-49 °C (MeOH/H₂O) (lit.:²⁸⁰45-48 °C); δ_{H} 2.39 (3H, s, CH₃), 7.23-7.26, 7.29-7.34, 7.39-7.45, 7.48-7.51, 7.55-7.59 (2H, 1H, 2H, 2H, 2H, 5m, 9×ArH); δ_{C} 21.1 (CH₃), 126.9, 127.0, 128.7, 129.4 (ArCH), 137.0, 138.3, 141.1 (ArC); m/z 168 (M⁺, 100%), 167 (82), 153 (20), 152 (27).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

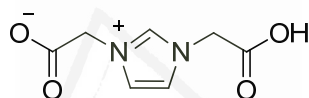
²⁸⁰Cho, C.-H.; Sun, M.; Seo, Y.-S.; Kim, C.-B.; Park, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1482-1485.

5. PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO IV

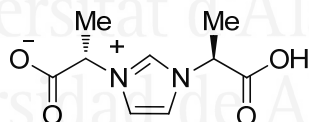
Las reacciones irradiadas con microondas se llevaron a cabo con un equipo de microondas focalizado modelo *CEM Discover Synthesis Unit* (CEM Corp., Matthews, NC) empleando vasos de vidrio (10 mL) sellados con septum, bajo agitación magnética.

5.1. Preparación de sales de imidazolio a partir de aminoácidos: síntesis de los derivados de imidazol funcionalizadas con grupos carboxilo 61-63²⁶³

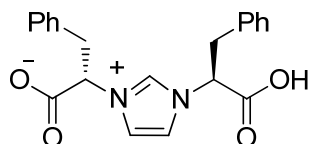
A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió el trímero dihidratado del glioxal (0.35 g, 5 mmol de glioxal), paraformaldehído (0.16 g, 5 mmol) y el correspondiente L-aminoácido (10 mmol). Entonces se añadió agua (7 mL) y la mezcla resultante se mantuvo agitando a 95 °C durante 2 horas. El agua se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante recristalización (MeOH o MeOH/H₂O), obteniendo las correspondientes derivados de imidazol 61-63.



[61] 1,3-Bis(carboximetil)imidazol:^{262,263} sólido amarillo; p.f. 308 °C descomp. (MeOH/H₂O) (lit.:²⁶³ 290 °C descomp.); δ_{H} (D₂O) 5.00 (4H, s, 2×CH₂), 7.51 (2H, s, NCHCHN), 8.85 (2H, s, NCHN); δ_{C} (D₂O) 52.6 (CH₂), 124.8 (NCHCHN), 139.2 (NCHN), 172.6 (C=O).



[62](S)-2-[1-((S)-1-Carboxietil)-3-imidazolio]propanoato:²⁶³ sólido amarillo; p.f. 207 °C descomp. (MeOH/H₂O) (lit.:²⁶³ 207 °C descomp.); δ_{H} (DMSO-d₆) 2.14 (6H, d, $J = 7.4$ Hz, 2×CH₃), 5.51 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, CH), 7.92 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, NCHCHN), 9.32 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, NCHN); δ_{C} 18.8 (CH₃), 60.8 (CH), 123.2 (NCHCHN), 136.9 (NCHN), 175.3 (CO).



²⁶²Fei, Z.; Zhano, D.; Geldbach, T. J.; Soppelliti, R.; Dyson, P. J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4886-4893.

²⁶³Kühl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 393-397.

[63] **(S)-2-[1-((S)-1-Carboxi-2-feniletíl)-3-imidazolio]-3-fenilpropanoato:**²⁶³ sólido amarillo; δ_H (DMSO-d₆) 3.20 (2H, dd, $J = 11.5$ y 14.4 Hz, CH₂), 3.51 (2H, dd, $J = 3.8$ y 14.4 Hz, CH₂), 5.22 (2H, dd, $J = 3.8$ y 11.2 Hz, 2xCH), 6.99, 7.20 (4H, 6H, 2m, 10xArH), 7.48 (2H, d, $J = 1.3$ Hz, NCHCHN), 9.37 (1H, s, NCHN); δ_C 38.2 (CH₂), 64.7 (CH), 121 (NCHCHN), 126.8, 128.5 y 128.7 (ArCH), 168.06 (CO).

