UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

USO DE COMPLEJOS METAL CARBENOS *N*- HETEROCÍCLICOS (NHC) EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

WILLIAM FERNÁNDEZ CASTRO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias

Maestría en Ciencias Química

Bogotá, D.C., Colombia

2014

USO DE COMPLEJOS METAL CARBENOS *N*- HETEROCÍCLICOS (NHC) EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

WILLIAM FERNÁNDEZ CASTRO

Trabajo Final presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias Química

Director:

Dr. Jaime Alberto Ríos Motta.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias

Maestría en Ciencias Química

Bogotá, D.C., Colombia

2014

Dedicatoria

A Dios que me brindó la fortaleza, paciencia y entusiasmo, para desarrollar esta ardua labor del estudio, y que nunca acaba.

A mis padres Cruz Celio Fernández Barraza y Carmen Castro Ruíz, los cuales me han brindado su apoyo en mis proyectos y se han preocupado por guiarme en el camino correcto para ser una persona de bien y responsable en la sociedad.

A mis hermanos Fernando, Francis, Aldrin, Johnny y Viviana que siempre se alegran de mis triunfos al culminar un proyecto.

A una mujer que siempre está ahí en esos momentos de debilidad y que amo mucho.

A toda mi familia y amigos que me apoyaron de manera incondicional en la obtención de este título.

A mis compañeros de estudio, Omar, León, Jesús, Juan, William, Alejandra y Greys, que siempre estuvieron ahí conmigo para sacar adelante este proyecto.

William Fernández Castro.

Agradecimientos

A mi director, el Dr. Jaime Ríos Motta, por su apoyo permanente y valioso aporte en mi formación profesional, sin duda alguna un ejemplo a seguir.

Al Dr. Augusto Rivera Umaña y al Dr. Valencia, por sus asesorías permanentes durante todo el proceso, y por el cumulo de conocimientos que nos brindaron en todo el desarrollo de la maestría.

Especialmente un agradecimiento a Aurora Montes De Guette, quien con su apoyo emocional, afectivo y del Colegio Royal School pude sacar adelante este proyecto.

RESÚMEN

Las características de los Carbenos *N*-heterocíclicos (NHC), como fuerte donador σ y pobre aceptor π los destacan mucho en la química de coordinación especialmente cuando se unen con metales de transición. Por otra parte, la fácil introducción de elementos quirales en los complejos metal-NHC ha aumentado su uso como catalizadores en las reacciones de síntesis asimétrica, en los últimos 10 años; destacándose en reacciones como la metátesis de olefinas, acoplamiento cruzado y reducción asimétrica. Las interacciones metal-carbeno asociados a las características electrónicas y estéricas, hacen de estos complejos una herramienta muy útil para obtener una alta enantioselectividad y altos rendimientos en las reacciones químicas, como en el caso de la hidrogenación de olefinas con una conversión del 99% y un 98% de e.e.

Palabras clave: carbenos, NHC, síntesis asimétrica, Enantioselectivivad

ABSTRACT.

The characteristics of N-heterocyclic carbene (NHC) as strong donors σ or poor receptors π, are highlighted in coordination chemistry particularly coupled with transition metals. Moreover, the easy introduction of chiral elements in the metal-NHC increased their use as catalysts in asymmetric synthesis reactions, in the last 10 years; excelling in reactions such as olefin metathesis, cross-coupling and asymmetric reduction. The metal-carbene interactions associated with electronic and steric characteristics of these complexes do a very useful tool for a high enantioselectivity and high yields in chemical reactions, as in the case of the hydrogenation of olefins with a conversion of 99% and 98% ee.

Keys words: carbenes, NHC, asymmetric catalysis, enantioselectivity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura electrónica de los carbenos……..2

Figura 2. Formación del enlace metal-carbeno…….3

Figura 3. Interacción metal-carbeno en el carbeno de Fischer……...5

Figura 4. Complejo de Tipo Fischer…….6

Figura 5. Híbrido de resonancia entre las estructuras A-C del carbeno Tipo Fischer……...7

Figura 6. Complejo de Tipo Schrock…….8

Figura 7. Interacción metal-carbeno en el carbeno de Schrock……..8

Figura 8. Carbeno de Arduengo: 1,3-bis (adamantil) imidazol-2-ilideno……9

Figura 9. Esquema de Carbenos N-heterocíclos…….10

Figura 10. Carbenos derivados del imidazol-2-ilideno (A), y del imidazolidin-2-ilideno (B)…….……10

Figura 11. Estructuras y siglas más comunes de Carbenos NHC……...11

Figura 12. Características estructurales de IAd que detalla los efectos del tamaño del anillo, heteroátomos de nitrógeno y sustituyentes…….…12

Figura 13. Formación de enlace Metal carbeno……..13

Figura 14. Estabilización electrónica de NHCs, por efecto inductivo (A) y por efecto Mesomérico (B)…….…..14

Figura 15. Comparación del efecto estérico de un carbeno NHC y una fosfina……17

Figura 16. Principales aplicaciones de NHC asociados con metales de transición……..….18

Figura 17. Catalizadores de Grubbs usados en la metátesis de olefinas……22

Figura 18. Estructura de Pd-PEPPSI-NHC pre-catalizador (Pre-catalizador de piridina mejorada para la preparación, estabilización e iniciación). Catalizadores de paladio para activos para reacciones de acoplamiento cruzado……....31

Figura 19. Sal de triazolio usado por el grupo de Enders como precursor catalítico en la Condensación Benzoínica……..….34

Figura 20. Posibles estados de transición para la condensación benzoínica propuesta por los grupos de Enders y Houk……..36

Figura 21. Estructura del complejo metal-NHC y sus posibles rotaciones de enlace……..……..……..……..……41

Figura 22. Diseño de ligandos NHC monodentados con aumento del volumen estérico…….……42

Figura 23. Diseño de ligandos NHC monodentados con sustituyente quiral rígido……42

Figura 24. Diseño de ligandos NHC monodentados formando biciclos o triciclos……43

Figura 25. Diseño de ligandos NHC monodentados cambiando el tamaño de los anillos……43

Figura 26. Diseño de ligandos NHC bidentados con un grupo de unión (linker)……44

Figura 27. Diseño de ligandos NHC bidentados con un grupo de unión (linker) asociado a grupos como oxasolinas, fosfinas y heteroátomos……44

Figura 28. Diseño de ligandos NHC tridentados con grupos de unión en los N-sustituyentes……45

Figura 29. Complejo quiral bidentado oxasol-NHC de Iridio……46

Figura 30. Resultados de hidrogenación asimétrica de alquenos trisustituídos por el catalizador tipo NHC-oxazol de iridio, con el sustituyente adamantil……47

Figura 31. Complejos quiral bidentado de oxazol-NHC de iridio……48

Figura 32. Hidrogenación asimétrica de alquenos 1,1-disustituidos, catalizados por complejos NHC-Ir……49

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reacción de metátesis de alquenos……..……..19

Esquema 2. Mecanismo de Chauvin-Hérisson de la metátesis de olefinas, donde M=catalizador metal-carbeno…….……..20

Esquema 3. Reacción de acoplamiento cruzado……24

Esquema 4. Forma esquemática de la reacción de Heck. R= arilo, vinilo, alquilo; X= haluro, triflato, etc……..……25

Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Heck …….……...26

Esquema 6. Esquema general de la Reacción de Negishi. R= radical arilo, alquenilo, alquinilo o acilo; R' = radical arilo, heteroarilo o alilo; X= haluro o triflato. En esta reacción M implica un haluro metálico, principalmente de zinc: ZnY (Y= Cl, Br)…….…….27

Esquema 7. Reacción de Suzuki empleando compuestos de boro. R y R' = arilo, vinilo, alquilo; X = haluro, triflato; Y= OH, OR…….……..28

Esquema 8. NHC como ligandos en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por paladio. …….29

Esquema 9. Condensación de aldehídos con sales de triazolio reportada por el grupo de Enders…….34

Esquema 10. Mecanismo general de la Condensación Benzoínica propuesto por Breslow.……35

Esquema 11. Mecanismo general de la Condensación de Stetter……..…..37

Esquema 12. Síntesis asimétrica con la reacción Stetter…….…… 38

Esquema 13. Primera síntesis asimétrica intramolecular desarrollada por el grupo de Enders……..……39

Esquema 14. Reacción Intramolecular de Stetter desarrollada por el grupo de Rovis…….……40

Esquema 15. Complejos quirales bidentados NHC-oxazolina de iridio, usados en la hidrogenación asimétrica de alquenos…….……..47

LISTA DE ABREVIATURAS.

ABREVIATURA	TÉRMINO
BARF	tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato
BF_4	Tetra fluor borato
ClIMes	Cloruro de 1,3-bis(mesitil) imidazol-2-ilideno
ClIPr	cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
COD	1,5- Ciclo octadieno
e.e	exceso enantiomérico
HOMO	Orbital ocupado de más alta energía
IAd	1,3-bis(1-adamantil) imidazol-2-ilideno
ICy	1,3-bis(ciclohexil) imidazol-2-ilideno
IMes	1,3-bis(mesitil) imidazol-2-ilideno
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) imidazol-2-ilideno
I*t*-Bu	1,3-bis(tert-butil) imidazol-2-ilideno
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
KO-*t*-Bu	Terbutóxido de potasio
LUMO	Orbital ocupado de más baja energía
Mes	Mesitilo
NHC	Carbeno N-heterocíclico

PCy_3	Triciclohexil-fosfina
PEPPSI-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)
Ph_3	fosfina
SICy	1,3-bis(ciclohexil) imidazolin-2-ilideno
SIMes	1,3-bis(mesitil) imidazolin-2-ilideno
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) imidazolin-2-ilideno
SI*t*-Bu	1,3-bis(tert-butil) imidazolin-2-ilideno
THF	Tetra hidrofurano
TPT	trifeniltetrazólio

INTRODUCCIÓN

Los carbenos, compuestos químicos neutros dadores de un par de electrones han venido a sustituir a las fosfinas en muchas reacciones de síntesis orgánica y organometálica, debido a que tienen mayor reactividad, son fáciles de hacer y son estables sin descomponerse en el aire.

Además de su ventaja a las fosfinas, puede formar complejos con metales de transición de alto y bajo estado de oxidación, incluso con metales alcalino-térreos y algunos lantánidos.

Debido a la estabilidad que presentan los carbenos por los grupos sustituyentes, y por la asociación con los metales de transición estas especies químicas son consideradas muy importantes a nivel de la química sintética especialmente en la síntesis asimétrica, es por ello que en el presente escrito se pretende dar una visión del uso de estos compuestos como catalizadores orgánicos y como complejos asociados con metales en las reacciones de síntesis.

La catálisis homogénea incluye básicamente la utilización de materias primas sencillas, prevención en la generación de residuos, seguridad laboral, eficiencia energética y economía atómica; con el objetico de permitir la transformación de los sustratos y generar productos de alto valor añadido, generalmente en condiciones suaves de reacción y gran selectividad. Es por ello que el diseño de nuevos

catalizadores más activos y selectivos es actualmente una tarea fundamental. En este campo, la unión carbeno-metal de transición ha demostrado no solo una gran eficiencia catalítica para un amplio rango de reacciones sino también su enorme potencial en el diseño del catalizador adecuado para cada tipo de transformación.

INDICE

RESÚMEN……..**IX**

LISTA DE FIGURAS……..**XII**

LISTA DE ESQUEMAS……**XIV**

LISTA DE ABREVIATURAS……**XVII**

INTRODUCCIÓN……**XIX**

1. ESTRUCTURA DE COMPLEJOS METAL CARBENOS……..…..…1

1.1 Tipos de complejos metal carbeno……3

1.1.1 *Complejos Carbeno de Fischer. (Buen aceptor σ y pobre retrodonador π)*…….5

1.1.2 *Complejo Carbenos de Schrock. (Buen aceptor σ y buen retrodonador π)*……7

1.1.3 *Carbenos N-Heterocíclicos (NHC)*……..9

2. COORDINACIÓN DE CARBENOS NHC CON METALES DE TRANSCICION……..15

2.1 Metátesis de olefinas……..19

2.1.1 *Mecanismo de Metátesis de Olefinas*……..…….. 20

2.1.2 *Catalizadores de Grubbs*……21

2.2 Acoplamiento cruzado por paladio……...24

2.2.1 *Reacción de Heck*……25

2.2.2 *Reacción de Negishi*……27

2.2.3 *Reacción de Zuzuki*……27

3. SINTESIS ASIMÉTRICA……32

3.1 Organocatálisis……33

3.1.1 *Condensación benzoínica*……33

3.1.2 *Condensación de Stetter*……36

3.2 Catálisis organometálica con metal-carbenos……40

3.3 Reducción asimétrica……45

4. **CONCLUSIONES**……50

5. **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**……52

1. ESTRUCTURA DE COMPLEJOS METAL CARBENOS.

Los carbenos son compuestos orgánicos neutros divalentes donde el átomo de carbono tiene seis electrones en su capa de valencia.[1] Debido a esta característica especial durante mucho tiempo fueron considerados como especies transitorias inestables muy reactivas,[2] hasta que finalmente consiguieron aislarse y caracterizarse como compuestos estables, por el grupo de trabajo de Guy Bertrand en 1988.[3]

Los carbenos presentan varios tipos de geometrías, que dependiendo de la hibridación que presentan pueden ser lineales (hibridación sp) o angulares (sp^2). Las principales configuraciones electrónicas de los carbenos son de capa abierta y de capa cerrada. Para el primer caso, el carbeno presenta un electrón en cada orbital con espines paralelos, llamado estado triplete, donde el átomo de carbono presenta hibridación sp^2, y contiene dos electrones desapareados, uno en el orbital híbrido sp^2 y otro en el orbital p, mientras que en el de capa cerrada los dos electrones se encuentran en un nivel de energía más bajo (orbital σ), denominado estado singlete, dejando un orbital vacío (p_x).[4] La estructura electrónica de un carbeno singlete se explica admitiendo una hibridación sp^2 en el carbono, de forma que la geometría del carbeno es trigonal. El orbital p está vacío y el par electrónico libre se encuentra en uno de los orbitales híbridos sp^2.

Las diferencias energéticas se establecen por el estado del espín en el carbeno y por las características estéreo-electrónicas de los grupos sustituyentes. En el caso de los carbenos del tipo singlete con hibridación sp^2, estos se estabilizan por grupos fuertemente electroatractores, como el nitrógeno, oxígeno y azufre,[4] mientras que los carbenos del tipo singlete con geometría lineal e hibridación sp, llegan a la estabilización con la combinación de sustituyentes, es decir uno dador y otro aceptor.[3] En cuanto a los efectos estéricos los ligandos voluminosos estabilizan cinéticamente los carbenos. (Figura 1)

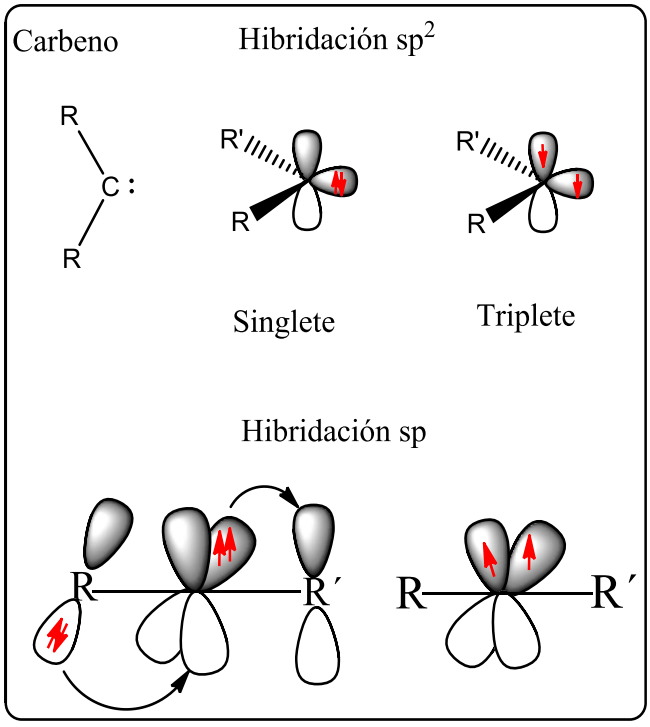


Figura 1. Estructura electrónica de los carbenos

Además de la estabilización aportada por los sustituyentes, los carbenos se pueden estabilizar mediante la unión con metales de transición.[5] La unión entre estas dos especies se debe a que el metal posee orbitales ocupados y vacantes que pueden

interaccionar con uno de los orbitales moleculares frontera del carbeno, ya sea el HOMO para el caso de los carbenos nucleofílicos, donación σ por lo general los estado triplete, o el LUMO para el caso de los carbenos electrofílicos, retrodonación π, por lo general el estado singlete,[6] este complejo se denomina metal-carbeno.[7]

1.1 TIPOS DE COMPLEJOS METAL CARBENO

Un carbeno unido a un metal de transición, ya sea por donación σ ó retrodonación π, se conoce comúnmente como complejo metal-carbeno. Estos complejos se pueden formar a partir de los carbenos con todos los metales de transición, pero tan solo unos cuantos se han utilizado como reactivos útiles en síntesis orgánica, como es el caso de los catalizadores de Grubbs,[8] usados en la metátesis de olefinas.

Los complejos metal carbenos se establecen por la formación directa de dos enlaces, uno es un enlace dador tipo σ del ligando al metal, y un enlace del tipo π, dado por la retrodonación desde un orbital d ocupado del metal hacia un orbital vacío (LUMO) del carbeno.[9] (Figura 2).

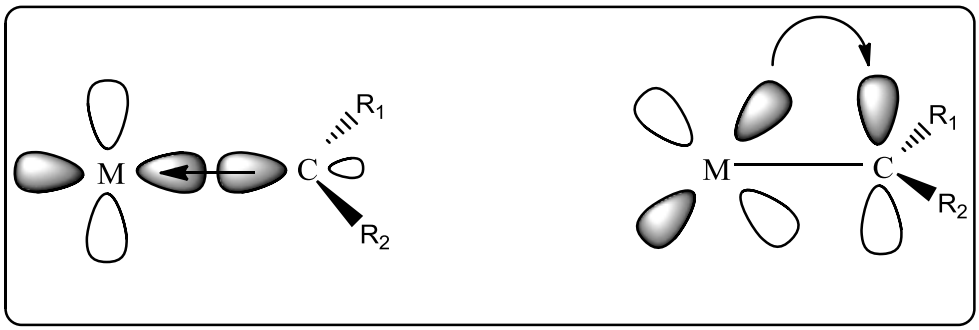


Figura 2. Formación del enlace metal-carbeno.

Esta unión directa del metal con el ligando tiene consecuencia estructurales en el carbeno alterando especialmente los ángulos de enlace alrededor del átomo de carbono.[10] Que para el caso de los carbenos estabilizados por grupos electro-donores, como son los diamino-carbenos y los dialcoxi-carbenos, los cuales forman un pequeño ángulo de enlace en el carbono central,[11,12] se favorece la formación de un enlace muy estable y fuerte con el metal. Por el contrario, los carbenos alquilidenos y los del tipo triplete amplían el ángulo de enlace y tienden a ser lineales, por lo que no se favorece la unión al metal, ya que cualquier cambio de conformación para reducir su ángulo de valencia es desfavorable energéticamente,[10] en consecuencia evitan formar el enlace metal –carbeno, o se forma un enlace muy débil.[7]

Como consecuencia de sus consideraciones geométricas y electrónicas los complejos metal-carbenos se pueden dividir en varios grupos donde se resalta la capacidad del metal de aceptar los electrones σ que vienen del carbeno y de la retrodonación π del metal de su orbital d al orbital p vacío del carbeno.

Dentro de los tipos de carbenos teniendo en cuenta las consideraciones electrónicas del metal encontramos:

1. Carbenos de tipo Schrock.
2. Carbenos de tipo Fischer.
3. Carbenos *N*-Heterocíclicos (NHC).

1.1.1 Complejos Carbeno de Fischer. (Buen aceptor σ y pobre retrodonador π).

Contiene heteroátomos que suelen ser oxígeno, nitrógeno y azufre, que generan una gran estabilización al carbeno en su estado singlete, como son los aminocarbenos y los alcoxicarbenos.[1] Se caracterizan por formar un enlace metal-carbono constituido por la interacción donador-aceptor del metal y el carbeno, esta unión se da por la donación y retrodonación simultanea de electrones[13]. (Figura 3).

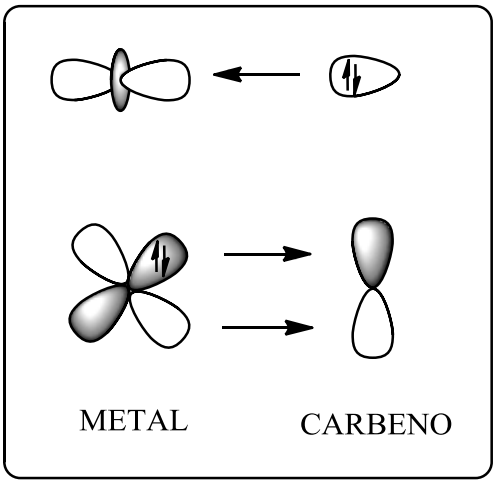


Figura 3. Interacción metal-carbeno en el carbeno de Fischer.

La densidad electrónica del enlace metal-carbeno por lo general se encuentra localizada hacia el metal, y el enlace metal-carbono tiene un carácter parcial de doble enlace, que disminuye con la presencia de grupos que estabilizan el carbeno.[13] Por ejemplo, en los diamino-carbenos, incluyendo los carbenos-*N*-heterociclos, el enlace metal-carbono es visto como un enlace sencillo, debido a que la retrodonación es generalmente débil, producto de un mayor carácter nucleofílico del carbeno, donde el HOMO está más centrado en el carbeno, de otro lado, para el caso del metal, la

presencia de ligandos electroaceptores, como por ejemplo los grupos CO disminuyen la capacidad de retrodonación del metal, con lo cual la transferencia de electrones desde el metal al carbeno es menos eficiente que en los carbenos de Schrock.[6]

Los complejos metal-carbeno del tipo Fischer están asociados con metales de transición con bajo estado de oxidación preferiblemente del grupo 6 al 8. Su carbono carbenoide es electrófilo por lo cual es propenso a ser atacado por nucleófilos.[14]

En estos complejos tipo Fischer el heteroátomo, que habitualmente es oxígeno, nitrógeno o azufre, compensa o equilibra la deficiencia de carga por conjugación[13]. (Figura 4)

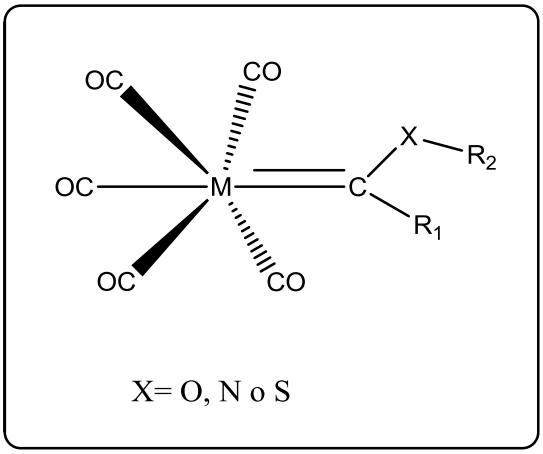


Figura 4. Complejo de Tipo Fischer.

En cuanto a su geometría los complejos del tipo Fischer tienen el carbono carbenoide con una hibridación sp^2. En diversas estimaciones haciendo uso cálculos teóricos, como también de datos de difracción de rayos-X, indican que el orden del enlace que se da entre el carbono carbenoide y el heteroatomo corresponde a un valor intermedio entre uno doble y uno sencillo.[15] Por lo que la estructura del metal-carbeno puede

interpretarse como un hibrido de resonancia, como se ve en las estructuras de la A a la C. (Figura 5).

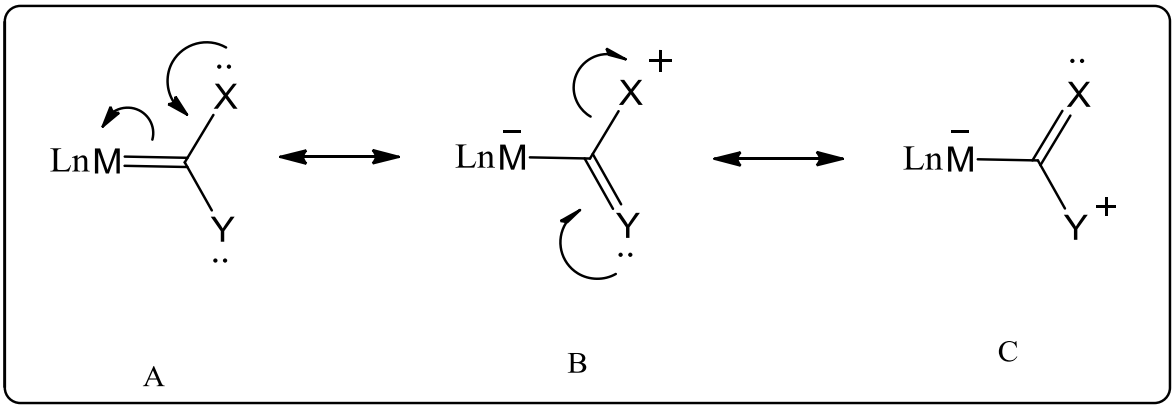


Figura 5. Híbrido de resonancia entre las estructuras A-C del carbeno Tipo Fischer.

1.1.2 Complejo Carbenos de Schrock. (Buen aceptor σ y buen retrodonador π)

Son compuestos que presentan deficiencia electrónica, y donde el carbeno se encuentra asociado con metales de transición de los primeros grupos de la tabla, del grupo 1 al 5, con altos estados de oxidación. En estos complejos no hay presente sustituyentes dadores en el carbeno y ligandos no aceptores que hacen o formar un campo débil o moderado. En estos casos son típicos los metales de transición como el niobio, tantalio y wolframio, asociados con ligandos como grupos alquilo, halógenos, ciclopentadienilos y fosfinas.[16] (Figura 6)

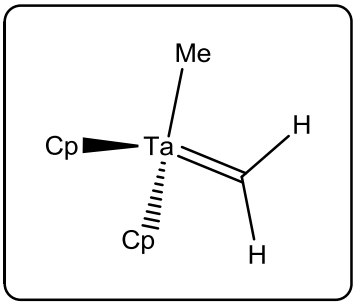


Figura 6. Complejo de Tipo Schrock.

En este tipo de carbenos se forma un enlace de naturaleza covalente creado por el acoplamiento de dos fragmentos del triplete.[17] (Figura 7)

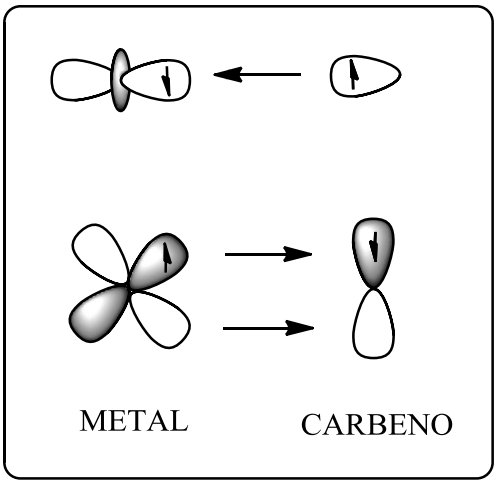


Figura 7. Interacción metal-carbeno en el carbeno de Schrock.

Los electrones π tienen una distribución cercana entre el metal y el carbeno, por lo que es visto como un típico enlace doble.[18] Los carbenos tipo Schrock son de naturaleza nucleofílica, por lo que son propensos a reaccionar en el centro del carbeno con electrófilos.[14]

1.1.3 Carbenos *N*-Heterocíclicos (NHC).

El tercer grupo de carbenos son los NHC, carbenos N-Heterociclos, que presentan unas características electrónicas muy distintas a los complejos de Fischer Y Schrock.[19]

Descritos por primera vez por Wanzlick,[20] tienen en la actualidad gran interés en el desarrollo de nuevas metodologías en la síntesis orgánica.[21] Los NHC han servido a la vez como ligandos en sistemas catalíticos organometálicos y como catalizadores orgánicos(órgano catalizadores),[22] usados en reacciones de obtención de amidas, alcoholes, esteres, entre otros grupos.

En la historia, los primeros NHC unidos a complejos metálicos fueron descritos en 1968,[23] pero no fue hasta principios de los años 90 cuando Arduengo y sus colaboradores gracias a la síntesis y aislamiento del primer NHC estable el 1,3-bis (adamantil) imidazol-2-ilideno (Figura 8), a partir de las sales de imidazol, desarrollaron su química de coordinación. [24]

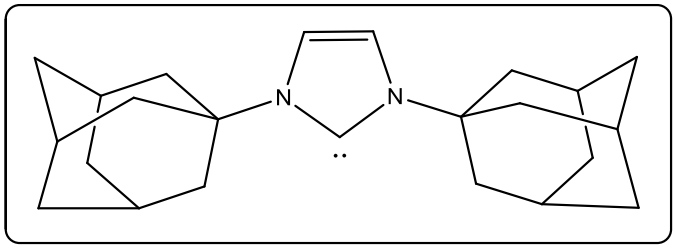


Figura 8. Carbeno de Arduengo: 1,3-bis (adamantil) imidazol-2-ilideno

Estos carbenos actúan como típicos dadores de dos electrones, con gran similitud con las fosfinas, siendo igual o mejor que estas (Figura 9), pero además muestran tener mejor estabilidad térmica y un mayor efecto estérico y fortaleza de los enlaces formados con los metales.

Los carbenos N-heterocíclicos, conformados por anillos de 5 miembros, en especial los derivados del imidazol-2-ilideno (A) y del imidazolidin-2-ilideno (B) (Figura 10), han tenido un amplio desarrollo en sus métodos de síntesis, debido a la elevada estabilidad y de la facilidad con que pueden funcionar como catalizadores, lo que permite introducir quiralidad en su estructura o preparar carbenos NHC con diferentes funciones que les permitan comportarse como ligandos polidentados. [2]

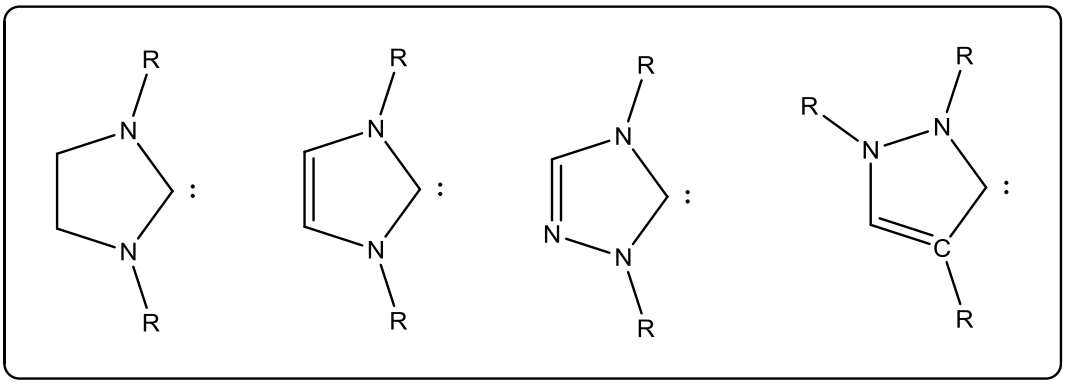


Figura 9. Esquema de Carbenos *N*-heterociclos.

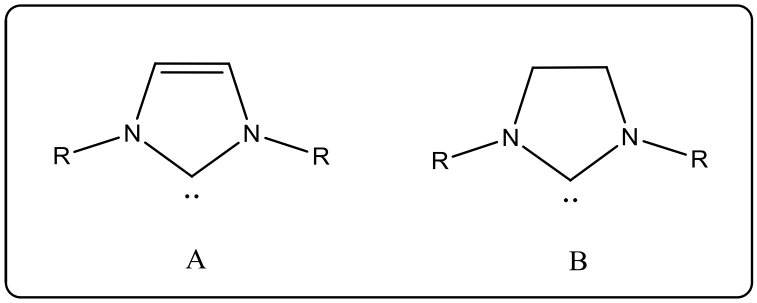


Figura 10. Carbenos derivados del imidazol-2-ilideno (A), y del imidazolidin-2-ilideno (B).