5.2. Optimización de los parámetros para la reacción de acoplamiento tipo Hiyama (Tablas 15 y 16)

Las reacciones se llevaron a cabo empleando 4-bromoanisol (0.5 mmol), fenil(trimetoxi)silano (0.75 mmol), base (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 o 0.5% molar), el compuesto **61** como ligando (ninguno, 0.1, 0.2, 0.5 o 1% molar), disolvente (1 mL) según el experimento diseñado (Tabla 15 y Tabla 16), empleando irradiación de microondas (80 W de potencia inicial) a 100 °C durante 30 minutos. Una vez se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (2 mL) y Et₂O (2 mL), seguido de la adición del patrón interno (decano, 0.5 mmol). Tras realizar las extracciones con Et₂O (3x2 mL), el conjunto de fases orgánicas se filtró a través de celite y Mg₂SO₄ y se inyectó en el GLC. Los rendimientos obtenidos pudieron ser calculados gracias a una recta de calibrado previamente calculada. Se ha de indicar que cada experimento se realizó al menos dos veces.

5.3. Optimización de los parámetros para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico. Calentamiento convencional vs microondas (Tabla 18)

Las reacciones se llevaron a cabo empleando 4-bromoanisol (0.5 mmol), ácido fenilborónico (0.6 mmol), bajo irradiación de microondas a 100 °C (potencia inicial de 80 W) durante 30 minutos o bajo calentamiento convencional a 110 °C durante 5 horas. La cantidad de Pd(OAc)₂ (0.1, 0.2 o 0.5% molar), el compuesto **61** (con diferentes proporciones Pd/**61**: 1:1, 2:1, 1:1, 1:2 y 1:5), el disolvente (agua, MeOH, tolueno o DMA), el aditivo (0 o 20 % molar de TBAB, CTAB o PTS) y la base (2 equivalentes: K₂CO₃, Cs₂CO₃, KHCO₃, K₃PO₄ o trietilamina) se variaron según el experimento diseñado (Tabla 13). Una vez se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (2 mL) y Et₂O (2 mL), seguido de la adición del patrón interno (decano, 0.5 mmol). Tras realizar las extracciones con Et₂O (3x2 mL), el conjunto de fases orgánicas se filtró a través de celite y Mg₂SO₄ y se inyectó en el GLC. Los rendimientos obtenidos pudieron ser calculados gracias a una recta de calibrado previamente calculada. Se ha de indicar que cada experimento se realizó al menos dos veces.

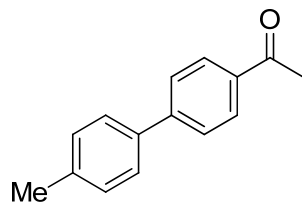
²⁶³Kühl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 393-397.

5.4. Optimización de los parámetros para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el 4-bromoanisol y el ácido fenilborónico (Tabla 19)

Las reacciones se llevaron a cabo empleando 4-bromoanisol (0.5 mmol) y ácido fenilborónico (0.6 mmol) bajo calentamiento convencional a 110 °C durante 5 horas, en presencia de Pd(OAc)₂ (0.1% molar) y del compuesto **61** (0.1 o 0.2% molar). Como disolvente se empleó agua o MeOH, en presencia de CTAB (20% molar) o en ausencia de aditivo usando K₂CO₃ o Cs₂CO₃ (2 equivalentes) como base. Una vez se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (2 mL) y Et₂O (2 mL), seguido de la adición del patrón interno (decano, 0.5 mmol). Tras realizar las extracciones con Et₂O (3×2 mL), el conjunto de fases orgánicas se filtró a través de celite y Mg₂SO₄ y se inyectó en el GLC. Los rendimientos obtenidos pudieron ser calculados gracias a una recta de calibrado previamente calculada. Se ha de indicar que cada experimento se realizó al menos dos veces.

5.5. Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura entre bromuros de arilo y reactivos de boro (ácidos arilborónicos y ariltrifluoroboratos)

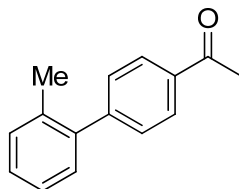
En un tubo de presión se añadió el bromuro de arilo (2.4 mmol) o el trifluoroborato de potasio (2.4 mmol) sobre una solución de Pd(OAc)₂ (0.4 mg, 0.002 mmol), derivado de imidazol **61** (0.8 mg, 0.004 mmol) y Cs₂CO₃ (1.3 g, 4 mmol) en MeOH (2 mL, Método A) o H₂O (2 mL) con CTAB (0.15 g, 0.4 mmol, Método B). La mezcla resultante se mantuvo agitando a la temperatura determinada y durante el tiempo planificado para cada experimento (Tabla 15). Una vez se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la reacción se extrajo con AcOEt (3×5 mL). El conjunto de fases orgánicas se filtró a través de celite y Mg₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los crudos de reacción se purificaron mediante recristalización (MeOH/H₂O) o mediante TLC preparativa (gel de sílice, mezclas hexano/AcOEt). Algunos de los derivados de biarilo así obtenidos se encuentran caracterizados en la parte experimental del capítulo III, el resto de ellos **64-73** se caracterizan a continuación.