Desde la síntesis estable del carbeno de Arduengo gran variedad de estas se han logrado sintetizar (Figura 11), los que ligados a un metal de transición conducen a

complejos estables. [25] Hoy día estos carbenos son muy utilizados en el campo de la química organometálica y síntesis asociadas a este, como una alternativa a las limitaciones de los ligandos fosfinas en el campo de la química organometálica y síntesis asociadas a este.[2, 26]

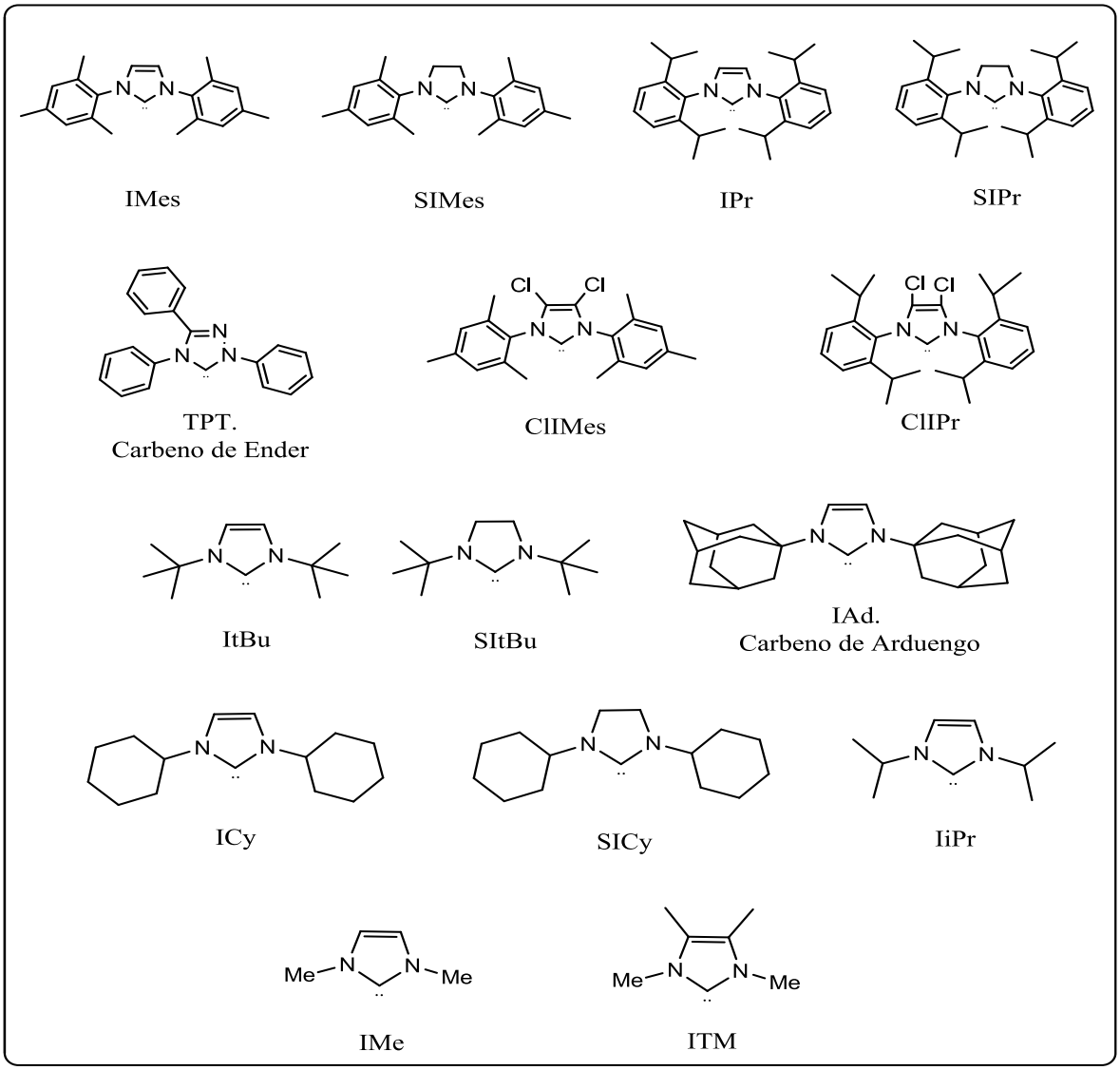


Figura 11. Estructuras y siglas más comunes de Carbenos NHC

Cuando se incorporan cambios a la estructuras de los NHC, se presentan variaciones en las propiedades electrónicas de los grupos donantes en el carbeno, que al imponer restricciones geométricas en los N-sustituyentes, influye en un incremento del efecto estérico del compuesto.[27] Estos N-sustituyentes permiten una modulación del efecto estérico tanto en el carbeno como en el metal coordinado.[28] Habitualmente los anillos de cinco miembros son los más ampliamente utilizados, mientras que otros son menos usados, dentro de los más usados encontramos el IMes, SIMes e IPr.[29] Como se observa en la figura 11 una gran variedad de compuestos tipo NHC han sido sintetizados, los cuales presentan diferentes sustituyentes los cuales le dan gran estabilidad a los compuestos. Un ejemplo de esta situación la presenta el primer NHC reportado, el IAd de Arduengo.[24] (Figura 12).

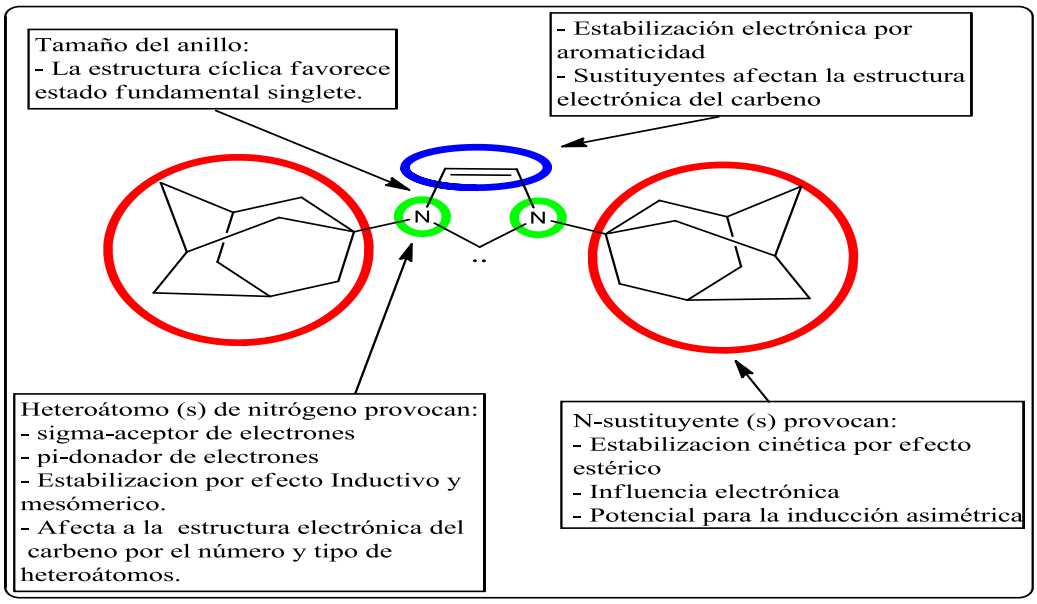


Figura 12. Características estructurales de IAd que detalla los efectos del tamaño del anillo, heteroátomos de nitrógeno y sustituyentes.

Estos carbenos NHC tienen un comportamiento nucleofílico como los del tipo Schrock, (Figura 13) donde presentan una configuración sp^2 y se encuentra en estado singlete, debido a la estabilización por resonancia aportada por los dos átomos de nitrógeno. Desde el punto de vista electrónico, el enlace entre el metal y el carbeno no se forma solo por el carácter σ dador del carbeno al metal, sino que contribuyen a estabilizar a los metales ricos en electrones por una retrodonación d $\rightarrow \pi^*$, como también a los metales que presentan una deficiencia en electrones, por medio de una donación tipo $\pi \rightarrow$ d.[30]

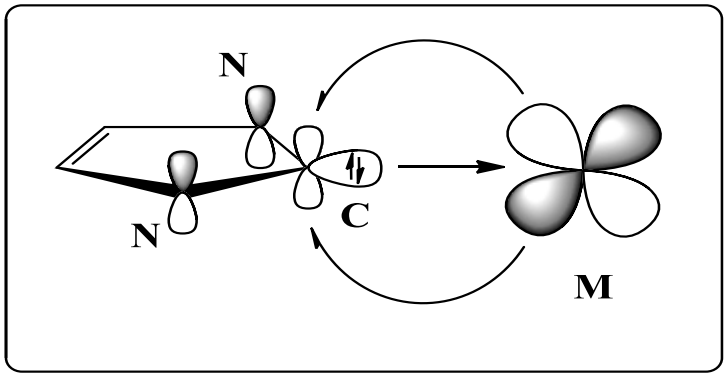


Figura 13. Formación de enlace Metal carbeno

Estos carbenos con los dos nitrógenos, estabilizan el estado singlete, por medio de un efecto inductivo,[31] (Figura 14) y por una interacción de los pares de electrones solitarios del nitrógeno con el orbital p vacío, por un efecto mesomérico. La combinación de estos dos efectos favorece notablemente el estado singlete de estos compuestos incrementando el GAP σ-pπ. [2]

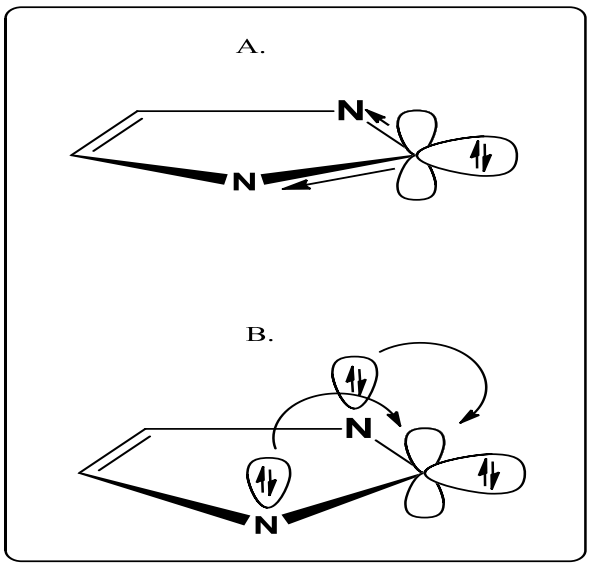


Figura 14. Estabilización electrónica de NHCs, por efecto inductivo (A) y por efecto Mesomérico (B)

2. COORDINACIÓN DE CARBENOS NHC CON METALES DE TRANSCICION.

La mayoría de las aplicaciones de los carbenos N-Heterociclos implica la coordinación con metales de transición.[32] Los primeros complejos metal carbenos de estudio se desarrollaron antes de obtener un carbeno libre hace más de 30 años por Wanzlick[33] y Öfele, [34] independientemente ellos en 1968 sintetizaron las especies imidazol 2-ilideno mercurio (II) y cromo (0) respectivamente.

Como se ha indicado la particularidad de los NHC, como ligandos con metales de transición se puede explicar por su capacidad como donador sigma del par libre de electrones presentes en el carbeno al metal y en su capacidad de aceptar un orbital ocupado del metal; sustituyendo a los clásicos donadores de 2 electrones como las aminas, éteres y fosfinas en la química de coordinación.[41] Sin embargo, según estudios se ha estimado que la donación σ representa la interacción más importante metal ligando.[35] Por ejemplo el grupo de Frenking haciendo uso de cálculos computacionales encontró que las contribuciones de la retrodonación π del metal al carbeno, representan aproximadamente un 20% del total de la energía de enlace, para el caso de los metales del grupo 11 con los complejos metal-imidazol-2-ilideno y

imidazolin-2-ilidene.[35] En la práctica es más visto solo como un enlace sencillo con contribuciones π, debido a la deslocalización electrónica dentro del anillo.

Su capacidad fuertemente donadora y su débil retrodonación hacen de estos carbenos muy comparables con las fosfinas, las cuales fueron consideradas por mucho tiempo como los ligandos preferidos a nivel de la química de coordinación.[36,37]

En general los carbenos se comportan mejor que los ligandos fosfina debido a su estabilidad en el enlace con el metal, según estudios desarrollados por Nolan et al.,[38] con excepción del ligando carbeno Adamantil afectado por su condición esterica.[39]

Este tipo de compuestos presentan una alta donación σ con poco carácter de retrodonación π, pero en general los compuestos NHC son mejores compuestos dadores σ conduciendo a centros metálicos más ricos en electrones, convirtiéndolos en excelentes ligandos. [40]

La fuerte interacción metal ligando hace que la coordinación NHC- metal sea menos débil que la unión metal fosfina y a su vez son más estables a variaciones térmicas y condiciones oxidativas.[41] En cuanto a las propiedades estéricas también encontramos muchas diferencias debido que a que las fosfinas presentan una hibridación sp^3, por lo que su distribución espacial se presenta en forma de un cono de volumen estérico, mientras que los NHC, donde se incluyen los más empleados derivados de los imidazoles, presentan una forma parecida a un paragua o un abanico con los sustituyentes del nitrógeno adyacentes al carbeno orientados hacia el metal, como resultado de esto los NHC se presentan como ligandos con una alta demanda estérica

debido a los sustituyentes presentes en el nitrógeno alterando el comportamiento en el metal, evitando que reaccionen con otros ligandos voluminosos.[41] (Figura 15)

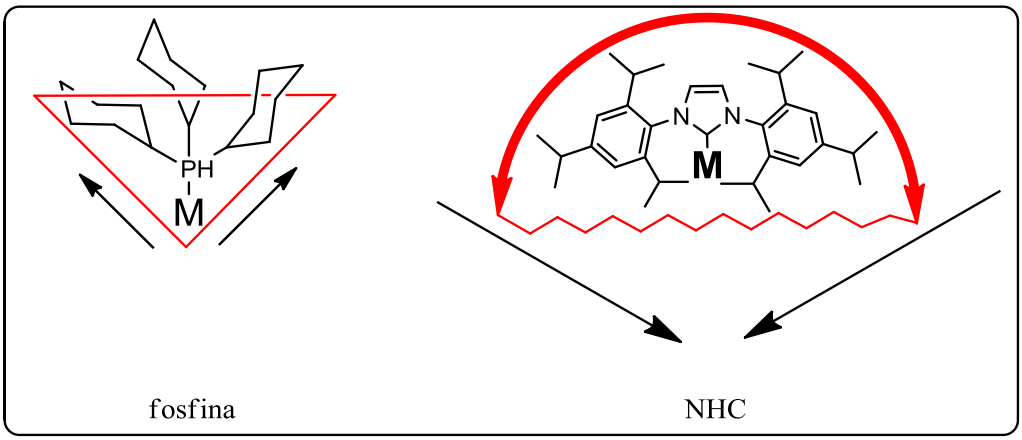


Figura 15. Comparación del efecto estérico de un carbeno NHC y una fosfina.

Habitualmente estos complejos se sintetizan *in situ* a partir de la aplicación de diversos métodos, dentro de los cuales podemos mencionar: la desprotonacion de las sales de azolio.[42] Esta desprotonacion evita el aislamiento del carbeno libre.

Este proceso se puede desarrollar de dos formas: agregando una base a la sal de azolio (método de la base externa) o usando un precursor metálico con ligandos básicos (método de la base interna). [43] En método de la base externa se usan bases fuertes, las cuales se agregan a la sal antes de agregar el precursor metálico, mientras que en el método de la base interna los precursores metálicos contienen ligandos básicos que pueden desprotonar sales de azolio, como: acetato, alcóxido, hidruro y acetilacetonato.[43] De hecho, Wanzlick y Öfele emplearon este método para preparar los primeros complejos imidazolilideno partiendo de $Hg(OAc)_2$ y $[CrH(CO)_5]$- respectivamente. Entre estas estrategias de desprotonacion de las sales de azolio están involucradas reacciones de α-eliminación o adición oxidativa en el carbono carbeno.

Las sales de azolio son sólidos precursores de innumerables clase de NHC muy comerciales, como el IPr (imidazol-2-ilideno- 2,6-$(iPr)_2C_6H_3$) y SIMes (imidazolidin-2-ilideno- mesitilo) . Otros grupos de NHC incorporan más grupos aunidos a su estructura de coordinación, originando los ligandos bi, tri y tetra dentados; estas especies pueden estar unidas por varios metales o formando un enlace sencillo con un metal, originando gran variedad de geometrías. [44]

Las características especiales que presentan los ligandos metal – NHC, lo han llevado a tener un gran uso a nivel de la química dentro de los cuales podemos mencionar en materiales organometálicos[45] y metalofarmacos,[46] sin embargo su mayor uso se destaca a nivel de la catálisis homogénea en transformaciones orgánicas. (Ver Figura 16)

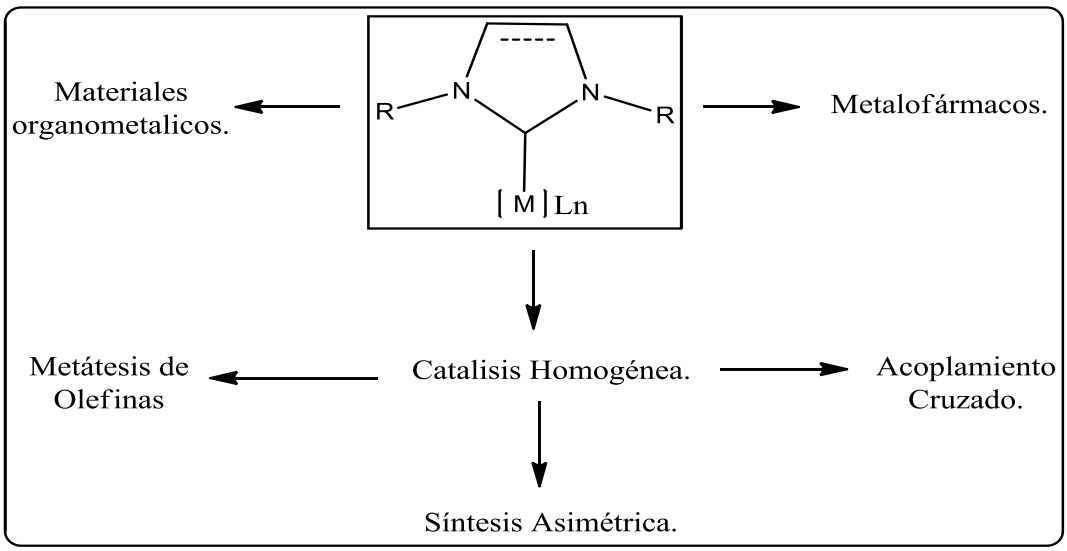


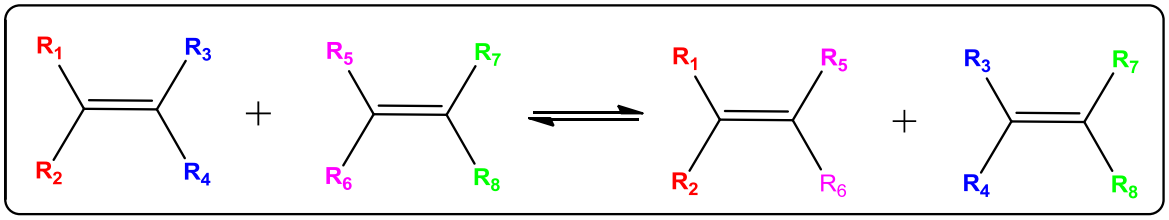
Figura 16. Principales aplicaciones de NHC asociados con metales de transición.

Dentro de la catálisis homogénea se han publicado un sin número de revisiones concernientes a reacciones de hidrogenación y transferencias de hidrogeno catalizadas por Ru e Ir,[42] activaciones de enlaces *pi* catalizadas por Au e

hidrosilaciones catalizadas por Rh y Pd.[43] Pero las más estudiadas son las de acoplamiento cruzado por paladio,[44] y la de metátesis de olefinas catalizada por rutenio [47] que se presentaran en este trabajo.

2.1 METATESIS DE OLEFINAS.

La metátesis de olefinas se define como el intercambio de grupos sustituyentes entre dos unidades de un alqueno originando dos olefinas con sustituyentes intercambiados. (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de metátesis de alquenos.

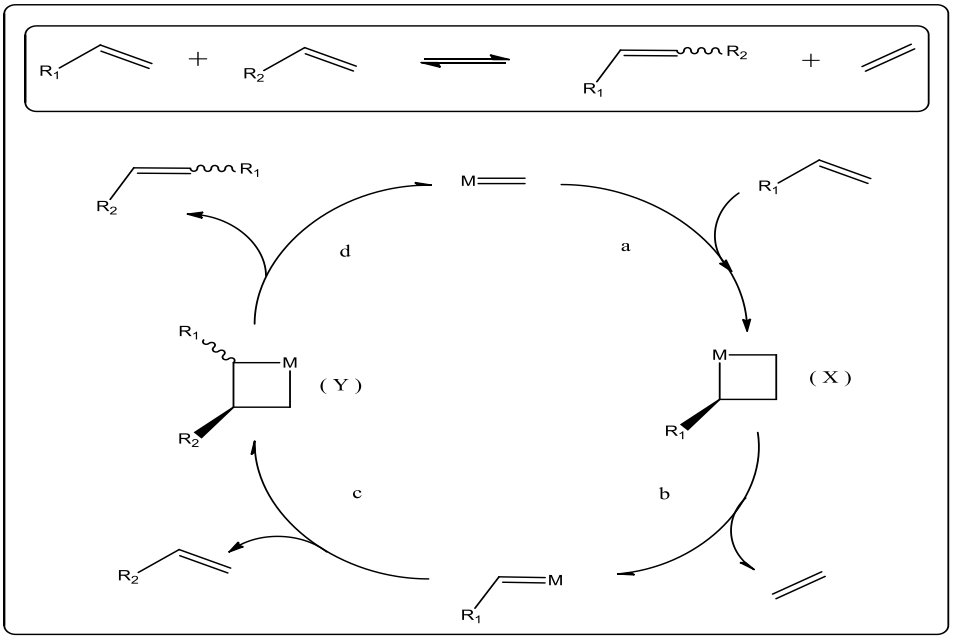
Descubierta hace ya más de 50 años, esta es una de las reacciones más estudiadas en la actualidad, hasta el punto de ser reconocida en el ámbito de la química como la que más ha revolucionado el campo de la síntesis orgánica en los últimos años, debido a su aplicación en la síntesis de una gran cantidad de sustancias, desde polímeros hasta moléculas con gran actividad biológica. [48]

Tal reconocimiento se ve reflejado en la nominación y posterior adjudicación del premio Nobel de Química del año 2005 a los profesores Robert H. Grubbs, [49] del Instituto Tecnológico de California (CalTech, USA), Richard R. Schrock,[50] del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT, USA) e Yves Chauvin,[51]del Instituto Francés del Petróleo (IFP, Francia), por el desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica.[52]

La gran importancia de la metátesis de olefinas en catálisis homogénea se debe a su aplicación en la síntesis de una cantidad diversa de productos, a través de procesos que son más eficientes y amables con el medio ambiente que los procesos tradicionales.

2.1.1 Mecanismo de Metátesis de Olefinas.

Yves Chauvin y su estudiante Jean-Louis Hérisson, propusieron que en la reacción de metátesis de olefinas debía ser iniciada por el metal-carbeno,[51] y se muestra en el siguiente mecanismo, ver esquema 2.



Esquema 2. Mecanismo de Chauvin-Hérisson de la metátesis de olefinas, donde M=catalizador metal-carbeno.

El ciclo catalítico inicia con la coordinación de la primera olefina al metal-carbeno formando un intermedio de tipo metal-ciclobutano (estructura x) a través de una ciclo-adición [2+2] (etapa a). Este primer metala-ciclo sufre entonces una retro-cicloadición

[2+2], formando así un nuevo intermedio metal-carbeno que contiene el sustituyente presente en el alqueno que ingreso al ciclo catalítico (etapa b). Posteriormente una segunda molécula de olefina se coordina a dicho carbeno en un proceso idéntico al de la coordinación de la primera olefina, dando como resultado un nuevo metal-ciclobutano (estructura y), esta vez sustituido con los grupos de las dos olefinas reaccionantes (etapa c). La ruptura de este nuevo metala-ciclo resulta en la regeneración del metal-carbeno inicial y la liberación del producto de la metátesis cruzada de las dos reactivos.[51] (etapa d).

Ya con este mecanismo para la metátesis de olefinas y quedando claro el papel que juega el metal carbeno en el mismo, se empezó a desarrollar una gran variedad de catalizadores metal carbenos estables y eficientes en catálisis homogénea, dentro de los cuales encontramos: catalizadores de Grubbs de primera generación y una segunda generación de catalizadores que involucran a los carbenos N-heterociclos y catalizador de Grubbs-Hoveyda de primera y segunda generación.[53]

2.1.2 Catalizadores de Grubbs.

El uso de compuestos de rutenio en metátesis fue reportada por Giulio Natta y colaboradores en 1965, utilizando tricloruro de rutenio para una reacción de polimerización en metátesis de apertura de anillos. [54] Años más tarde en los 90 Grubbs desarrolló diversos catalizadores haciendo uso de las fosfinas, el uso del primer catalizador de rutenio fue reportado en 1992 y usado en la polimerización del norbornadieno y en la metátesis de dienos.[55] (Figura 17.a)

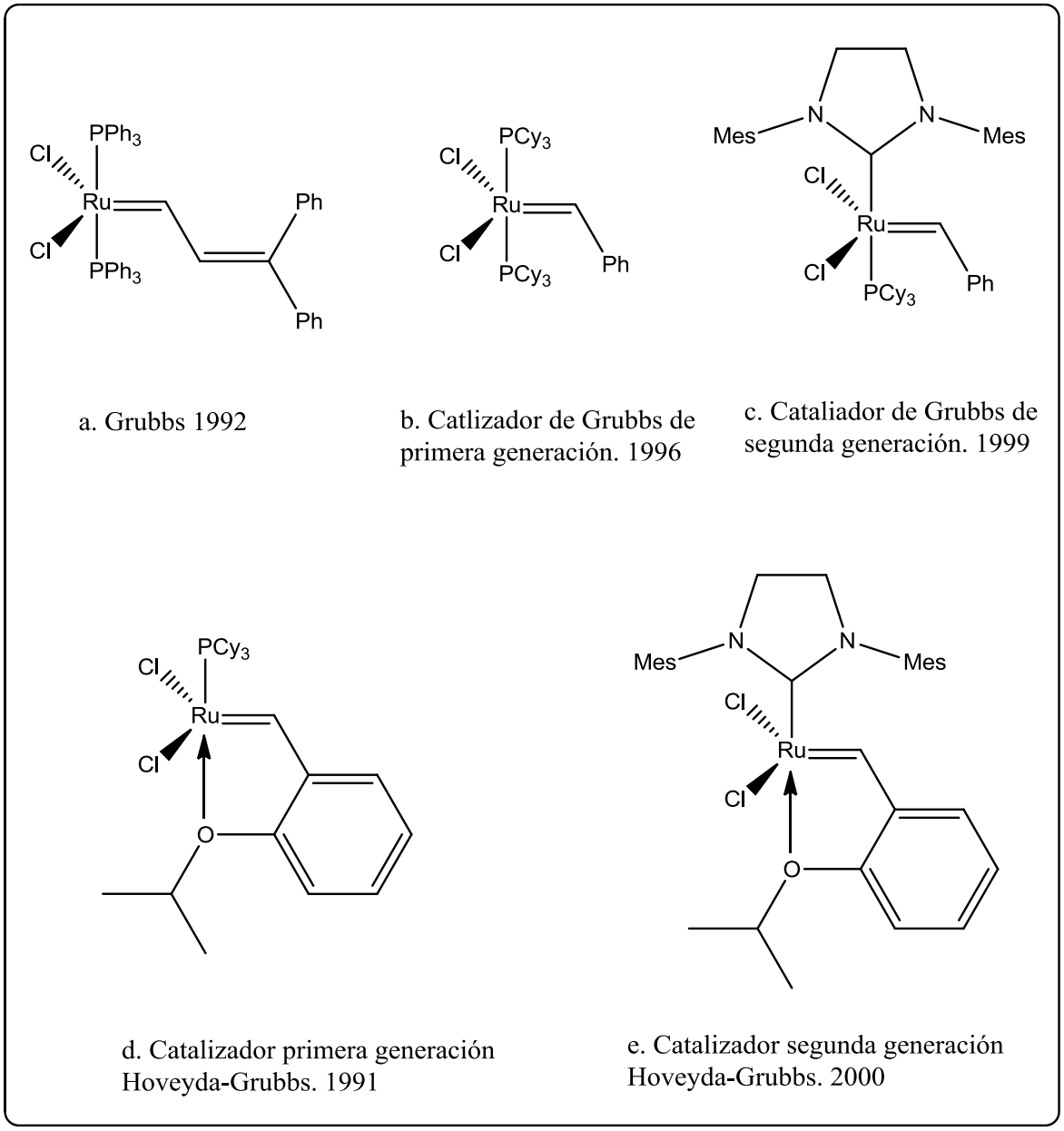


Figura 17. Catalizadores de Grubbs usados en la metátesis de olefinas.

Hacia el año 1996 Grubbs y su equipo usaron otra generación de catalizadores conocidos como catalizadores de primera generación.[56] Este complejo se caracteriza por tener cortos períodos de inducción y tolerancia a diversos grupos funcionales, estabilidad y resistencia a la descomposición en presencia de aire y humedad, por lo

que es usado en las reacciones de metátesis, siendo hoy en día aún muy usado en síntesis orgánica. (Figura 17.b)

Evidencias mecanísticas obtenidas por el grupo de Grubbs concluyeron que el mecanismo de activación de los catalizadores con ligandos fosfina procedía a través de la perdida de una de las fosfinas, liberando la especie catalítica activa.[56]
Así pues, la debilidad del enlace fosfina-metal es importante para la activación de estos precursores, por lo que se pensó en acelerar esta disociación, reemplazando una de las fosfinas por un ligando donante σ más fuerte que favoreciera la ruptura metal-fosfina. Entonces en 1999 el grupo de Grubbs,[57] introdujeron los ligandos tipo NHC, conocido como catalizadores de segunda generación. (Figura 17.c)

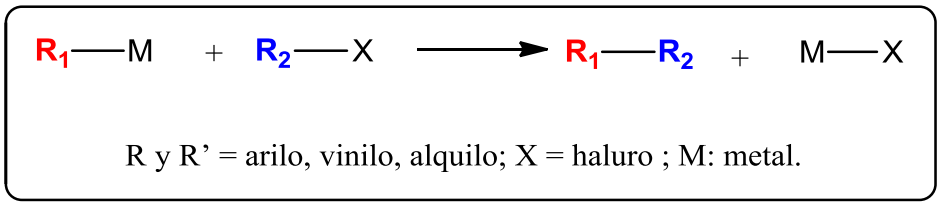
En el mismo año de 1999 el grupo de Amir Hoveyda publicó la síntesis de un carbeno basado en el catalizador de Grubbs de primera generación, en donde reemplazo uno de los ligando de fosfina por un ligando estirenil-eter, originando un metal-carbeno donde el carbeno está sustituido con un ligando quelato tipo benziliden-eter, este es conocido como catalizador de Grubbs-Hoveyda de primera generación.[58] (Ver Figura 17. d) Este catalizador mantiene y mejora la actividad y estabilidad del catalizador de primera generación, favorece la recuperación del catalizador en mayor proporción favoreciendo un proceso más amable con el medio ambiente. Durante el año 2000 el mismo grupo de Hoveyda y el grupo de Blechert, de manera simultánea reportaron la síntesis de un ligando parecido pero con el ligando NHC en vez de la fosfina,[59] a este nuevo ligando se le llamo catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (ver

figura 17.e) y ha mostrado gran reactividad frente a alquenos deficientes en electrones como acrilonitrilos, alquenos fluorados, así como la actividad para formar alquenos trisustituidos. Otras ventajas es que permite ser recuperado y tiene alta una estabilidad frente al aire y la humedad.

Estudios han demostrado que los catalizadores de segunda generación son más eficientes debido a su gran afinidad frente a los alquenos. Además de presentar una alta eficiencia y selectividad en la metátesis, los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, incluyendo el de Hoveyda–Grubbs son estéreo-selectivos, favoreciendo la formación termodinámica de los productos con configuración E en el alqueno. [60] La generación de productos con configuración Z, muy características de los productos naturales y compuestos industriales ha sido el mayor limitante que presenta este tipo de reacción.

2.2 ACOPLAMIENTO CRUZADO POR PALADIO.

Es una reacción en que dos fragmentos de hidrocarburos se unen para formar una sola molécula, catalizada por compuestos de paladio, destacando así la formación de nuevos enlaces carbono-carbono ó carbono-heteroátomo. [61] (Esquema 3)



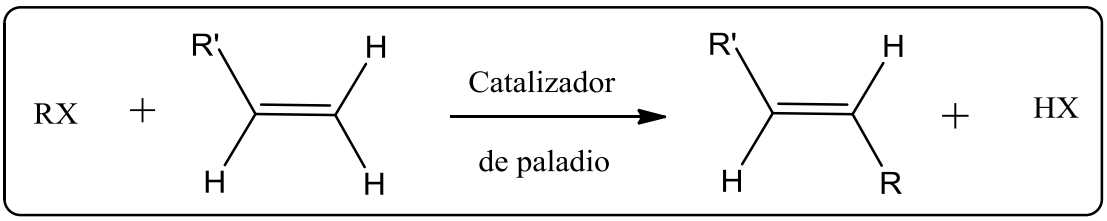
Esquema 3. Reacción de acoplamiento cruzado.