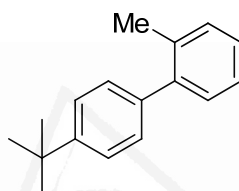
[64] 1-[4'-Metil-4-(1,1'-bifenil)]etanon.^{63a} aceite incoloro; δ_{H} 2.41 (3H, s, CH₃), 2.63 (3H, s, CH₃CO), 7.28, 7.53, 7.67, 8.02 (2H, 2H, 2H, 2H, 4m, 8×ArH); δ_{C} 21.2 (CH₃),

^{62a}Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.

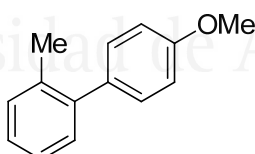
26.6(CH₃CO), 126.9, 127.1, 128.9, 129.7 (ArCH), 135.6, 137.0, 138.2, 145.7, 197.5 (ArC); *m/z*210 (M⁺, 51%), 196 (15), 195 (100), 165 (24), 152 (31).



[65] **1-[2'-Metil-4-(1,1'-bifenil)]etanona:**²⁸¹ aceite incoloro; δ_H 2.27 (3H, s, CH₃), 2.64 (3H, s, COCH₃), 7.20-7.29, 4.42, 8.01 (4H, 2H, 2H, 3m, 8×ArH); δ_C 20.3(CH₃), 26.6(COCH₃), 125.9, 127.8, 128.2, 129.4, 129.5, 130.5 (ArCH), 135.1, 135.5, 140.7, 146.9 (ArC), 197.8 (CO); *m/z*211 (M⁺, 9%), 210 (52), 196 (16), 195 (100), 165 (34), 167 (11), 166 (11), 152 (28).



[66] **4'-(*terc*-Butil)-2-metil-1,1'-bifenilo:**²⁴⁵ sólido incoloro; p.f. 39-40 °C (EtOAc) (lit.:²⁴⁵40-41°C); δ_H 1.36 (3H, s, CH₃), 2.28 [9H, s, C(CH₃)₃], 7.21-7.26, 7.42 (6H, 2H, 2m, 8×ArH); δ_C 20.6 (CH₃), 31.4 [C(CH₃)₃], 34.5 [C(CH₃)₃], 124.9, 125.7, 127.0, 128.8, 129.9, 130.3 (ArCH), 135.4, 138.9, 141.8, 149.5 (ArC); *m/z*224 (M⁺, 37%), 210 (18), 209 (100), 181 (12), 165 (15).

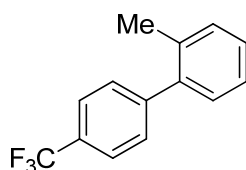


[67] **4'-Metoxi-2-metil-1,1'-bifenilo:**¹²⁶ sólido incoloro; p.f. 50-52 °C (EtOAc) (lit.:¹²⁶51-52 °C); δ_H 2.27 (3H, s, CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 6.94, 7.21-7.25 (2H, 6H, 2m, 8×ArH); δ_C 20.5 (CH₃), 55.2 (OCH₃), 113.4, 125.7, 126.9, 129.9, 130.2, 130.3 (ArCH), 134.3, 135.4, 141.5, 158.5 (ArC); *m/z*198 (M⁺, 100%), 183 (27), 167 (21), 165 (23), 155 (24), 153 (23).

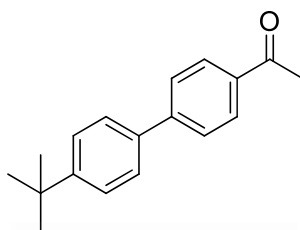
¹²⁶Ackermann, L.; Gschrei, A.; Althamer, A.; Riederer, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1419-1421.

²⁴⁵Steiner, G.; Kopacka, H.; Ongania, K. H.; Wrust, K.; Preishuber-Pflügl, P.; Bildstein, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1325-1333.