Estas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio fueron de gran impacto a nivel de los grupos de investigación y de manera muy especial en la industria a finales de los años 70. [62] La importancia de la reacción y su impacto fue reconocida por la comunidad científica, así Richard Heck,[63] del laboratorio de investigación de la compañía Hércules Inc., en Wilmington (EE.UU.),Ei-chi Negishi,[64] de la Universidad de Siracusa, en Estados Unidos y Akira Suzuki,[65] de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Hokkaido, en Japón obtuvieron el premio Nobel de química del año 2010 debido a sus trabajos acerca de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.[66]

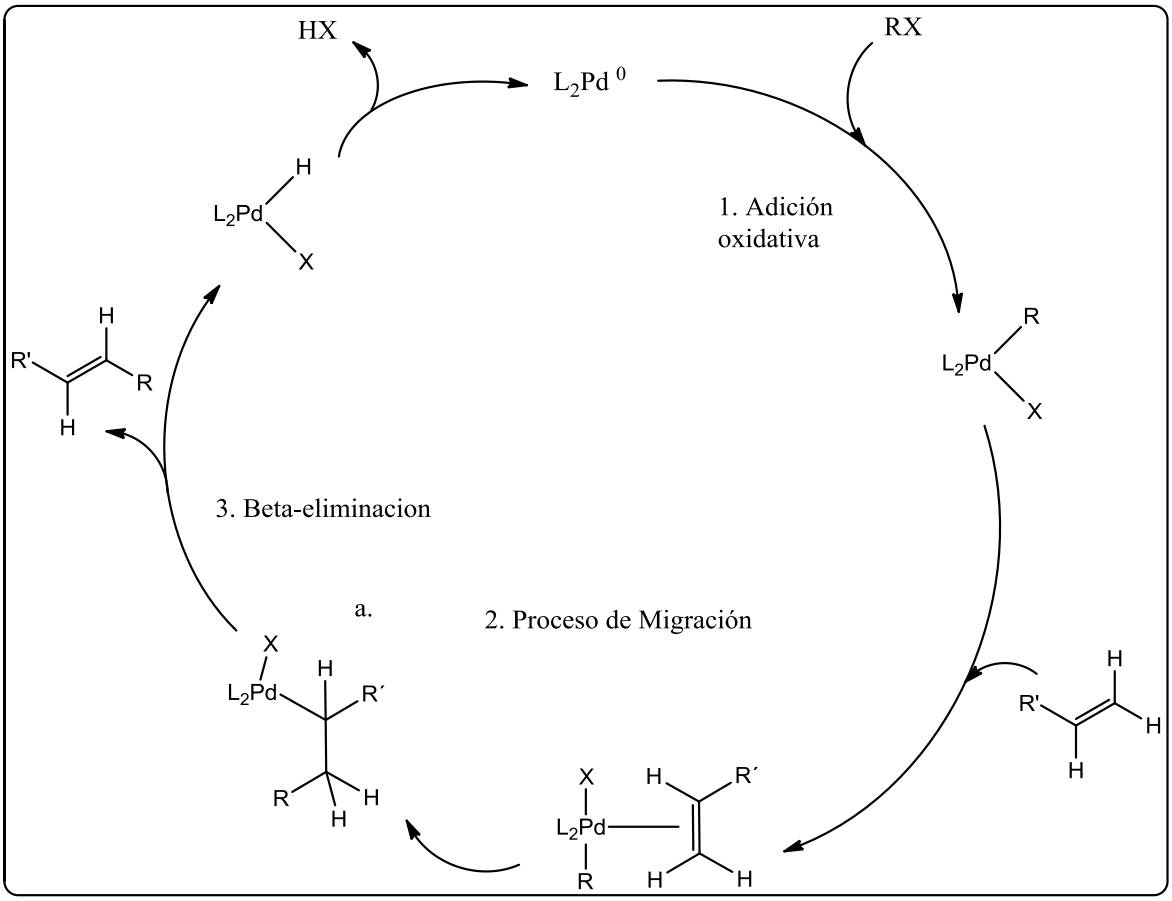
Dentro de las aplicaciones más relevantes de esta reacción se encuentran la síntesis de compuestos biológicamente activos, fármacos y creación de moléculas complejas para uso industrial.[67] En este proceso de acoplamiento cruzado se destaca la reacción de Heck.

2.2.1 Reacción de Heck.

En la reacción de Heck en 1972 el compuesto organometálico R-Pd-X (R=arilo, vinilo, etc.; X= haluro) es generado a partir de un haluro orgánico, RX, y Pd(0) en una llamada adición oxidativa. [63] (Esquema 4)



Esquema 4. Forma esquemática de la reacción de Heck.R= arilo, vinilo, alquilo; X= haluro, triflato, etc.



Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Heck .

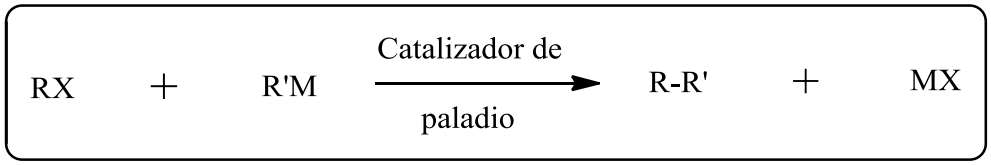
En el mecanismo de la reacción de Heck, (Esquema 5) el primer paso es la adición oxidativa (1) del haluro al compuesto órgano metálico de paladio LnPd0, conllevando a un cambio en el estado de oxidación del paladio pasando de Pd(0) a Pd(II) y formándose el compuesto RPdX. En esta reacción se forma un nuevo enlace paladio-carbono. En la siguiente etapa (2) la olefina se coordina al centro metálico

Y en un tercer paso (3), se da la inserción del grupo R y del metal al doble enlace generando el nuevo enlace carbono-carbono (estructura a). Por último, la liberación del grupo orgánico ocurre por medio de una β-eliminación de un hidruro el cual forma la nueva olefina en la que el grupo R del haluro orgánico RX ha reemplazado a un

átomo de hidrógeno. En este paso, se forma una especie intermedia de vida corta, LnHPdX, la que pierde HX (5) para regenerar al catalizador e iniciar un nuevo ciclo catalítico de Pd (0).[63]

2.2.2 Reacción de Negishi.

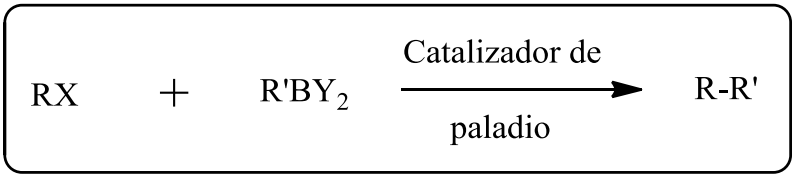
Negishi uso compuestos orgánicos de zirconio o aluminio para los acoplamientos. Los buenos resultados obtenidos lo incitaron a usar especies organometálicas cada vez menos reactivas. El gran avance llegó en 1977, cuando Negishi introdujo compuestos organometálicos de zinc como par nucleofílico en el acoplamiento cruzado.[62] (Esquema 6)



Esquema 6. Esquema general de la Reacción de Negishi.R= radical arilo, alquenilo, alquinilo o acilo; R' = radical arilo, heteroarilo o alilo; X= haluro o triflato. En esta reacción M implica un haluro metálico, principalmente de zinc: ZnY (Y= Cl, Br).

2.2.3 Reacción de Zuzuki.

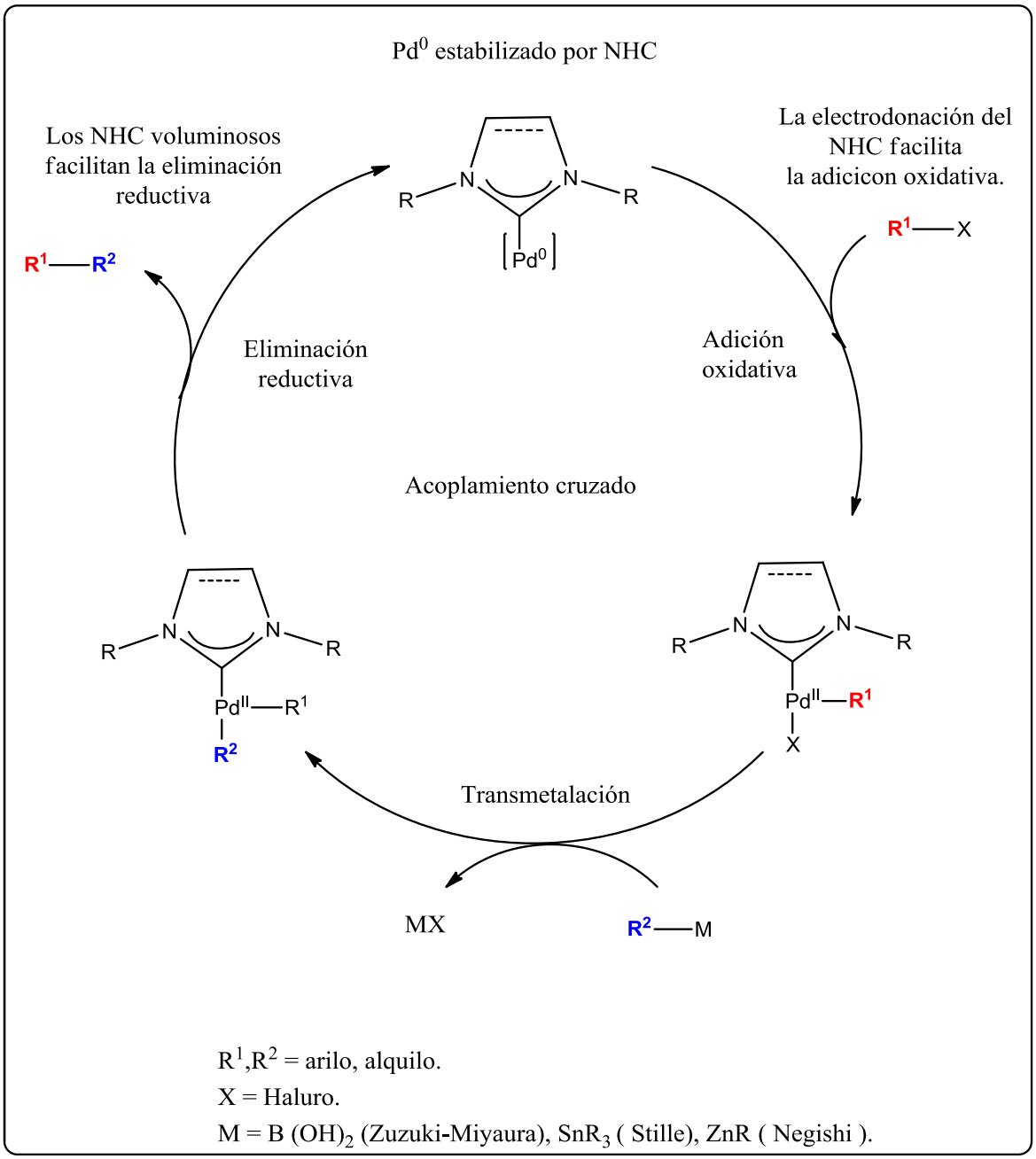
En este caso se usan los ácidos borónicos en lugar de organozinc. Los primeros son fáciles de manejar y son estables al aire y a la humedad; sin embargo, se requiere de una base para la cuaternización del boro a un boronato, para volverlo así un buen agente de transferencia de carbaniones.[67] (Esquema 7)



Esquema 7. Reacción de Suzuki empleando compuestos de boro. R y R' = arilo, vinilo, alquilo; X = haluro, triflato; Y= OH, OR.

Una manera particular de mejorar la estabilidad de la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio, es la variación de los ligandos fosfinas asociados al metal por los ligandos carbenos. Se destaca que en estas reacciones de acoplamiento cruzado donde se da la formación de enlace carbono-carbono y carbono-heteroátomo en ciclos catalíticos redox, por medio de las propiedades electrónicas y estéricas de los NHC mejoran cada una de las etapas de esta reacción en el ciclo. [68] (Esquema 8)

La riqueza electrónica de los NHC favorece la adición oxidativa, mientras que los factores estéricos favorecen la eliminación reductiva del ciclo catalítico, llevando a la formación estable nuevamente del Pd0.



Esquema 8. NHC como ligandos en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

La fuerte donación α del carbeno al centro metálico activo y rico en electrones, mejora la adición oxidativa en la primera etapa de reacción del ciclo catalítico en los sustratos

de enlace carbón-halógeno. Esto es particularmente importante para los acoplamientos a los cloruros de arilo, quienes poseen enlaces carbón-cloro muy resistente a la adición oxidativa. Por otro, lado la alta influencia estérica que poseen los NHC, resulta muy favorable para la etapa final de reacción en la eliminación reductiva y recuperación al final del ciclo del catalizador.

Desde el informe de Herrmann y su grupo,[69] se han sintetizado y preparado un gran número de compuestos metal-NHC que han sido empleados en procesos catalíticos de acoplamiento cruzado con paladio, incluyendo en otras ocasiones metales diferentes como el niquel,[70] demostrando una buena eficiencia.

Los carbenos imidazol-2-ilideno y del imidazolidin-2-ilideno son los más estudiados y usados, especialmente los que tienen ligandos muy voluminosos como IPr y SIPr.

En muchos casos estas especies catalíticas se preparan *in situ* empleando un metal adecuado en presencia de la sal de azolio, aunque muchos catalizadores pre-formados estables se han desarrollado en pre-catálisis como es el caso del complejo de NHC-Pd(II)-PEPPSI, introducido por Organ y su grupo. [71] (Figura 18)

La disociación del ligando 3-cloropiridina in situ provoca la reducción al paladio (0) originando NHC estables, con alta actividad catalítica para los procesos de acoplamiento cruzado, incluyendo el Negishi, Suzuki-Miyaura entre otros.

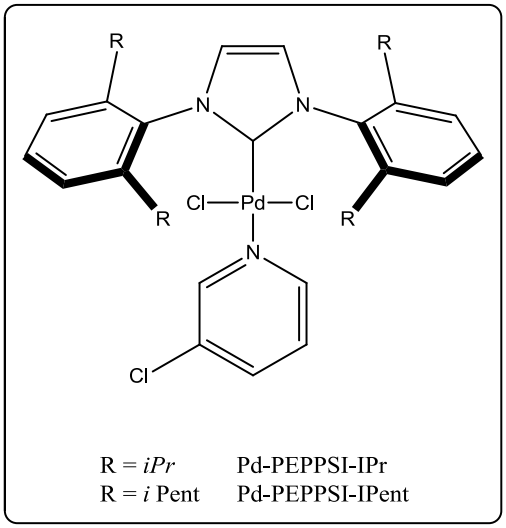


Figura 18. Estructura de Pd-PEPPSI-NHC pre-catalizador (Pre-catalizador de piridina mejorada para la preparación, estabilización e iniciación). Catalizadores de paladio para activos para reacciones de acoplamiento cruzado.

3. SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

Es un procedimiento usado para la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de compuestos no quirales. La información quiral necesaria puede proceder bien de auxiliares quirales, de enzimas, o de catatalizadores quirales no enzimáticos. El empleo de auxiliares quirales[72] implica la unión covalente del sustrato al auxiliar ópticamente puro. La misión del auxiliar radica en controlar la esteroselectividad de las reacciones aplicadas dando lugar a distinta cantidad de estéreo isómeros, los cuales mediante métodos convencionales de separación son transformables en aductos diasteroméricamente puros. La eliminación del auxiliar en el aducto formado completa la secuencia, liberándose el producto deseado enantio enriquecido. Por otro lado, las enzimas son los dispositivos moleculares que determinan las transformaciones químicas en los sistemas biológicos. Sus características más destacadas son su poder catalítico y su especificidad. Estas propiedades, y la eficacia con la que generan compuestos ópticamente puros, han convertido a la biocatálisis[73] en la alternativa más sencilla para la preparación de compuestos quirales estereoselectivamente. La conversión teórica de las reacciones catalizadas por enzimas es del 100%, constituyendo una metodología muy efectiva para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Sin embargo, su alta especificidad resulta una limitación en términos de generalidad y versatilidad sintética.

Dentro de la síntesis asimétrica, la catálisis asimétrica es de particular interés. Dando el curso estereoquímico de la reacción, es controlado por un catalizador. El modo en que estos catalizadores inducen quiralidad es semejante al de las enzimas, ya que el catalizador interacciona de forma reversible con el sustrato formando una especie de "bolsillo quiral" en el estado de transición, al igual que las enzimas, favoreciendo así la formación de un enantiómero frente a otro. Las dos áreas fundamentales dentro de la catálisis asimétrica son la catálisis organometálica,[74] que consiste en la aplicación de las propiedades catalíticas de los complejos metal-ligando orgánico quiral, y la organocatálisis,[75] definida como la catálisis mediante moléculas orgánicas quirales de bajo peso molecular.

A nivel de la síntesis asimétrica con compuestos NHC se han destacados los trabajos de organocatálisis del grupo Enders - Balensiefer ,[76] especialmente en las reacciones de la condensación benzoínica y reacción de Stetter; y a nivel de los metal carbenos, que es la base de investigación de este trabajo se destacan el grupo de Perry-Burgess,[77] especialmente en la reacción de hidrogenación de alquenos o reducción asimétrica.

3.1 ORGANOCATÁLISIS.

3.1.1 Condensación Benzoínica

Es una reacción entre dos aldehídos aromáticos especialmente el benzaldehído. Esta reacción es catalizada en el caso del grupo de Ender por el carbeno del tipo triazol, (Figura 19).