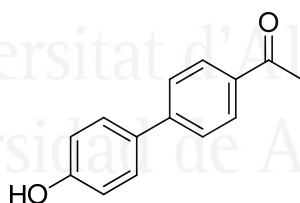
²⁸¹Molander, G. A.; Iannazzo, L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9182-9187.



[68] **2-Metil-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo:**²⁴⁴ aceite incoloro; δ_{H} 2.26 (3H, s, CH₃), 7.19-7.31 (4H, m, 4×ArH), 7.44, 7.67 (2H, 2H, 2d, $J = 7.9, 8.0$ Hz, 4×ArH); δ_{C} 20.3 (CH₃), 125.0, 125.1, 126.0, 127.9, 129.5, 130.5 (ArC), 135.2, 140.5, 145.6 (ArC); m/z 236 (M⁺, 100%), 235 (19), 217 (10), 167 (76), 166 (21).



[69] **1-[4'-(terc-Butil)-4-(1,1'-bifenil)]etanona:**²⁷⁴ sólido blanco; p.f. 126-127 °C (EtOAc); δ_{H} 1.37 [9H, s, (C(CH₃)₃), 2.63 (COCH₃), 7.49, 7.58, (2H, 2H, 2m, 4×ArH), 7.68 (2H, d, $J = 5.1$ Hz, 2×ArH), 8.02 (2H, d, $J = 5.1$ Hz, 2×ArH); δ_{C} 26.6 (COCH₃), 31.3 [(C(CH₃)₃), 34.6 [(C(CH₃)₃), 125.9, 126.9, 127.0, 128.9 (ArCH), 135.6, 136.9, 145.6, 151.4 (ArC), 197.8 (CO); m/z 252 (M⁺, 37%), 238 (20), 237 (100), 209 (12), 97 (10).

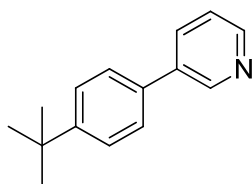


[70] **1-[4'-Hidroxi-4-(1,1'-bifenil)]etanona:**²⁷⁵ sólido blanco; p.f. 204-205 °C (EtOAc) (lit.:²⁷⁵ 202-206 °C); δ_{H} (CDCl₃) 2.61 (3H, s, CH₃), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2×ArH), 7.54 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2×ArH), 7.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2×ArH), 8.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2×ArH); δ_{C} (CDCl₃) 27.5 (CH₃), 117.7, 128.2, 130.2, 131.0 (ArCH), 133.0, 137.0, 148.1, 160.1 (ArC), 202 (CO); m/z 212 (M⁺, 64%), 198 (15), 197 (100), 169 (13), 141 (10), 139 (14).

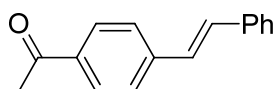
²⁴⁴Sun, J.; Wang, J.; Cheng, W.; Zhang, J.; Li, X.; Zhang, S.; She, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 654-660.

²⁷⁴Alonso, D. A.; Cívicos, J. F.; Nájera, C. *Synlett* **2009**, 3011-3015.

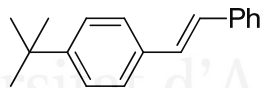
²⁷⁵Desmartes, C.; Omar-Amrani, R.; Walcarius, A.; Lambert, J.; Champagne, B.; Fort, Y.; Schneider, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 372-381.



[71] **3-(4-(*tert*-Butil)fenil)piridina:**²⁷⁶ sólido blanco; p.f. 62-63 °C (EtOAc) (lit.:²⁷⁶ 65-66 °C); δ_{H} 1.36 [9H, s, C(CH₃)₃], 7.33 (1H, ddd, $J = 0.7, 4.8, 7.9$ Hz, ArH), 7.51 (4H, m, 4×ArH), 7.86 (1H, ddd, $J = 1.7, 2.3, 7.9$ Hz, ArH), 8.56 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, ArH), 8.85 (1H, m, ArH); δ_{C} 31.2 [C(CH₃)₃], 34.6 [C(CH₃)₃], 123.4, 126.0, 126.7, 134.1, 148.1, 148.2 (ArCH), 134.8, 136.4, 151.2 (ArC); m/z 211 (M⁺, 31%), 197 (16), 196 (100), 168 (25), 167 (11)



[72] **(*E*)-1-(4-Estirilfenil)etanona:**²⁷⁷ sólido incoloro; p.f. 141-142 °C (EtOAc) (lit.:²⁷⁷ 96-98 °C); δ_{H} 2.61 (3H, s, CH₃), 7.13 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, HC=CH), 7.23 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, HC=CH), 7.31, 7.39, 7.56 (1H, 2H, 4H, 3m, 7×ArH), 7.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2×ArH); δ_{C} 26.6 (CH₃), 126.5, 126.8, 127.4, 128.3, 128.8, 128.9, 131.4 (ArCHy HC=CH), 135.9, 136.7, 142.0 (ArC), 197.5 (CO); m/z 222 (M⁺, 69%), 208 (17), 207 (100), 179 (21), 178 (59), 152 (10).