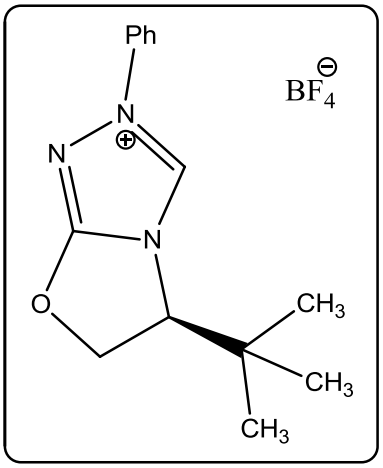
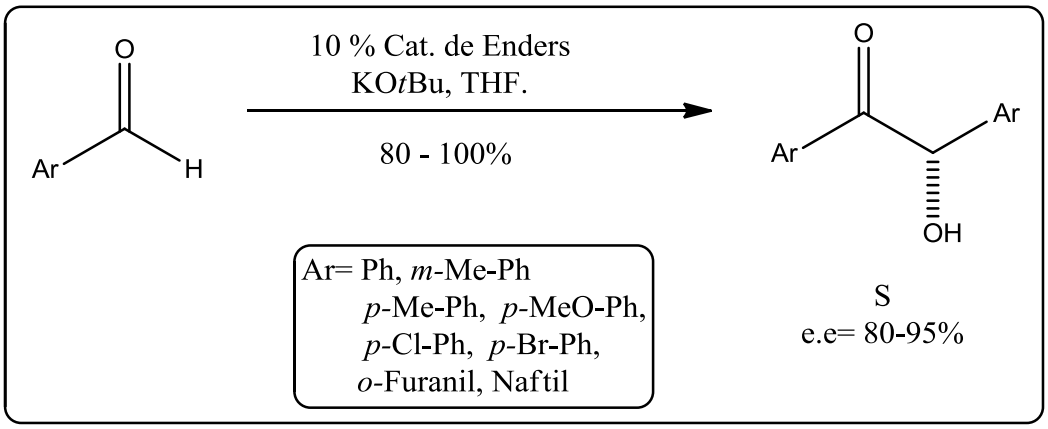


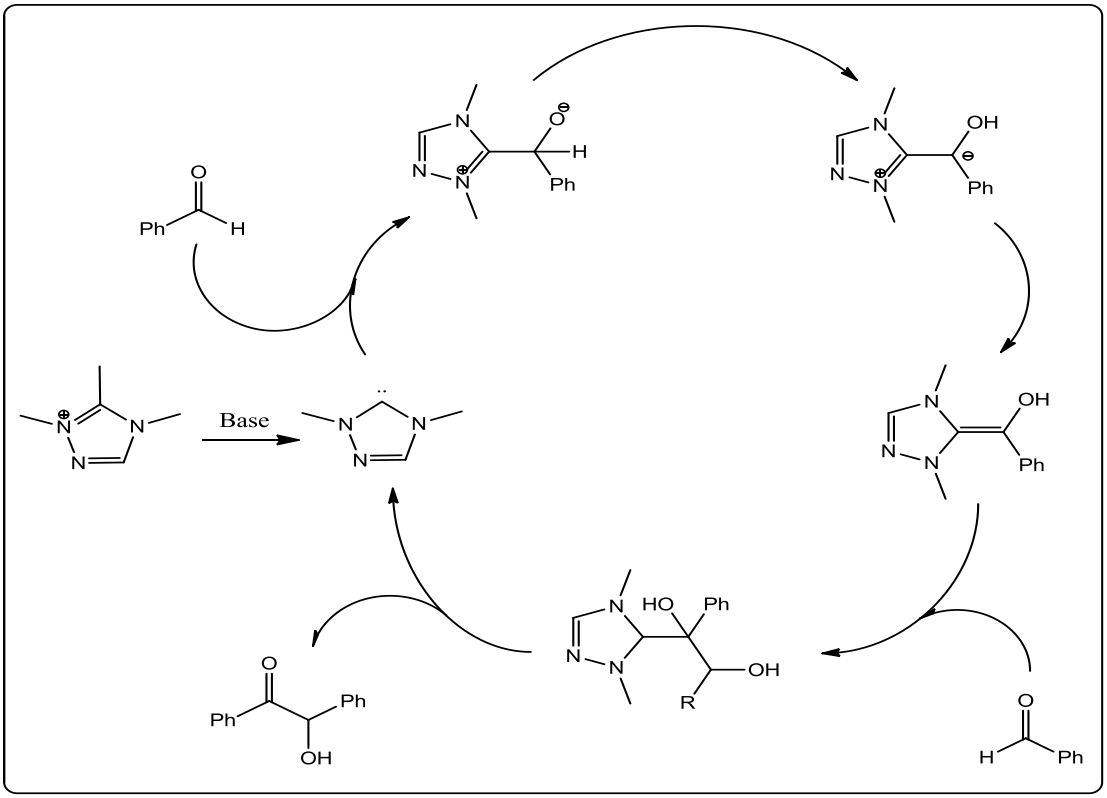
Figura 19. Sal de triazolio usado por el grupo de Enders como precursor catalítico en la Condensación Benzoínica.

Este actúa como nucleófilo y el producto de la reacción es una aciloína ó benzoina,[76] con rendimientos cercanos del 80% y una enantioselectividad del 90%. Las reacciones con otros aldehídos también dieron buenos rendimientos hasta de un 95 % de e.e. (Esquema 9)



Esquema 9. Condensación de aldehídos con sales de triazolio reportada por el grupo de Enders.

El mecanismo general de la reacción fue propuesto por Breslow en 1958,[78] con sales de tiazolio y acondicionado posteriormente por el grupo de Ender con sales de triazol.[76] El ciclo catalítico inicia con la desprotonacion de la sal de azolio para generar el carbeno, posteriormente se da un ataque nucleofílico al centro electrofílico del aldehído y genera un intermedio tetraédrico, posteriormente de una transferencia de hidrogeno se genera el anión acilo, el cual forma la hidroxi-enamina, conocido comúnmente como intermediario tipo Breslow, que funciona como el agente nucleofílico para atacar el centro electrofílico de otra molécula del aldehído, para obtener la hidroxi cetona y regenerando el carbeno.



Esquema 10. Mecanismo general de la Condensación Benzoínica propuesto por Breslow.

La configuración absoluta de la benzoina obtenida fue S, y se puede explicar por el estado de transición de Breslow, pues el sustituyente terbutilo bloquea el ataque por una de las caras de este, por tal razón la segunda molécula de aldehído ataca por el lado opuesto a la molécula. Además el sustituyente fenil del resto del enol podría causar una pre-orientación en la segunda aproximación del segundo aldehído, que conduce a la formación favorable del nuevo enlace carbono- carbono, y en consecuencia a la formación del estereocentro en configuración S.[77] (Figura 20)

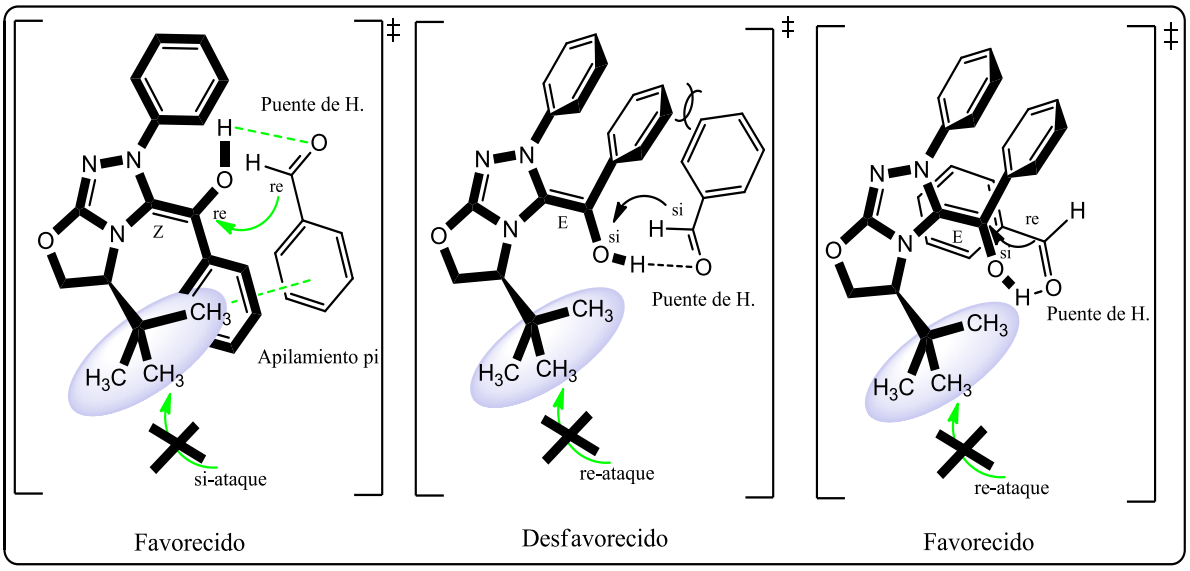
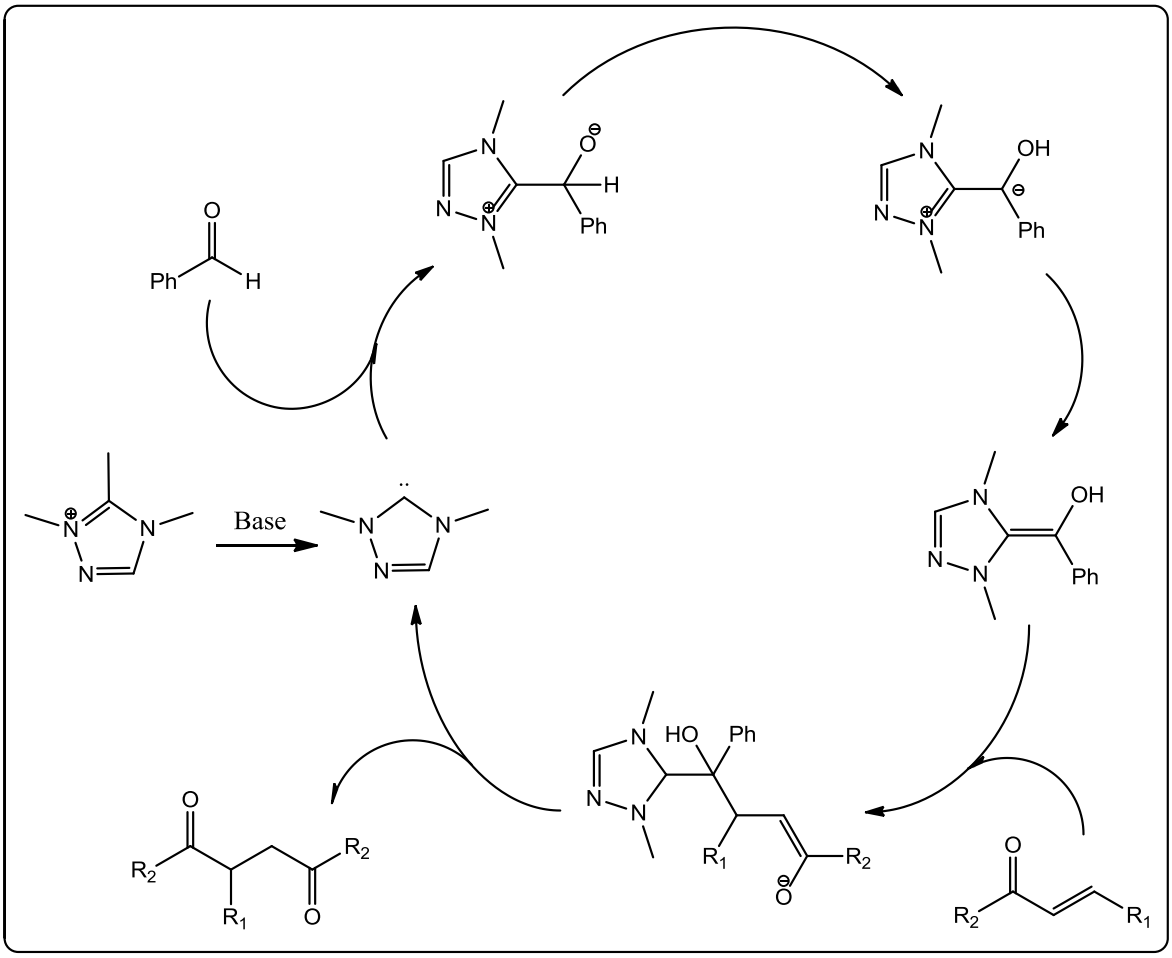


Figura 20. Posibles estados de transición para la condensación benzoínica propuesta por los grupos de Enders y Houk.

3.1.2 Condensacion de Stetter.

La reacción de Stetter es una adición tipo 1,4 de un aldehído a un compuesto α,β-insaturado catalizado por una sal de tiazolio. Esta reacción compite con la reacción de condensación benzoínica de adición tipo 1,2, que es totalmente reversible y la reacción

Stetter da los productos más estables dentro de los cuales podemos mencionar 1,4 dicetonas y los ácidos 4-cetocarboxilicos.[79] El mecanismo de la reacción de Stetter es análogo a la reacción benzoinica (Esquema 11)



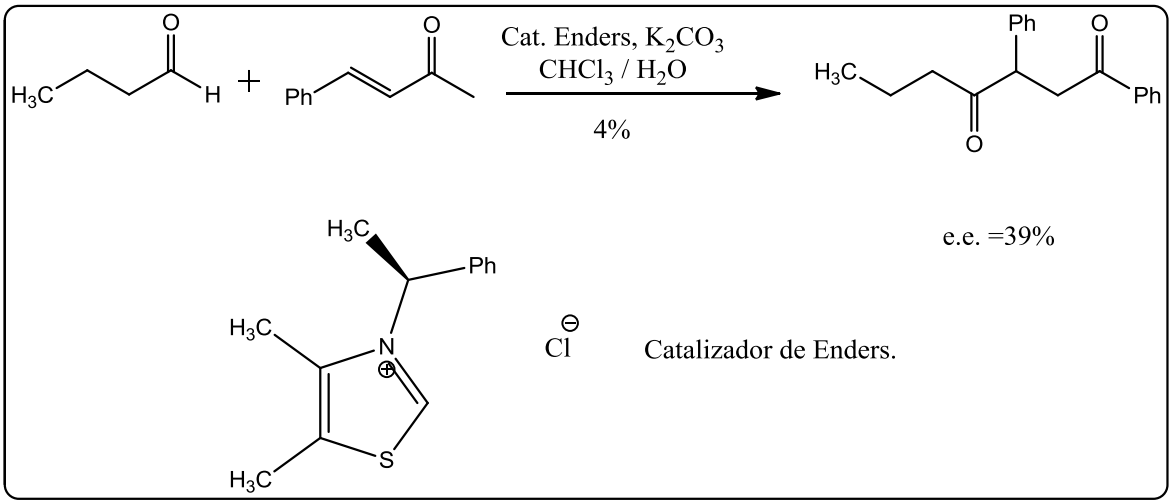
Esquema 11. Mecanismo general de la Condensación de Stetter.

La desprotonacion de la sal de azolio origina el carbeno y se adiciona un aldehído originando el intermediario tipo Breslow. En presencia de un aceptor de Michel se da la adición al compuesto insaturado, generando un intermediario tetraedral, por ultimo

ocurre una tautomerización se forma el compuesto 1,4 dicarbonílico y se regenera el carbeno.[80]

El grupo de Enders aplicó nuevos catalizadores de sales de tiazolio quirales en sus primeras investigaciones de síntesis asimétrica especialmente con la reacción de Stetter. La reacción se da entre el butanal con una chalcona, origionado la 1,4-dicetona con un rendimiento químico del 4% y un exceso enantiomerico del 39%.[80]

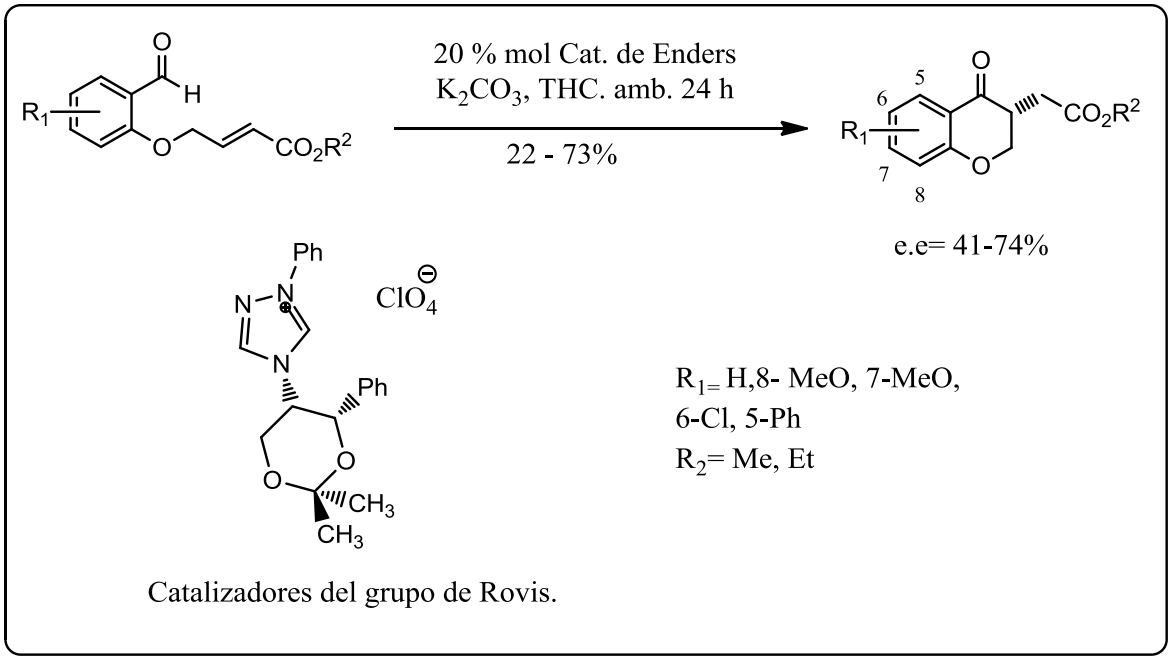
(Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis asimétrica con la reacción Stetter.

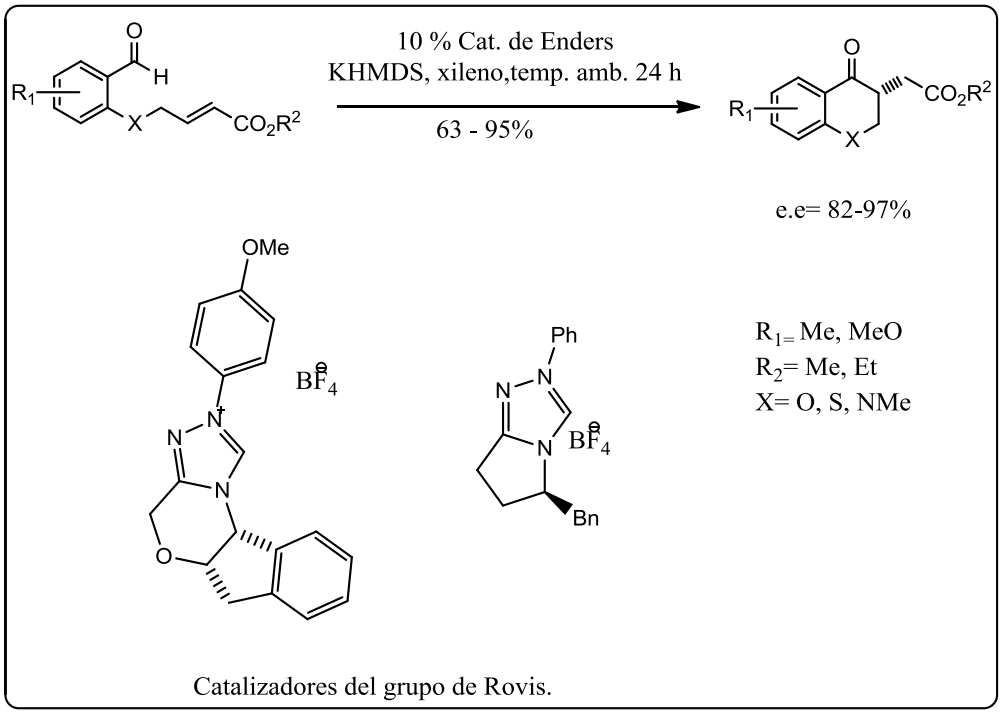
Posteriormente el grupo de Enders desarrollo una variante intra-molecular de la reacción de Stetter, donde se originaron cromonas con buenos rendimientos de reacción en el rango de 22- 73%, y un exceso enantiomérico de 41 a 74%.

(Esquema 13).



Esquema 13. Primera síntesis asimétrica intramolecular desarrollada por el grupo de Enders.

Recientemente Rovis y su grupo desarrollaron dos nuevos catalizadores usando sales de triazolio, encontrándolos muy eficaces en la reacción asimétrica de Stetter. El Aminoindanol derivado triazolio junto con fenilalanina derivada del triazolio, generaron productos de 4-cromanona en un buen rendimiento hasta del 95 % y alta enatioselectividad entre 87 y 97 e.e. [81] (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción Intramolecular de Stetter desarrollada por el grupo de Rovis.

3.2 CATALISIS ORGANOMETÁLICA CON METAL-CARBENOS.

Los reportes sobre carbenos quirales y sus aplicaciones en catálisis asimétrica han estado en aumento a partir del año 2001. Muchos catalizadores NHC quirales y metal-carbenos se han desarrollado, sin embargo se han destacado su uso en un número limitado de reacciones orgánicas.[82]

Desde el desarrollo de estos catalizadores aquilares se han destacado grupos de investigación como el de Enders[79], Herrmann[83] , Burgess[84] y recientemente Pfaltz;[85]

aplicando los catalizadores a reacciones orgánicas, y diseñando estrategias de síntesis para diversos catalizadores.

Del complejo metal-NHC (Figura 21) se puede deducir que es una estructura heterocíclica plana con sustituyentes adyacentes a los átomos de nitrógeno (R_1 y R_2),en forma de sombrilla y con un átomo central metálico; donde se pueden dar rotaciones alrededor de los enlaces N-R y C-M, ocasionando baja enantioselectividad en la catálisis asimétrica.[83]

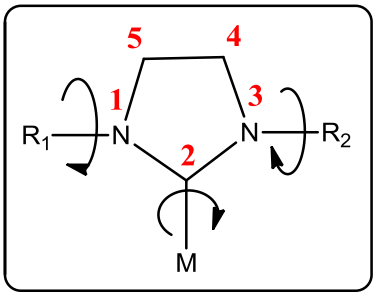


Figura 21. Estructura del complejo metal-NHC y sus posibles rotaciones de enlace.

Para generar un entorno rígido en el centro catalítico del metal se han diseñado diversas estrategias que hacen variar la enantioselectividad en el proceso y las características anisotrópicas del compuesto, evitando la rotación del enlace metal-carbeno y enlaces nitrógeno- carbono de los grupos sustituyentes.[68] Dentro de estas estrategias se pueden mencionar:

3.2.1 Diseño de ligandos NHC monodentados:

- Aumentar el volumen estérico de los de los N-sustituyentes para incrementar la quiralidad del metal-NHC, en especial con grupos voluminosos localizados en los carbonos 4 y 5 del heterociclo. (Figura 22).

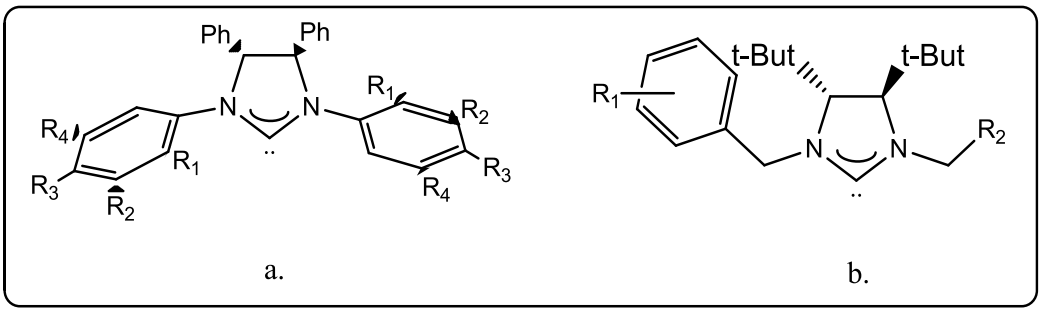


Figura 22. Diseño de ligandos NHC monodentados con aumento del volumen estérico.

- Introducir un sustituyente quiral rígido como el *para*-ciclofano en los N-sustituyentes, haciendo efectiva la restricción de la rotación interna. (Figura 23)

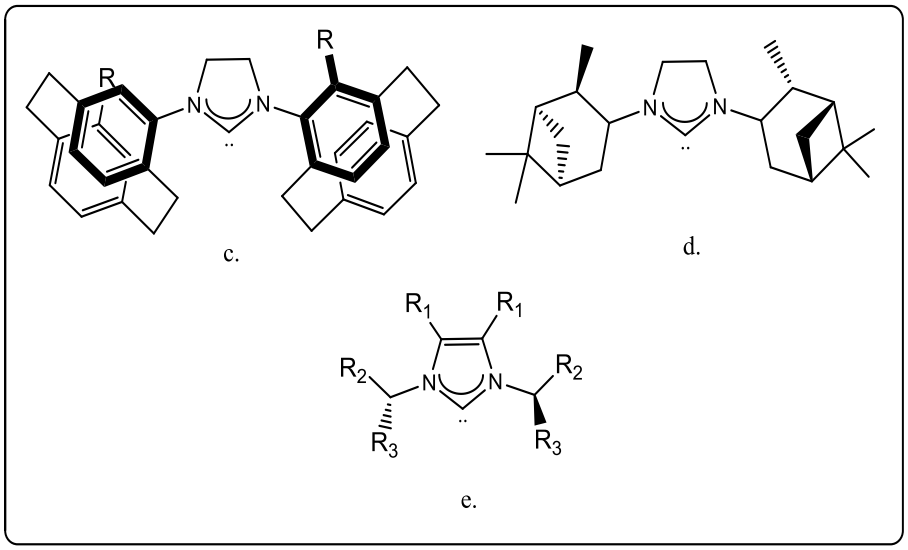


Figura 23. Diseño de ligandos NHC monodentados con sustituyente quiral rígido.

- Fusionar ciclos para generar biciclos o triciclos bloqueando la rotación interna de los enlaces C-N. (Figura 24)

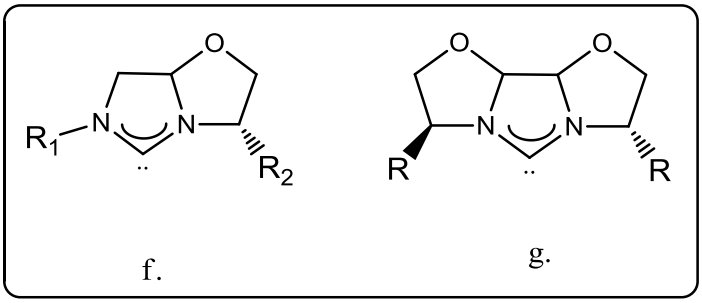


Figura 24. Diseño de ligandos NHC monodentados formando biciclos o triciclos.

- Cambiando el tamaño del anillo altera la planaridad característica de los anillos de tres cuatro y cinco miembros. (Figura 25).

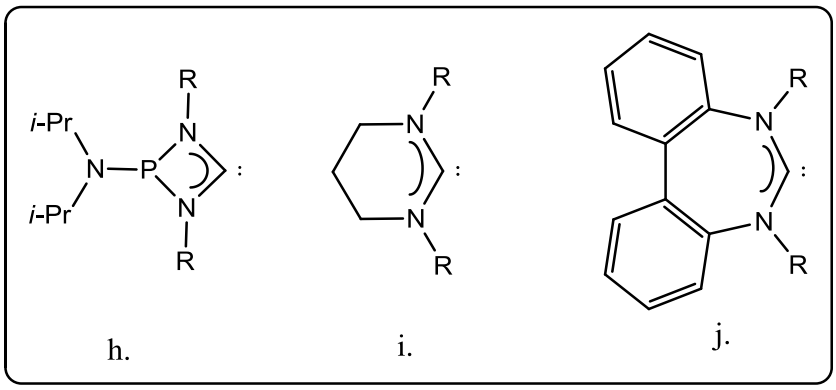


Figura 25. Diseño de ligandos NHC monodentados cambiando el tamaño de los anillos.

3.2.2 Diseño de ligandos bidentados:

- Introducir un grupo de unión (linker) en los N de los ciclos a fin de bloquear la rotación interna, originado un plano de simetría en el carbeno, este

bloqueo se incrementa aumentando el volumen de los sustituyentes en los carbonos 4 y 5 del heterociclo. (Figura 26)

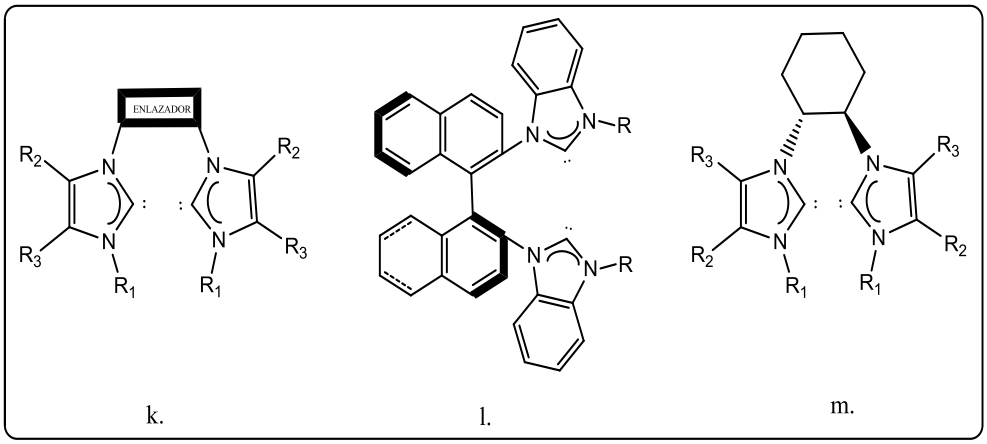


Figura 26. Diseño de ligandos NHC bidentados con un grupo de unión (linker)

- En comparación con los carbenos simétricos los no simétricos son los más estudiados en asociación con grupos como oxasolinas, fosfinas y heteroátomos, sobre la base del binaftil, ferroceno planar quiral y paraciclofanos.(Figura 27)

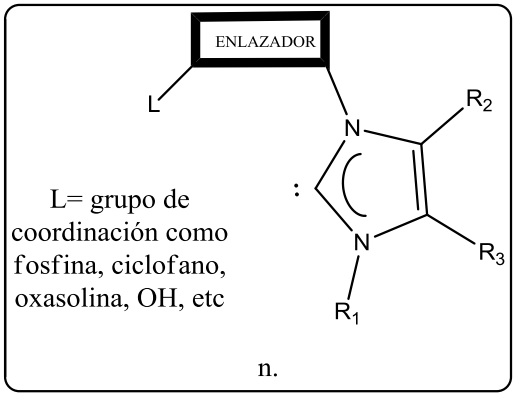


Figura 27. Diseño de ligandos NHC bidentados con un grupo de unión (linker) asociado a grupos como oxasolinas, fosfinas y heteroátomos.

3.2.3 Diseño de ligandos tri-dentados: la rotación interna puede ser bloqueado por la introducción de grupos de coordinación en los N-sustituyentes.

(Figura 28).

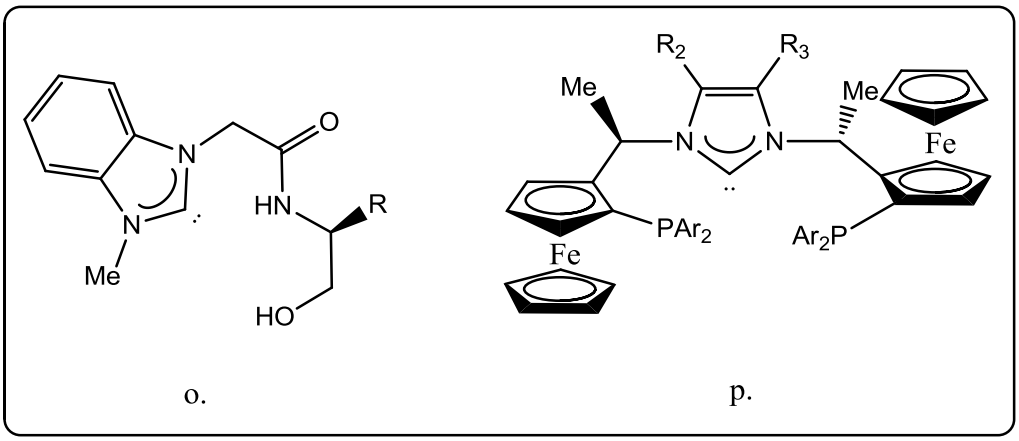


Figura 28. Diseño de ligandos NHC tridentados con grupos de unión en los N-sustituyentes.

Dentro de los usos que podemos mencionar de estos posibles catalizadores podemos encontrar la hidrogenación o reducción asimétrica.

3.3 REDUCCIÓN ASIMETRICA.

El desarrollo de catalizadores eficaces y altamente enantioselectivos para la hidrogenación asimétrica de olefinas sigue siendo un gran reto, a pesar de que los métodos se encuentran ya bien establecidos, siempre se está en busca de mejores rendimientos; en todos estos procesos se parte de catalizadores de Rh y Ru utilizando fosfinas quirales como ligandos. Sin embargo los métodos más usados en la parte académica e industrial son todavía limitados a ciertas clases de olefinas que tienen

grupos funcionales polares que pueden coordinar con los catalizadores y la posterior reducción de los diversos sustratos olefínicos.[86]

Los ligandos de fosfina bidentados quiral-oxazolina desarrollados por el grupo de Pfaltz y Helmchen han demostrado ser uno de los métodos más eficientes en la hidrogenación enantioselectiva de olefinas.[87] A partir de estos trabajos Burgess y sus colaboradores reportaron el uso de un catalizador tipo NHC-oxazolina de iridio, en la hidrogenación enantioselectiva de alquenos.[84] (Figura 29).