[73] **(*E*)-4-*tert*-Butilestilbeno:**²⁷⁸ sólido blanco; p.f. 95-96 °C (EtOAc) (lit.:²⁷⁸ 96-98 °C); δ_{H} 1.34 [9H, s, C(CH₃)₃], 7.09 (2H, m, HC=CH), 7.25, 7.37, 7.49 (1H, 4H, 4H, 3m, 9×ArH); δ_{C} 31.2 [C(CH₃)₃], 34.6 [C(CH₃)₃], 125.6, 126.2, 126.4, 127.4, 127.9, 128.5, 128.6 (ArCHy HC=CH), 134.6, 137.5, 150.8 (ArC); m/z 236 (M⁺, 50%), 222 (19), 221 (100), 178 (13).

²⁷⁶Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Huang, D.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 416-419.

²⁷⁷Alacid, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5011-5014.

²⁷⁸Grosse, A. V.; Mavity, J. M.; Ipatieff, V. N. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 448-455.



ABREVIACIONES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ABREVIACIONES

ac.	Acuoso
AE	Afinidad Electrónica
ATR	Reflexión total atenuada (del inglés <i>Attenuated Total Reflection</i>)
BBN	9-Boraciclo[3.3.1]nonano
BINAM	2,2'-Bis(diamino)-1,1'-binaftaleno
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
BINOL	1,1'-binaftaleno-2,2'-diol
Cat.	Catalítico
CCF	Cromatografía de capa fina
CLG	Cromatografía de gases
CIPE	Efecto de aproximación inducida por complejación (del inglés <i>Complex Induced Proximity Effect</i>)
CTAB	Bromuro de hexadeciltrimetilamonio o cetiltrimetilamonio
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DEPT	Aumento de la intensidad de señal sin distorsión mediante transferencia de polarización (del inglés <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
DFT	Teoría del funcional de la densidad (del inglés <i>Density Functional Theory</i>)
DIP	Inyección directa de muestra en la sonda (del inglés <i>Direct Inlet Probe</i>)
DIPEA	Etil(diisopropil)amina
Disolv.	Disolvente
DMA	Dimetilacetamida
DMA	Dimetilacteamida
DME	1,2-Dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DoE	Diseño de experimentos (del inglés <i>Design of Experiments</i>)
DTBB	4,4'-Di- <i>terc</i> -butilbifenilo
<i>ed</i>	Exceso diastereomérico
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EI	Impacto electrónico (del inglés <i>Electronic Impact</i>)
equiv.	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray (del inglés <i>Electrospray Ionization</i>)
2FI	Modelo de interacción de dos factores (del inglés <i>Two Factor Interaction Model</i>)
h	Hora
H8-BINAP	5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro1,1'-binaftaleno
Hal	Halógeno
HBcat	Catecolborano
HBpin	Pinacolborano
HMPA	Hexametilfosforotriamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (del inglés <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)

HRMS	Análisis de espectrometría de masas de alta resolución (del inglés <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
IR	Infrarrojo
LDA	Diisopropilaminda de litio
líq.	Líquido
LUMO	Orbital molecular no ocupado de menor energía (del inglés <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MIDA	Ácido <i>N</i> -metiliminodiacético (del inglés <i>N-methyliminodiacetic acid</i>)
min.	Minuto
NHC	Carbeno <i>N</i> -Heterocíclico (del inglés <i>N-Heterocyclic Carbene</i>)
p.f.	Punto de fusión
PEG	Polietilenglicol
PEPPSI	Preparación, estabilización e iniciación del precatalizador mejoradas por piridina (del inglés <i>Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilitation and Initiation</i>)
PTS	Sebacato de polietileno α -tocoferol
rac.	Racémico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAB	Trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEP	Parámetro electrónico de Tolman (del inglés <i>Tolman Electronic Parameter</i>)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tol-BINAP	2,2'-Bis(di-4-tolilfosfino)-1,1'-binaftaleno
TON	Número de ciclos (del inglés <i>Turnover number</i>)
Vol.	Volumen