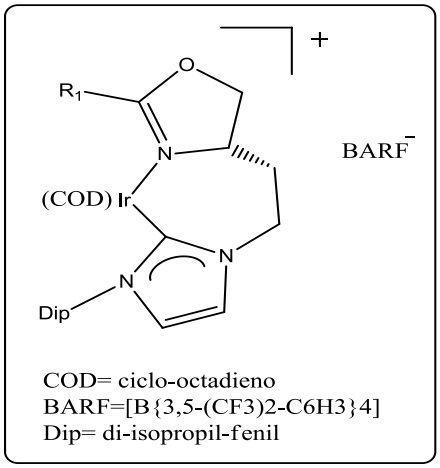
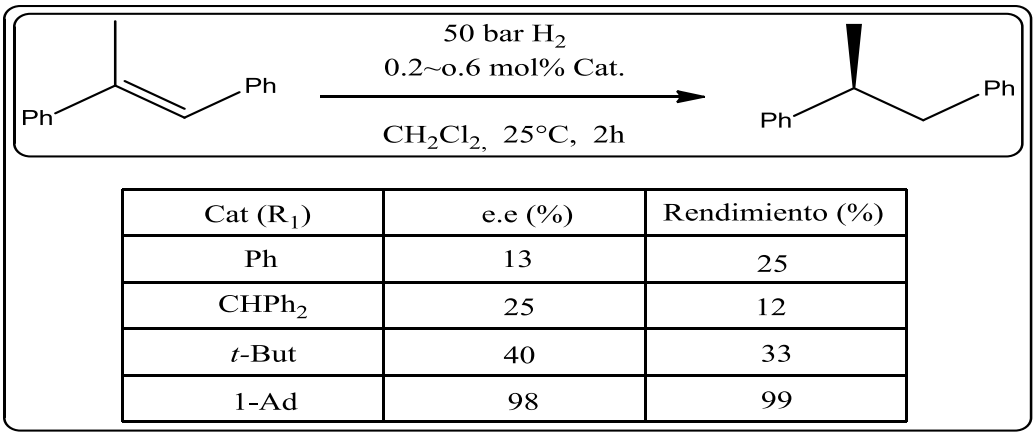


Figura 29. Complejo quiral bidentado oxasol-NHC de Iridio.

El complejo demostró ser el más activo y selectivo para esta reacción química, proporcionando el correspondiente producto en un 98% e.e y 99% de rendimiento (Esquema 15).



Cat (R_1)	e.e (%)	Rendimiento (%)
Ph	13	25
$CHPh_2$	25	12
t-But	40	33
1-Ad	98	99

Esquema 15. Complejos quirales bidentados NHC-oxazolina de iridio, usados en la hidrogenación asimétrica de alquenos.

Durante la evaluación en diversos sustratos se pudo obtener una enantioselectividad de hasta un 98 % de e.e en la hidrogenación de los E-alquenos, mientras que para los Z, obtuvieron productos con valores de enantioselectividad más bajos. (Figura 30)

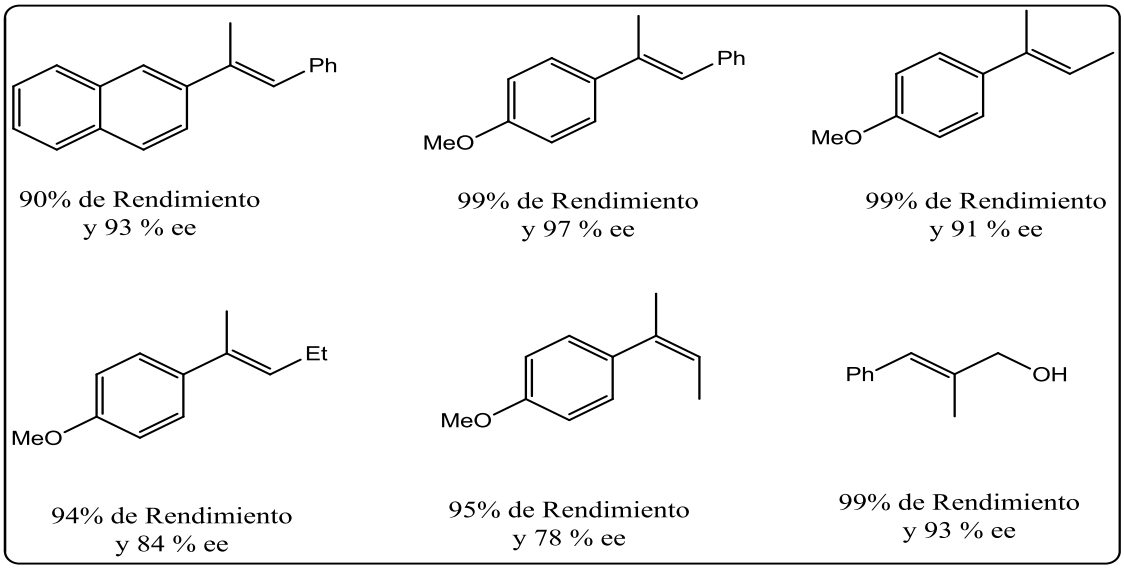
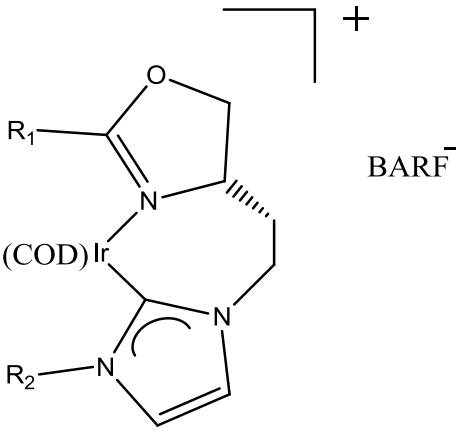


Figura 30. Resultados de hidrogenación asimétrica de alquenos trisustituídos por el catalizador tipo NHC-oxazol de iridio, con el sustituyente adamantil.

Con la obtención de buenos resultados en la hidrogenación asimétrica de E-alquenos, los autores prepararon una pequeña biblioteca de complejos de iridio con una serie variada de sustituyentes, R_1 y R_2.[88] (Figura 31).



R_1	R_2
1-Ad	*t*-Bu
1-Ad	$CHPh_2$
1-Ad	Mes
1-Ad	3,5-*t*-Bu_2-4-$MeOC_6H_2$
1-Ad	2,5-$Et_2C_6H_3$
1-Ad	3,5-*t*-$Bu_2C_6H_3$
t-Bu	1-Ad
t-Bu	*t*-Bu
t-Bu	$CHPh_2$

Figura 31. Complejos quiral bidentado de oxazol-NHC de iridio.

Los enantioselectividades y rendimientos fueron sensibles a cambios muy pequeños en el catalizador y variedades de sustrato, pero poco sensible a las variaciones de temperatura y la presión de gas hidrogeno cuando se usaron alquenos tri-sustituidos.

Por otra parte, se podría obtener el 89% de e.e en alquenos 1,1-disustituidos a 1 bar de hidrógeno, en comparación con sólo el 41% de e.e. bajo a 50 bares de hidrógeno. La estereoquímica opuesta se observó en condiciones de alta presión / de baja temperatura con hasta un 64% de e.e. (Figura 32)

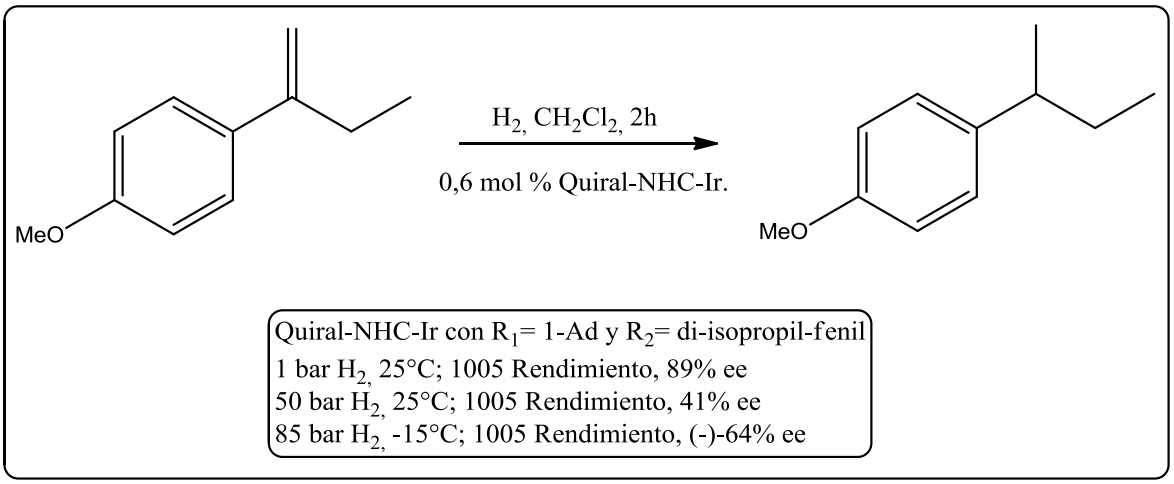


Figura 32. Hidrogenación asimétrica de alquenos 1,1-disustituidos, catalizados por complejos NHC-Ir.

Esta hidrogenación catalítica de alquenos por medio del catalizador de iridio , indica que los alquenos coordinan preferiblemente la cara trans del carbeno, que los alquenos trisustitudos arrojan excelentes resultados debido a las interacciones estéricas del grupo adamantilo del catalizador.[89]

4 CONCLUSIONES

El desarrollo de adecuado y eficaces ligandos quirales NHC sigue siendo un gran desafío en la actualidad, a pesar de que en la síntesis asimétrica han logrado reacciones orgánicas con altos rendimiento y enantioselectividades, como es el caso de la metátesis de olefinas, acoplamiento cruzado e hidrogenación.

Sin embargo muchas reacciones todavía sufren de baja enantioselectividad y actividad catalítica, por lo que se siguen desarrollando estrategias de nuevos diseños de catalizadores basados en las propiedades electrónicas y estéricas.

En general los carbenos se comportan mejor que los ligandos fosfina debido a su estabilidad con el metal, la fuerte interacción metal ligando hace que la coordinación NHC-metal sea menos débil que la unión metal fosfina y a su vez más estable a variaciones térmicas y condiciones oxidativas, por lo que mostró actividades catalíticas mucho mejor en las síntesis asimétrica que no se podían ver con las fosfinas. Por ejemplo a nivel de la hidrogenación asimétrica con metal carbenos se lograron llegar a obtener rendimientos de reacción de un 99% y obtención del producto en un 98% e.e.[84]

Los complejos metal-carbeno resultan muy eficaces para el desarrollo de nuevos diseños de catalizadores. Estas interacciones metal-carbenos resultan ser muy

variadas y dependen tanto de los sustituyentes, densidad electrónica y estado de oxidación del metal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F.P.; Bertrand, G. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 39.

2. Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev*. **2009**, *253*, 862.

3. Herrman, M.; Liebigs J. *Ann. Chem*. **1955**, *95*, 211.

4. Doering, W.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1954**, *76*, 6162.

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

6. Castarlenas, R. *Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza*. **2011**, *66*, 7.

7. Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S.P. *Chem. Rev*., **2009**, *109, 3612*

8. Taber, D.; Frankowski, K. *J. Org. Chem*., **2003**, *68* ,6047.

9. Frenking, G.; Sola, M.; Vyboishchikov, S. F. J. *Organomet. Chem*. **2005**, 690, 6178.

10. (a) Schoeller, W.W.; Eisner, D.; Grigoleit, S.; Rozhenko, A.B.; Alijah, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122* ,10115. (b) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. *J. Organomet. Chem.* **2004,** *689*,3857.

11. (a) Harrison, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*,4112.

12. Irikura, K.K.; Goddard III. W.A.; Beauchamp, J.L. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**,*114*, 48.

13. Taylor, T.E.; Hall, M.B. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*,1576.

14. Lappert, M. *J. Organomet.* **1988**, *358*, 185.

15. (a) Nakatsuji, H.; Ushio, J.; Han, S.; Yonezawa, T. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 426. (b) Jacobsen, H.; Ziegler, T. *Organometallics.* **1995**, *14*, 224.

16. Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transitions Metal*. 2ª Ed. John Wiley and Sons. New York, **1994**, Cap. 11.

17. Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G.; *J. Organomet. Chem*. **2004**, *689*, 3857.

18. Taylor, T.; Hall, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 1576.

19. Wanzlick, H.; Schönherr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141.

20. Doering, W.; Hoffmann, A. *J. Am. Chem. Soc*. **1954**, *76*, 6162.

21. Fischer, E.; Maasböl, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.

22. Movassaghi, M.; Michael, A.; Schmidt, M., *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2453

23. Wanzlick, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962,** *1*, 75.

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

25. Bazinet, P.; Ong, T.-G. ; O'Brien, J.; Lavoie, N.; Bell, E.; Yap, G.P.A.; Korobkov, I.; Richerson, D. *Organomet*. **2007**, *26*, 2885.

26. Douthwaite,R. *Coord. Chem. Rev*. **2007**, *251* ,702

27. Despagnet-Ayoub, E.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198.

28. Hahn, F.; Jahnke, M. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2008**, *47*, 3122.

29. Sommer, W.; Weck, M. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 860.

30. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F.; Bertrand, G. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 39.

31. Pauling, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1980**, 688

32. Hopkinson, M.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature*. **2014**, *510*, 485.

33. Wanzlick, H.; Schönherr, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1968**, *7*, 141.

34. Öfele, K. J. *Organomet. Chem*. **1968**, *12*, 42.

35. Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organometallics*. **2004**, *23*, 3640.

36. Herrmann, W.; Roesky, P.; Elison, M.; Artus, G.; Öfele, K. *Organometallics.* **1995**, *14*, 1085.

37. Herrmann, W.; Gooben, L.; Artus, G.; Köcher, C. *Organometallics.* **1997**, *16*, 2472.

38. Öfele, K.; Herrmann, W.; Mihalios, D.; Elison, M.; Herdtweck, E.; Scherer, W.; Mink, J. *J. Organomet. Chem*. **1993**, *459*, 177

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

40. Öfele, K.; Herrmann, W.; Runte, O.; Artus, G. *J.Organomet. Chem*. **1995**, 498

41. Crabtree, R. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5451.

42. Normand, A. T. & Cavell, K. J. *J. Inorg. Chem*. **2008**, 2781.

43. Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev*. 37, **2008**, *37*, 1776.

44. Valente, C. et al. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 3314.

45. Mercs, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev*. **2010**, *39*, 1903.

46. Hindi, K. M., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3859.

47. Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 1746.

48. Samojlowicz, C., Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev*. **2009**. *109*, 3708.

49. Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int Ed*. **2006**, *45*, 3760.

50. Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int Ed.* **2006**, *45*, 3748.

51. Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.

52. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/. Consultado el 1 de septiembre de 2014.

53. Hartung, J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 10183.

54. Natta, G.; Dallasta, G.; Porri, L. *Makromol. Chem*. **1965**, *81*, 253.

55. Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.

56. Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

57. Huang, J. K.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics,* **1999**, *18*, 5375.

58. Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.

59. Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 9973.

60. Weskamp l, T.; Böhm, V.; Herrmann, W. *J. Organomet. Chem*. **2000**, *600*, 12.

61. Magano, J.; Dunetz, J.R. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 2177.

62. Negishi. E.I. *J. Organomet. Chem.* **2002,** *653*, 34.

63. Heck.R.F.; Nolley, J.P. J. *Org. Chem*. **1972**, *37*, 2320.

64. Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 1821.

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

66. Kantchev, E.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768.

67. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2457.

68. Hopkinson, M.N.; Richter,C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Rev. Nature*. **2014**, 5, 10, 485.

69. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed*. **1995**, *34*, 2371.

70. Gu, S.; Ni, P.; Chen, W. *Chin. J. Catal*. **2010**, *31*, 875.

71. Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2768.

72. Job, A.; Janeck, C.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253.

73. Reetz, M. T.; Brunner, B.; Schnerider, F.; Schulz, C. M.; Clouthier, M. M.; Kayser. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4075.

74. Ma, J-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4566.

75. List, B. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 5413.

76. Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res*. **2004**, *37*, 534.

77. Perry, M.C.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* . **2003**, *14*, 951.

78. Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.

79. Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1899.

80. Enders, D.; Kallfass, U. *Angew Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1743.

81. Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 10298.

82. Wanga, F.; Liua, L.; Wanga, W.; Li, S.; Shia, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012,** *256*, 804

83. Herrmann, W.A.; Goossen, L.T.; Köcher, C.; Artus, G.R.J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 725.

84. Perry, M.C.; Burgess, K.; *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**,*14*, 951.

85. Pfaltz, A.; William J. D.; *PNAS*. **2004**, 101, 16, 5723.

86. Zhang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res*. **2007**, *40*,1278

87. Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 3272

88. Perry, M.; Cui, X.; Powell, M.T.; Hou, D.-R.; Reibenspies, J.H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.

89. Fan, Y.; Cui, X.; Burgess, K.; Hall, M.B. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126,* 16688.